

# COVID-19 PANDEMİSİNDE AŞILANMANIN ÖNEMİ

**Doç. Dr. Fahriye Keskin**

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı  
(Mikrobiyoloji)

Pandemi; dünyada birden fazla ülkede veya kıtada, çok geniş bir alanda yayılan ve etkisini gösteren salgın hastalıklara verilen genel isimdir (1). İnsanlık tarihi boyunca salgın hastalıklar büyük olaylara sebep olmuştur. Bugüne kadar görülen salgın hastalıklardan insanlık tarihine en çok etki edenlerin; veba, kolera, tifüs, çiçek, ebola ve influenza olduğu bilinmektedir(2).

11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilan edilen Covid -19 pandemisi de tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemi olarak karşımıza çıkmıştır(3). Bu süreçte; bağışıklama hizmetlerinin aksayabileceği ve aşı ile önlenbilir hastalıklarda artış olabileceği riski göz önüne alınarak dünyada ve ülkemizde önlemler alınarak, planlamalar yapılmıştır.

Aşı, hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri, parazit gibi mikroorganizmaların hastalık yapma yeteneklerinden arındırılarak ya da bazı mikroorganizmaların salgıladığı zehirlerin etkisinin ortadan kaldırılarak sağlam kişilere verilmesi için geliştirilen biyolojik maddelere denir. Antijen (Ag) yapısında olup, organizmada sıvısal ve/veya hücrel immün yanıt oluşturarak, enfeksiyon hastalığını geçirmeden sanki geçirmişcesine koruma sağlarlar (4). Aşılar çocuk ve erişkin sağlığını korumada bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet ve güvenilirlik açısından 20. yüzyılın en önemli ve en etkili halk sağlığı uygulamalarından biridir (5,6). Bağışıklama hizmetlerinin temel hedefi hastalıkların ortaya çıkmasını engellemek, enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Aşılamadaki temel amaç birey ve toplumun bağışıklığının sağlanması, salgınların önlenmesi, sakatlık ve ölümlerin azaltılmasıdır (7).

Bu pandemi sürecinde virüsün yayılmasını azaltmak ve sağlık sistemleri üzerindeki etkisini hafifletmek üzere önlemler alınmalı, bu önlemler alınırken bağışıklama hizmetlerinin kesintiye uğraması sonucunda aşı ile önlenbilir hastalıklara bağlı artmış morbidite ve mortalite riskinin asgari düzeye indirilmesine özen gösterilmelidir. Bu nedenle bu makalede pandemi sürecinde bağışıklamanın devamlılığının önemi ve pnömokok ve influenza aşılarının uygulaması hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır(8).

Aralık 2019 da Çin'in Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu pnömoni etkeni patojenin insanlarda daha önce görülmeyen yeni bir virüs olduğu tespit edilmiş ve bu virüsün Coronavirüs ailesinden olduğu anlaşılmıştır. Bu virüs yeni Corona virüs 2019 (2019-nCoV) olarak adlandırılmış, daha sonra SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirilmiş ve yapmış olduğu enfeksiyon COVID-19 olarak adlandırılmıştır(9).

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Virüs, hasta bireylerden öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçılan damlacıklarla ve hastaların kontamine ettiği yüzeylerden (eller ile göz, ağız, burun mukozasına temasla) bulaşmaktadır (10).

Klinikte en önemli semptomlar, ateş yorgunluk, kuru öksürük, boğaz ağrısı, bazı hastalarda nefes darlığı ve nadiren ishal olarak karşımıza çıkmaktadır. Virüsün kuluçka süresi 2 ile 14 (ortalama 6-7) gün arasında değişmektedir. Hastalık genellikle orta-ağır bir klinik seyir göstermekte; ağır pnömoni, septik şok, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği hastalığın komplikasyonları olarak görülmektedir (11).

Pandemi dönemi boyunca bu hastalığa karşı aşı geliştirmeye yönelik yoğun araştırma-geliştirme çalışmaları ortaya çıkmıştır. COVID-19 pandemisinin insani ve ekonomik etkileri, aşı geliştirme sürecinin hızlandırılması için yeni nesil aşı geliştirme teknoloji platformlarının yeni bir paradigma ile değerlendirilmesine yol açmıştır (12). Küresel COVID-19 aşı araştırma-geliştirme çalışmaları 115 aşı adayını kapsamaktadır. Hızlanmanın zorunlu olduğu bu süreçte, aşının, acil durumlar veya benzer protokoller için 2021'in başında kullanıma hazır olması öngörülmektedir. Güncel olarak tescillenmiş olan ve Rusya menşeli bir aşı, Rusya Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanmış ve üretime bu ay sonunda başlanacağı iddia edilmiştir.

### **Covid-19 Pandemisinde İnfluenza Aşısı Uygulaması**

Grip, influenza virüsleri tarafından gelişen, akut, ciddi ve salgınlara yol açabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (13). İnfluenza salgınları dünya genelinde sürekli tekrarlanmakta, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (14). Her yıl dünya nüfusunun %5-20'sini etkileyen, yüksek morbidite ve risk gruplarında mortalite ile kendini gösteren İnfluenza, ilk kez MÖ 412 yılında Hipokrat tarafından "öksürüğü takiben gelişen pnömoni salgını" şeklinde tanımlanmıştır. Virüsün mutasyona uğraması; her bireyi enfekte edebilme yeteneği; her yıl büyük iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açan epidemiler oluşturması ve yüksek mortalite ile seyreden ve ne zaman ortaya çıkacağı bilinmeyen pandemilere neden olmaktadır.

İnflüzanın inkübasyonu 1 ila 4 gün (Ortalama 2 gün) arasında değişmektedir (15). Hastaların virüs yaymaya başlaması, semptomların görülmesinden 24-48 saat önce başlar ancak yayılan virüs sayısı semptomatik dönemdekinden çok azdır (16). Ortalama virüs yayma süresi 4-8 gün olmakla birlikte bu süre 7-10 güne kadar uzayabilmektedir. İnflüenza; ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanması ya da akması, baş ağrısı, gözlerde sulanma, kas ağrısı ve halsizlik gibi bulgularla kendini gösterebilmektedir. Genellikle 1-2 haftalık bir sürede tamamen iyileşme olmakla birlikte; yaşlılar, çocuklar ve diğer duyarlı gruplarda pnömoni gibi ağır komplikasyonlara sebep olabilmektedir(17).

İnflüenza enfeksiyonlarından korunmada aşılama en önemli korunma aracıdır (18). Virüs enfeksiyonlarından korunmak için iki tip aşı geliştirilmiştir. İlk grip aşısı 6 aylıktan büyük herkese uygulanan inaktif (ölü) üçlü influenza virüs aşısı, diğeri nazal sprey olarak uygulanan canlı attenüe influenza aşısıdır ve 5-49 yaşlarında uygulanmak üzere onay almıştır. Virüsün mutasyona uğraması ve toplumda her yıl yeniden farklı suşlar ile yeni epidemilere yol açma olasılığına karşı her yıl dünyada birçok laboratuvar influenza virüslerini toplayıp DSÖ'nün dört referans laboratuvarından birine yollar. Yapılan araştırmalar ve sonuçları Gıda ve İlaç Kabulü (FDA) ve DSÖ'nün toplantılarında tartışılarak bir sonraki kış sezonunda aşıda kullanılacak iki İnflüenza A virüs alt grubu ve bir B virüsü seçimi yapılır(19). Kontrendikasyonları olmayan  $\geq 6$  aylık tüm kişiler için rutin yıllık grip aşısı CDC ve CDC'nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) tarafından 2010 yılından bu yana önerilmektedir (20). Aşının koruyuculuğu yaklaşık bir yıl kadardır. Aşının koruyucu etkisi, uygulamadan 1-2 hafta sonra başlar, Bu yüzden, aşının en uygun zamanı, gribin en sık görüldüğü ayların hemen öncesi, yani güz ayları olup Ekim ve Kasım ayları tercih edilir. Ancak özellikle salgın başlamadıysa Aralık ayı da dahil olmak üzere her zaman aşı yapılabilir (21). Aşılama zamanı aşının etkinliği açısından önemlidir. Sağlıklı erişkinlerde koruyuculuk 6-8 ay veya daha uzun sürer. Yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu süre daha kısa olabilir ve 100 güne kadar düşebilir (22). Son yıllarda ülkemiz sörveyans verileri mevsimsel grip salgının gittikçe daha ileri tarihlere kaydığını göstermektedir (23). Aşılama zamanı coğrafi bölgeye göre de değişebilir. Çok erken yapılan aşılar özellikle yaşlı kişilerde, mevsimsel salgın başladığında etkisini yitirmiş olabilir, bu nedenle çok erken aşılama kaçınılmalıdır. Salgın başlamış olması aşılama engel değildir, özellikle risk grubunda olan kişilerde aşılama yapılması önerilir. Genel olarak sağlıklı kişilerde aşının koruyuculuğu %70-90 dolaylarındadır. Yaş ilerledikçe bu koruyuculuk azalmasına karşın yaşlı kişilerde hastaneye yatma hızında %50-60, mortalitede ise %80'e varan azalma sağlamaktadır (24). Hastalığa bağlı birçok komplikasyonun azaltılması aşı ile mümkün olabilmekte, aşılama ile

sağlık kuruluşlarının iş yükünün azaltılması ve ekonomik kayıpların (hastaneye ve yoğun bakım ünitesine yatış sayısının düşmesi, komplikasyonlarla mücadele) azaltılması diğer bir kazançtır (25). Aşı yapılması gereken grup: DSÖ 2012 yılında öncelikli grupları yeniden tanımlamış ve hem aşılanan kişi hem de fetüs ve yeni doğandaki koruyucu etkisinden dolayı gebeleri öncelikli hedef grup olarak belirlemiştir (26).

### **Aşılama Programına Dahil Edilmesi Gereken Gruplar**

- Astım
- Nörolojik ve nörogelişimsel durumlar (Beyin, omurilik, periferik sinir ve serebral palsi, epilepsi, felç, zihinsel sakatlık, orta ila şiddetli gelişimsel gecikme, kas distrofisi veya omurilik yaralanması gibi)
- Kronik akciğer hastalığı (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibroz gibi)
- Kalp hastalığı (konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi)
- Kan hastalıkları (Orak hücre hastalığı gibi)
- Endokrin bozukluklar (Diyabet gibi)
- Böbrek bozuklukları
- Karaciğer bozuklukları
- Metabolik bozukluklar (Kalıtsal metabolik bozukluklar ve mitokondriyal bozukluklar gibi)
- Hastalığa veya ilaca bağlı zayıflamış bağışıklık sistemi ( HIV veya AIDS veya kanser veya kronik steroidler gibi kişiler)
- Uzun süreli aspirin veya salisilat tedavisi alan (Reye sendromu riski) 6-18 yaş çocuk ve adölesanlar
- Aşırı şişmanlığı olan kişiler (Vücut kitle indeksi  $\geq 40$ )
- Sağlık çalışanları

Grip hastalığının, gebelerde ciddi komplikasyon ve ölüme neden olduğuna dair verilere dayanarak ACIP hamile kadınlar ve hamile kalma ihtimali olan kadınlar için inaktif grip aşısı

önermektedir. Canlı zayıflatılmış grip aşısı gebelere uygulanmamalıdır İlk 3 ay içerisinde değişik nedenlere bağlı olarak düşüklerin sıklığı nedeniyle inaktif grip aşısının bu durumdan sorumlu tutulmaması için aşılama 2. trimesterde yapılmalıdır. Grip ile hasta olma ya da başkalarına grip bulaştırma riskini azaltmak isteyen kişilerin de aşılması önerilmektedir(20).

### **İnfluenza aşılmasında dikkat edilecek noktalar:**

1. Aşı olası influenza sezonundan önce eylül-kasım aylarında yapılmalıdır.
2. Diğer aşılarla (pnömokok, MMR, Hemofilus influenzaB ve OPV) birlikte yapılabilir, ancak farklı bölgelerden kas içine uygulanmalıdır.
3. Aşı dokuz yaşından küçüklere bir ay ara ile iki doz yapılmalıdır. Emziren anneler aşı olabilir.

### **Aşının yapılmaması gereken durumlar:**

1. Grip aşısı 6 aylıktan küçük çocuklara,
2. Hamileliğinin ilk 3 ayının içinde bulunanlara
3. Ciddi yumurta alerjisi ya da aşı içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye karşı ciddi alerji öyküsü olanlara ve daha önce herhangi bir mevsimsel influenza aşısı ile ciddi alerji öyküsü olanlara uygulanmamalıdır.
4. Yüksek ateşi olan erişkinlere aşı uygulanmamalıdır.

Aşı uygulamasından sonraki 6-12 saatte ateş, halsizlik ve kas ağrısı gibi yan etkiler olabilir. Yan etkiler 1-2 gün sürer, ender olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (25).

### **Covid-19 Pandemisinde Pnömokok Aşısı Uygulaması**

Pnömoni toplumda zatürre olarak bilinen akciğer dokusunun bakteri, virüs, mantar ve diğer mikroorganizmalar tarafından meydana gelen iltihabıdır. *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) kapsüllü gram-pozitif bir bakteri olup 90 üzerinde farklı kapsüler serotipi tanımlanmıştır (27). Pnömokoklar başta pnömoni olmak üzere birçok infeksiyöz hastalığa neden olurlar. *S. Pneumoniae* infeksiyonları, risk altında olanlar arasında, küçük çocuklar ve 65 yaşı üzeri erişkinler başta gelir. Özellikle yaşlılarda ve immün sistemi zayıflatan durumlar gibi birtakım sağlık sorunları olan erişkinlerde, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (Tablo 1)(28). Genellikle asemptomatik olarak nazofarinkse kolonize halde bulunurlar. Ancak menenjit, bakteriyemi, bakteriyemik pnömoni ve septik artrit gibi mortalitesi yüksek invaziv pnömokoksik hastalıklar (İPH) yanında, daha

sık görülen ancak daha hafif ve bakteriyemi olmaksızın seyreden pnömoni, otit ve sinüzit ve gibi non-invazif pnömokoksik hastalıklara da yol açarlar(29).

**Tablo 1. (ACIP)'e Göre Pnökok Hastalıkları Yönünden Risk Grupları**

<b>İmmün Sistemi Zayıflamış Kişiler</b>	<b>Anatomik/Fonksiyonel Aspleni Olanlar</b>
Konjenital ya da edinsel immün yetmezlik	Orak hücre hastalığı ve diğer
HIV enfeksiyonu	hemoglobinopatiler
Kronik böbrek yetmezliği	Konjenital ya da edinsel aspleni
Nefrotik sendrom	Splenik disfonksiyon
Lösemi	Splenektomi
Lenfoma	<b>İmmünokompetan Kişiler</b>
Hodgkin hastalığı	≥65 yaş erişkinler
Jeneralize malignite	BOS kaçağı
Multipl myelom	Koklea implantı
Solid organ transplantı	Kronik kalp hastalığı
İyatrojenik immünoşüpresyon	Kronik akciğer hastalığı
	Kronik karaciğer hastalığı
	Alkolizm
	Diabetes mellitus
	Tütün kullanımı

Pnökok enfeksiyonlarından aşı ile korunulabilir. Pnökok aşuları ölü aşıdır. Polisakkarid kapsül, bakterinin en önemli virülans faktörü olup bu kapsüle karşı gelişen antikorlar koruyucu özelliindedir. Pnökok aşuları serotipe özgü koruma sağlarlar ve aşı kapsüle karşı geliştirilir. Ülkemizde de pnömokok aşısı çocukluk döneminde Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP)'na alınmakla birlikte, erişkinlerde standard ve rutin bir uygulama henüz sağlanamamıştır(30). Pnökok aşuları, Konjuge Pnökok Aşısı (PCV13) ve Polisakkarid Pnökok Aşısı (PPV23 ) olmak üzere iki çeşittir(31).

### **Polisakkarid Pnökok Aşısı (PPV23)**

PPV23 aşısı, uzun süredir kullanımda olup, 23 adet pnömokok serotipine ait kapsüller polisakkarit antijeni içermekte ve bu serotipler, tüm invaziv pnömokok enfeksiyonu yapan suşların %85-90'nını kapsamaktadır (32). PPV23 herhangi bir adjuvan içermemektedir.

Kişiden kişiye değişebilmekle birlikte, aşı uygulaması sonrasında antikor yanıtının iki-üç hafta içinde oluştuğu, ancak oluşan immün yanıtın sadece B hücreleri ve antikor üretimi ile sınırlı olmaktadır. Bu durum aşıya karşı oluşan immün yanıtın ve aşı etkinliğinin zamanla azalmasına ve özellikle 50 yaşın üzerindeki kişilerde, bir veya iki yılda minimal düzeylere inmesine neden olmaktadır(33). PPV23, yeterli antikor yanıtı ve immünolojik hafıza oluşturmaması nedeniyle iki yaşın altındaki çocuklara önerilmemektedir (34). PPV23 uygulaması sonrasında, sürekli fonksiyonel bir antikor yanıtının oluşması için ikinci bir rapel önerilmekte, ancak PPV23 ile tekrar tekrar aşılamanın da immün toleransa bağlı olarak yanıt azlığına (hyporesponsiveness) neden olacağına ve bu nedenle de rapel dozun, beş yıldan kısa bir arayla yapılmaması önerilmektedir (35).

### **Konjuge Pnömonokok Aşısı (PCV13)**

Konjuge aşılar, antijene bağlanan protein nedeniyle daha güçlü immünolojik yanıt üretirler. T hücre aracılı bu immün yanıt sayesinde daha iyi bir antikor yanıtı ortaya çıkar, mukozal immünite (salgısal IgA) oluşur ve bellek hücrelerinin oluşumu sağlanır (36). PCV; taşıyıcı bir proteine kovalent olarak bağlanmış olan pnömokokkal polisakkarid antijenler ile birlikte T-hücre bağımlı humoral yanıtı uyarır ve T ve B hücrelerini stimüle ederek antikor üretimini sağlar, bu sayede uzun süreli bir immün hafıza oluşturur (37). PCV aşısı, PPV23'e göre daha immunojeniktir ve daha uzun süreli hafıza oluşturarak pnömokoklara karşı uzun süreli koruma sağlar (Tablo 2).

**Tablo 2. Polisakkarit ve Konjuge Aşı Farkları**

<b>Temel özellikler</b>	<b>Polisakkarid Pnömonokok Aşısı (PPV23)</b>	<b>Konjuge Pnömonokok Aşısı (PCV13)</b>
Antikor düzeyi	Düşük fonksiyonel antikor düzeyi	Yüksek fonksiyonel antikor düzeyi
İmmün Yanıt	Kısa Dönemli	Uzun dönemli
Nazofarengeal taşıyıcılık	Yok	Var
Tekrarlayan dozların etkisi	Bazı serotiplere karşı azalmış etkinlik	18 yaş ve üzeri yetişkinlerde tek doz koruyucu etkinlik

Ülkemizde pnömokok aşılması açısından riskli gruplar ve bunlara uygulanacak aşılar şemaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu pnömokok aşısı uygulama şeması(38).**

Yaş Grubu	Aşı Durumu	Uygulama
19-64	PCV13 ya da PPV23 almamış 1 doz Bir ya da daha fazla PPV23 almış	PCV13 ve en az sekiz hafta sonra PPV23 PPV23'den en az bir yıl sonra 1 doz PCV13
65 yaş ve üzeri	PPV23 ve PCV13 almamış 1 doz	PCV13 ve en az sekiz hafta sonra 1 doz PPV23
	PPV23 almış	PPV23'den en az bir yıl sonra 1 doz PCV13
	Altmışbeş yaşı öncesi 1 doz PPV23 almış	PPV23'den en az bir yıl sonra PCV13, PCV13'den en az bir yıl sonra ve PPV23'den en az beş yıl sonra olmak üzere 1 doz PPV23
	Altmış beş yaşı öncesi 2 ≤ doz PPV23 almış	PPV23'den bir yıl sonra PCV13

### **Yan etkileri**

En sık yan etkiler; aşı yerinde ağrı ve hassasiyet (%60), şişlik ve endürasyon (%20) ile eritemdir (39). Bu etkiler 1-2 gün sürebilir. Ayrıca orta derecede yan etki olarak ateş ve miyalji oluşabilir. Lokal reaksiyonlar çoğu zaman aşı yerinde ve sınırlı olarak gelişir (40).

Sonuç olarak, aşılama; bağışıklama hizmetlerinin temel bir sağlık hizmeti olup en önemli halk sağlığı uygulamaları arasındadır. Aşı, bugün için enfeksiyon hastalığından korunmada en etkili, en güvenli, en ekonomik ve en akılcı tıbbi bir yaklaşımdır. Aşılamamanın amacı kişiyi enfeksiyon hastalıklarından korumak, hastalığı kontrol altına alarak önlemek ve mümkünse yok etmektir. Covid-19 için geliştirilmiş bir aşı henüz bulunmamaktadır. Solunum yolu ile bulaşabilecek, akciğerde hasar bırakabilecek; her türlü bakteri ve virüsleri minimize etme açısından grip ve pnömokok aşıları yapılmalıdır. Pandemi döneminde hastanelerdeki iş



yükünün azaltılması ve yoğun bakım ünitelerindeki yatakların Covid-19 hastalarına ayrılması açısından bu dönemde rutin bağışıklama hizmetlerinin aksamaması önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Honigsbaum M. Historical keyword Pandemic. *The Lancet*. 2009;373:1939.
2. Samal J. A Historical Exploration of Pandemics of Some Selected Diseases in the World. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2014; 4: 2:165-169.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
4. [https://www.who.int/immunization/documents/Elsevier\\_Vaccine\\_immunology.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf?ua=1)
5. Helps C, Leask J, Barclay L, et al. Understanding non-vaccinating parents' views to inform and improve clinical encounters: a qualitative study in an Australian community. *BMJ open*, 9(5), e026299. Doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026299.
6. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, Vardar F. Clinical practical recommendations for Turkish national vaccination schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the schedule. *J Pediatr Inf*. 2015; 9(1): 1-11.
7. World Health Organization [Internet]. Media Centre. Immunization Coverage. Fact sheet [Updated: 2016 Sep; Cited: 2016 Nov 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>.
8. [korona.hasuder.org.tr](http://korona.hasuder.org.tr)
9. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22.11 February 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2) (accessed 10 April 2020).
10. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. (<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>) (Accessed 10 April 2020).
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2002032.

12. <https://covid19.tubitak.gov.tr/covid19>
13. Treanor JJ. Influenza (including avian influenza and swine influenza). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2015:2020-24.
14. Simonsen I, Clarke MJ, Williamson DW, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality; introducing a severity index. Am J Pub Health. 1997;(12)87:1944-50.
15. CDC. 2010-2011 Influenza (Flu) Season. Accessed date, 7 June 2011: <https://www.cdc.gov/flu/pastseasons/1011season.htm>.
16. World Health Organization Writing Group, Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. Emerg Infect Dis. 2006;12(1):81-7.
17. Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, Shao PL, Chang LY, Lu CY, et al. Influenza pandemics: past, present and future. J Formos Med Assoc 2006; 105:1-6.
18. Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009:998:54-64.
19. Gallaher WR. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. Virol J. 2009 7;6:51.
20. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al.; CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(No. RR-8):1-62.
21. WHO. Vaccines against influenza- WHO position paper 2012 <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
22. WHO. Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza vaccines. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502\\_qanda\\_vaccineeffectiveness.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_qanda_vaccineeffectiveness.pdf?ua=1).
23. Badur S. Grip surveyansı ne demektir? Önemi ve ülkemize ait bulgular. "30 soruda grip" içinde. Badur S, Aydın G. İstanbul, SelenYayıncılık. 2015;61-70.
24. Snaken R. Control of Influenza. Public Health Policy. Vaccine 1999;17:61-63.
25. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. MMWR. 2018;67(3):1-20.

26. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(12):1355-61.
27. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (No. RR-9): 1-38.
28. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(1): 19-31.
29. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. *Drugs* 2012; 72(9):1243-55.
30. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmis-bagisiklama-programigenelgesi-2009.html>.
31. Taylan M. Pnömonokok aşılı. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2014; 2(1): 98-105.
32. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis* 2013; 56: e59-67.
33. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* 2012; 30: 4435-44.
34. Abzug MJ, Pelton SI, Song LY, Fenton T, Levin MJ, Nachman SA, et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 920-9.
35. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, Marchese RD, Silber J, Boslego J, et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *J Infect Dis* 2010; 201: 525-33.
36. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 16-20.

37. Musher DM. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 229-41.
38. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Risk Grubu Aşılamaları. Erişim tarihi: 3 Mart 2020. Available from: <http://asirehberi.saglik.gov.tr/genelgeler/risk-grubu-genelgesi>
39. [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/p/pneumovax\\_23/pneumovax\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf).
40. Musher DM, Manof SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010; 201: 516-24.