

KOAH Hastalarında İnfluenza ve Pnömonok Aşılama Sıklığı

The Frequency of Influenza and Pneumococcal Vaccination in COPD

Savaş Özsu¹, Ergün Uçar², Yakup Arslan², Emin Maden³, Hayati Bilgiç²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Trabzon

²Güllhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Konya

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH atakları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Atakların önlenmesinde etkin tedaviler henüz yeterli değildir. KOAH ataklarını sıklıkla bakteriyel veya viral enfeksiyonlar tetiklemektedir. Bu yüzden, KOAH tanısı olan hastalara grip ve pnömonok aşısı önerilmektedir. Yapılan çalışmalar, aşılanmanın mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermektedir.

Biz bu çalışmada, çeşitli soruları içeren anket formu ile KOAH tanılı olgularla yüz yüze görüşerek, grip ve pnömonok aşısı uygulanma sıklığını sorguladık.

Çalışmaya, Kasım 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 129 hasta alındı. Hastaların demografik verileri ve aşı uygulanma öyküleri anket formuna kaydedildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (41-85) idi ve %95'i erkekti. Hastaların %8'inde hafif, %47'sinde orta, %45'inde ağır ve çok ağır KOAH tanısı vardı. Çalışmamızda, KOAH'ta grip için aşılanma sıklığının %37, pnömonok aşılanma sıklığının ise %15 olduğu görüldü. KOAH ağırlığıyla aşılanma sıklığı arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamız KOAH olgularında aşılanma sıklığının az olduğunu göstermektedir. Bu nedenle aşılanmanın önemini daha fazla vurgulamalıyız.

Anahtar sözcükler: KOAH, bağışıklama, influenza, pnömonok

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important public health issue. COPD exacerbations are the common cause of mortality and morbidity. Efficient treatment strategies for prevention of exacerbations are still inadequate. Most acute exacerbations are triggered by viral or bacterial infections. Therefore, vaccinations against influenza and pneumococcus are currently recommended for all persons with COPD. Several studies showed that vaccination reduces the mortality and morbidity related to COPD.

The aim of present study was to investigate the influenza/pneumococcal vaccination rate and predictors of influenza and pneumococcal vaccination among them. Questionnaire forms including questions about demographic data of patients and also influenza/pneumococcal vaccination were filled by face to face interview method.

The study was carried out between November 2009 and March 2010 and this study included 129 patients. The mean age of the patients was 67 (41-85) years; and 95% were males. COPD severity was graded as mild in 8% of patients, moderate in 47%, severe and very severe in 45% respectively. The rate of patients having been vaccinated in the previous year was 37%, and the rate of pneumococcal vaccination at least once was 15%. In the present study it was found that there was no correlation between vaccination frequency and severity of COPD. This study showed that influenza and pneumococcal vaccination rates among COPD patients are quite low. Therefore, importance of vaccination should be emphasized by clinicians.

Keywords: COPD, vaccination, influenza, pneumococ

Alındığı tarih: 17 Aralık 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 07 Şubat 2011; **Kabul tarihi:** 19 Mart 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Yard. Doç. Dr. Savaş Özsu, KTÜ Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD Trabzon, Tel: 0 (462) 377 54 07; E-posta: savasozsu@gmail.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(1): 21-25

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı toz ve partiküllere karşı hava akım kısıtlaması ile karakterize, ilerleyici ve kısmen geri dönüşümlü, önlenabilir bir hastalıktır.¹ KOAH sık rastlanılan bir hastalıktır ve erişkin popülasyonda %0.5-4 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.7 milyon kişi KOAH nedeniyle kaybedilmiştir.² 2020 yılında ise KOAH'ın tüm ölüm nedenleri içerisinde 3. sırada olacağı öngörülmektedir.³ Görüldüğü gibi KOAH, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan, önemli bir halk sağlığı sorunudur.

KOAH olgularının yılda 1.5-2.5 kez atak nedeniyle hastaneye başvurdıkları ve hastaneye yatan tüm hastaların %2'sini KOAH'lı hastaların oluşturduğu bildirilmektedir.^{4,5} KOAH'ta mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni akut ataklardır ve tüm KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %25-30'unu viral infeksiyonlar oluşturmaktadır.^{6,7} KOAH olgularının önemli bir bölümünde hastaneye yatışın ve mortalitenin nedenini pnömokokal hastalık ile influenza oluşturmaktadır.⁸ Dolayısıyla, KOAH ataklarının önlenmesinde aşı ile bağışıklama etkin bir yaklaşım olarak görülmektedir. Grip ve pnömokok aşısı uygulanan KOAH'lı hastalarda hastane başvurularının, hospitalizasyonun ve mortalitenin azaldığı raporlanmıştır.⁹⁻¹¹ Bu nedenle aşı uygulaması, hem maliyet etkin hem de hayat kurtarıcı bir yaklaşımdır.

Ülkemizde özellikle GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) kılavuzuna uygun bir şekilde hastaların ne kadarının aşılandığı konusundaki veriler sınırlıdır. Üstelik bu veriler, özellikle hastaların eğitim durumu da göz önünde bulundurulduğunda, bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir.

Bu çalışmada, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalardan KOAH'lıların grip (influenza) ve pnömokok aşısı uygulanma sıklığının ortaya çıkarılması ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde gerçekleştirildi. Hasta verileri, çeşitli soruları içeren anket formları aracılığıyla toplandı. GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı bulunan ve şikâyetleri 40 yaşından sonra başlayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Ne zamandan beri KOAH tanısı ile takip edildikleri, sigara içme durumları ve KOAH nedeniyle hastaneye yatış öyküleri sorgulandı. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi) ile grip (influenza) ve pnömokok (*Streptococcus pneumoniae*) aşılması ve KOAH ile ilgili kullandıkları ilaçlar, poliklinik odalarında, hastalarla yüz yüze görüşülerek dolduruldu. Tüm

hastalara grip aşısının son bir yılda, zatürre aşısının ise son beş yıldaki herhangi bir zamanda uygulanıp uygulanmadığı soruldu. Aynı zamanda hastaların kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Başvuru anında tüm hastalara solunum fonksiyon testleri yapıldı ve veriler anket formuna kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), solunum fonksiyon testleri sırasında ölçülen boy ve kilo değerlerine göre hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin parametrik ve non-parametrik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler ortalama (mean) ve ortanca (median) olarak verildi. Grip ve pnömokok aşılması ile ilişkili olabilecek verilerin istatistiksel analizi için Ki-kare testinden yararlanıldı. Aşılama üzerinde etkili olması muhtemel veriler ise lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu amaçla aşılama belirlemesi olası faktörler (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, hastaneye yatış öyküsü, KOAH ağırlığı) önce tek değişkenli (univariate) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve $p < 0.20$ olan parametreler çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizine dâhil edildi. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS programında analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince toplam 135 hasta ile yüz yüze görüşülerek anket formları dolduruldu. Toplam 6 hasta eksik veriden dolayı dışlandı ve çalışma 129 hasta ile tamamlandı. Hastaların 6'sı (%5) kadındı, tüm hastaların yaş ortalaması ise 67 (41-85) yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama 53 (± 34) paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Toplam 9 (%7) hastada sigara içme öyküsü yoktu. İlginç olarak 38 (%32) hasta halen sigara içmekteydi. Halen sigara içen hastaların %10'u çok ağır KOAH, %43'ü ağır, %45'i orta ve %8'i hafif ağırlıkta KOAH olgusu idi.

GOLD sınıflamasına göre hastaların %8'i hafif, %47'si orta, %35'i ağır ve %10'u çok ağır KOAH olarak değerlendirildi. Anket sırasında hastaların %82'sinin kombine tedavi [uzun etkili β -2 agonist + inhaler kortikosteroid (İKS)], %22'sinin teofilin ve %44'ünün birden fazla bronkodilatör tedavi kullandığı anlaşıldı. Vücut kitle indeksine göre toplam 24 (%19) olguda obezite ve 4 hastada düşük kilo saptandı (**Tablo 1**). Diğer yandan, vücut kitle indeksi (VKİ) ile KOAH ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda ayrıca, KOAH ağırlığı ile İKS kullanım sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; $FEV_1 < \%50$ olan hastalarda İKS kullanımının anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu gözlemlendi ($p = 0.029$). Ancak KOAH atağı nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalar ile yatış öyküsü olmayan hastalarda İKS kullanımı açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0.66$).

Tablo I. KOAH olgularının demografik özellikleri.*

Yaş (yıl)	Ortalama	67
	Minimum-maksimum	41-85
Cinsiyet	Erkek	123
	Kadın	6
Eğitim durumu	Okur-yazar	126(98)
	Okur-yazar değil	3 (2)
Sigara içme durumu	Hiç içmedi	9 (7)
	Bıraktı	82 (68)
	Halen içiyor	38 (32)
Tanı süresi (yıl)	Ortalama	6
	Minimum-maksimum	0-40
Solunum fonksiyon testi	FEV ₁ (lt)	1.5(±0.62)
	FEV ₁ (%)	54.5(±19.1)
	FEV ₁ /FVC oranı	53.4(±10.6)
KOAH evresi	Hafif	11 (8)
	Orta	60 (47)
	Ağır	45 (35)
	Çok ağır	13 (10)
Aşılama durumu	Grip aşısı	48 (37)
	Pnömonok aşısı	19 (15)
İlaç kullanma durumu	Sadece uzun etkili β ₂ -agonist	15 (12)
	Sadece uzun etkili antikolinerjik	6 (5)
	Kombine (β ₂ -agonist+inhale steroid)	105 (82)
	Birden fazla bronkodilatör	57 (44)
Vücut kitle indeksi	<25	39 (30)
	25-29.9	66 (51)
	≥30	24 (19)

*Veriler, standart deviasyon ve % olarak verilmiştir.

Grip ve pnömonok aşılması

Bir önceki yıl aşılama döneminde grip aşısı yaptıran hastaların oranı %37.2 (48 olgu), son beş yılda en az bir kez

pnömonok aşısı yaptıranların oranı ise %15 (19 olgu) olarak bulundu.

Hastalık süresi daha uzun olanlarda grip aşısı uygulanma sıklığı daha fazla iken ($p<0.001$), pnömonok aşısında böyle bir ilişki saptanmadı ($p=0.97$). FEV₁<%40 olan hastalar ile FEV₁≥%40 olan hastalar arasında pnömonok aşısı uygulanması arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.078$).

Yine yaşı 65 ve üzeri olan hastalarda pnömonok aşısı uygulanma sıklığı açısından fark saptanmadı ($p=0.565$). FEV₁<40 ve/veya yaşı >65 olan toplam 80 (%62) hasta saptandı ve bunlardan sadece 13 (%16) hastaya pnömonok aşısı uygulanmıştı.

Pnömonok ve grip aşısı daha çok ağır ve çok ağır olgularda uygulanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.22$, $p=0.088$) (Tablo II).

Hem grip hem de pnömonok aşısı yapılan hasta sayısı 15 (%11.6) idi. Grip aşısı ile pnömonok aşısı yapılan hastalar arasında korelasyon yapıldığında, zayıf da olsa pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.359$, $p<0.001$).

Grip ve pnömonok aşılmasını etkileyen faktörler

Grip aşısının uygulanmasını etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ağır ya da çok ağır KOAH, vücut kitle indeksi ve uzun etkili β₂-agonist ve antikolinerjik kullanımı anlamlı bulunmazken; ileri yaş, sigarayı bırakma, kombine tedavi kullanma, hastaneye yatış öyküsü ve tanı süresi ≥10 yıl olan hastalarda grip aşısının daha sık kullanıldığı anlaşıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde sigara içmeyenlerin 2.5 kat daha fazla grip aşısı yaptırdığı saptandı ($p=0.022$). Çok değişkenli analizde ise tanı süresi ≥10 yıl olan kişilerde grip aşısının 3.8 kat daha fazla uygulandığı bulundu (Tablo III).

Diğer yandan, tek değişkenli analizde pnömonok aşısını etkileyen herhangi bir faktör bulunmadı. Ayrıca sigara

Tablo II. KOAH ağırlığına göre aşı uygulamasının dağılımı

Aşı tipi/KOAH ağırlığı	Hafif (n=11)	Orta (n=60)	Ağır (n=45)	Çok Ağır (n=13)
İnfluenza aşısı (%)	6 (54)	20 (33)	17 (35)	5 (38)
Pnömonok aşısı (%)	0	8 (8)	7 (15)	4 (33)

Tablo III. Grip aşılması ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon ile analizi

Parametre	OR	Grip Aşılması	
		95.0% CI	p
Yaş ≥65	1.20	0.51-2.85	0.670
Sigarayı Bırakmış Olma Durumu	2.07	0.84-5.12	0.114
Tanı Süresi ≥10 yıl	3.89	1.76-8.61	0.001
Hastaneye yatış öyküsü	1.63	0.65-4.10	0.299
Kombine tedavi	1.96	0.62-6.16	0.253

OR: Odds ratio (Tahmini rölâtif risk); CI: Confidence interval (Güven aralığı)

içmeye devam eden olgularda grip aşısı yaptırma oranları, bırakanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Halen sigara içenlerin sadece %18.4'ü grip aşısı yaptırmışken, bu oran bırakanlarda ve/veya hiç içmeyenlerde %44.6 olarak bulundu ($p=0.011$). Pnömonokok aşısı uygulama sıklığı bakımından sigara içen ile içmeyen hastalar arasında fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KOAH'lı hastalarda hem grip hem de pnömokok aşısının uygulanma sıklığının beklenenden çok düşük olduğu, diğer yandan tanı süresi 10 yıldan fazla olan hastalarda grip aşısı uygulamasının yaklaşık 4 kat daha sık olduğu gözlemlendi.

Aslında, aşı uygulamalarını etkileyen birçok faktörün bulunduğu bilinmektedir. Hastaların eğitim durumları, hastalığın ağırlığı, sık doktora başvurma öyküsü, hekimlerin hastalarının aşılama konusundaki tutumları gibi birçok faktörün etkili olduğu söylenebilir. Aşılama belirleyen en önemli faktörün hekim olduğu inkâr edilemez bir gerçektir. İki bin yüz otuz bir hastayı içeren bir çalışmada, aşılama belirleyen en önemli etkenin hekim önerisi olduğu, ancak hastaların yaklaşık 1/3'üne grip aşılama önerilmediği saptanmıştır.¹² Başka bir çalışmada ise, başlangıçta aşı olmayı reddeden hastaların hekim önerisiyle %27 oranında aşı uygulamasını kabul ettikleri belirlenmiştir.¹³ Beş Avrupa ülkesini kapsayan ve 20,118 olguyu içeren çalışmada ise, sağlık kuruluşlarının önerisinin en önemli aşılama nedeni olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise KOAH olgularının %44.2'sinin influenza aşısı olmaları gerektiğini bilmedikleri anlaşılmıştır.¹⁵ Oysa günümüzde, hem grip hem de pnömokok aşısının hangi KOAH'lı hastalara uygulanacağı çok açıktır. GOLD kılavuzu, KOAH'ın evresine bakılmaksızın tüm hastalara yıllık grip aşısı yapılmasını önermektedir. Yine, KOAH'lı ($FEV_1 < \%40$) olgular ve yaşı ≥ 65 olan tüm KOAH olgularında pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir.¹

KOAH atağı ile başvuran hastalarda hastane mortalitesi %8, yıllık mortalite ise %23 olarak bildirilmektedir.¹⁶ Özellikle aşı uygulamalarının devreye girmesi ile birlikte KOAH'ta atak sayısı ve hastane içi mortalitenin azaldığı anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda influenza aşısının hastaneye yatışı %32-52 oranında, mortaliteyi ise %50-70 oranında azalttığı bulunmuştur.^{10,11} İnfluenza aşısının bu denli etkin olmasının en önemli nedenlerinden biri olarak KOAH akut alevlenmelerinin %8-35 oranında influenza enfeksiyonundan kaynaklanması gösterilebilir.^{6,17,18} Diğer yandan, pnömokok aşısının KOAH'lı hastalarda pnömokokal pnömoni riskini azalttığı gösterilse de mortaliteyi etkilemediği belirlenmiştir.^{19,20} Ancak pnömokok aşılama-sından sonra IgG ve IgG2 düzeylerinin anlamlı derecede

yükselmesi, aşının koruyucu özelliğini kanıtlamaktadır.²¹ Sonuçta KOAH olgularında aşı uygulamasının mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkin bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada, hastalarımızda grip aşısı uygulanma sıklığı %37 olarak bulundu. Daha önce Bülbül ve arkadaşlarının Doğu Karadeniz bölgesini kapsayan çalışmalarında ise bu oran %33 olarak bulunmuştur.²² İzmir'de yapılan başka bir çalışmada ise grip aşısı yapılma sıklığının %34 olduğu görülmüştür.²³ Aslında bizim çalışmamızdaki oran ülkemizdeki çalışmalara benzer bulursa da, çalışmamızın yapıldığı dönemde H1N1 salgınının olması ve bu dönemde H1N1 aşısı ile ilgili yaşanan yoğun spekülasyonların hastaların aşı uygulanmasına bakış açılarını olumsuz yönde etkilediğini gözlemledik. Bu çalışmada tanı süresi uzun olan KOAH olgularının hekime daha sık başvurdukları düşünülerek, grip aşısını daha çok yaptırdıkları sonucu çıkarılsa da, yine de bu konuda hekim çabalarının yetersiz olduğunu da kabul etmek gerekmektedir.

Çalışmamızda, GOLD kılavuzuna göre 80 hastanın pnömokok aşısı olması gerekirken bu hastaların %16'sında aşı uygulandığı görüldü. Bülbül ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaşına ve FEV_1 değerine bakılmaksızın pnömokok aşısı yapılma sıklığı %12 bulunmuştu.²² Bu oran bizim çalışmamızda %15 olarak saptandı. Literatürde KOAH olgularında influenza aşısının uygulanma sıklığı %46.5-87 olarak bildirilirken, pnömokok aşısının uygulanma sıklığı %14.6-65 olarak raporlanmıştır.^{6,8,12,24} Ayrıca çalışmamızda hem grip hem de pnömokok aşısı yaptıran toplam 15 (%11.6) hasta vardı. Oysa İspanya ve İsveç'te yapılan iki farklı çalışmada, her iki aşıyı yaptıran hastaların oranı sırasıyla %62.5 ve %78 olarak bulunmuştur.^{8,25} Sonuç olarak çalışmamızda, literatür verilerine göre aşılama oranlarının oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir.

KOAH'ta inhale kortikosteroid kullanımı oldukça tartışmalıdır. Ancak günümüzde $FEV_1 < \%50$ olan ve yılda 2-3 kez atak geçiren olgularda İKS tedavisi önerilmektedir. Oysa KOAH olgularının gereğinden fazla İKS kullandığı da yadsınamaz bir gerçektir. Tüm KOAH'lı hastaların yaklaşık %70'inin İKS tedavisi aldığı bildirilirken aslında bu oranın %20 olması gerektiği iddia edilmektedir.²⁶ Bizim çalışmamızda tüm hastaların yaklaşık yarısının İKS tedavisi alması gerekirken, hastaların %82'sinin İKS tedavisi aldığı saptandı. Yine yılda 2'den az atak geçiren ve/veya $FEV_1 \geq 50$ olan hastalarda İKS tedavisi sıklığı %72 olarak bulundu. Bu oran Bülbül ve arkadaşlarının çalışmasında %59.5 olarak bulunmuştur.²² Diğer yandan İKS tedavisinin KOAH'ta FEV_1 'deki düşmeyi ve mortaliteyi azaltmadığı, ancak atak sayısını %25 oranında azalttığı belirtilmektedir.²⁶ Ancak bizim çalışmamızda hasta sayısı her ne kadar az olsa da, atak sayısı ile İKS kullanımı arasında bir ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak, KOAH ataklarının önlenmesinde aşı uygulamalarının çok etkin olduğunun raporlanmasına kar-

şın ülkemizde oranların çok düşük olduğu görülmektedir. Özellikle biz hekimlerin, KOAH olgularında aşı uygulaması ile ilgili tutum ve davranışlarımızı yeniden gözden geçirmemiz bu bağlamda önemli bir adım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2002>. Updated December, 2009. Accessed August 9, 2010.
2. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease. *Nat Med* 1998; 4:1241-3.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.
4. McNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003;133:247-57.
5. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-67.
6. Camargo CA Jr, Ginde AA, Clark S, et al. Viral pathogens in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* 2008; 3:355-9.
7. Donner CF. Infectious exacerbations of chronic bronchitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 43-8.
8. Jiménez-García R, Ariñez-Fernandez MC, Hernández-Barrera V, et al. Compliance with influenza and pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease consulting their medical practitioners in Catalonia, Spain. *Journal of Infect*. 2007; 54:65-74.
9. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. In press 2010.
10. Nichol KL, Wuorenma J, von Stenberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158:1769-76.
11. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and patient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:397-403.
12. Schoefer Y, Schaberg T, Raspe H, et al. Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in patients with chronic lung diseases. *J Infect* 2007;55:347-52.
13. Schwartz KL, Neale AV, Northrup J, et al. Racial similarities to standardized offer of influenza vaccination: a metronet study. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 346-51.
14. Szucs TD, Muller D. Influenza vaccination coverage rates in five European countries-a population-based cross-sectional analysis of two consecutive influenza seasons. *Vaccine* 2005; 23: 5055-63.
15. Özol D, Özçakar B. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında grip aşılama oranı. *Akciğer Arşivi* 2005; 6: 133-6.
16. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-67.
17. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125:2011-20.
18. Howells CHL, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. *Lancet* 1961; 30:1428-32.
19. Schembri S, Morant S, Winter JH, et al. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009;64: 567-72.
20. Bourbeau J. Preventing Hospitalization for COPD Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:313-20.
21. Balıkcı E, Yıldız F, Katurcıoğlu İ ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA) ve Astmada Polisakkarid Pnömonok Aşısının IgG ve IgG2 Düzeylerine Etkisi. *Tuberk Toraks* 2000; 48(2):136-9.
22. Bülbül Y, Öztuna F, Gülsoy A, Özlü T. Doğu Karadeniz Bölgesinde KOAH: Hastalık Özellikleri ve İnfluenza - Pnömonok Aşılama Sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):24-9.
23. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi H, Taşbakan MI. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında İnfluenza Aşılama Oranları Ve Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2007; 21 (2): 89-92.
24. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia Rates in Patients with COPD and Asthma. *J Gen Intern Med*. 2007; 22:62-7.
25. Christenson B, Lundbergh P. Comparison between cohorts vaccinated and unvaccinated against influenza and pneumococcal infection. *Epidemiol Infect* 2002;129:515-24.
26. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids in COPD: A Controversy. *Respiration* 2010;80:89-95.