

**İNFLUENZA AŞISI UYGULAMASININ ÜST SOLUNUM YOLU
İNFEKSİYON SIKLIĞI, İŞGÜCÜ VE MALİYET ÜZERİNE ETKİSİ****Can Murat BEKER¹**
Mahir GÜLEÇ²**Süleyman CEYLAN²**
Volkan ÖZGÜVEN¹**Ufuk DİZER¹**
Alaaddin PAHSA¹**ÖZET**

İnfluenza aşı uygulaması, bu viral hastalığın ve ciddi komplikasyonlarının önlenmesinde başvurulan başlıca yöntemdir. Bu çalışmada Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Sağlık Astsubay Hazırlama Okulu öğrencilerinde influenza aşı uygulamasının üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ) gelişimi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sağlık Astsubay Hazırlama Okulu'ndan toplam 814 öğrenci 2001 yılı Kasım ayında split influenza aşısı ile aşılanmış ve aşılama öncesi ile aşılama sonrası dönem karşılaştırmalı olarak irdelenmiştir. İncelenen iki dönem arasında; ÜSYİ sıklığı, istirahat alan kişi sayısı, toplam istirahat gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve aşılama sonrasında bu parametrelerde düzelleme olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; risk gruplarına uygun zamanda yapılan toplu influenza aşılmasının, hastalığın önlenmesinde maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: İnfluenza aşısı, ÜSYİ, işgücü, maliyet-etkinlik

**EFFECT OF INFLUENZA VACCINATION ON PREVALANCE OF UPPER RESPIRATORY
TRACT INFECTION, WORK POWER AND COSTS****SUMMARY**

Influenza vaccination is the principal method for prevention on this viral disease and its serious complications. In this study, we aimed to investigate the effect of influenza vaccination on the prevalence of upper respiratory tract infection (URTI), work power and costs.

A total of 814 students from School of Medical Officers were vaccinated with a split influenza vaccine in November 2001. Both pre- and postvaccine periods were examined comparatively. Between the two periods examined; statistically significance was determined for the prevalence of URTI, the total number of students who had been given rest and total rest term. Improvements in these parameters were observed in the postvaccine period.

In conclusion, we decided that influenza vaccination applied to risk groups at convenient time is a cost-effective approach for influenza prevention.

Key words: Influenza vaccine, URTI, productive power, cost-effectiveness

GİRİŞ

İnfluenza tip A ve tip B, influenza virüslerinin insanlarda epidemiyeye yol açan iki tipidir. İnfluenza A virüsü, iki yüzey (hemaglütinin=H ve nöraminidaz=N) antijenine göre alt-tiplere ayrılır. İnfluenza tip B virüsünün alt-tipleri yoktur (2).

Yüzey antijenlerinden, hemaglütinine karşı oluşan bağışıklık, influenzanın bulaşını ve infeksiyon oluşmuşsa hastalığın şiddetini azaltır (3). İnfluenza virüslerinin bir tipine ya da alt-tipine karşı oluşan antikor, diğer tip ya da alt-tiplere karşı

¹Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji AD.

²Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.

Geliş tarihi: 18.03.2003 Kabul edilmiş tarihi: 05.09.2003

Yazışma adresi: Ufuk DİZER, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji AD., Etilik, Ankara

azda olsa koruma sağlar. Ayrıca, influenza virüsünün bir antijenik varyantına karşı oluşan antikor, aynı tip ya da alt-tipin yeni bir antijenik varyantına karşı koruma sağlamayabilir (4). Yeni influenza virüsü varyantları, virüs replikasyonu sırasında oluşan nokta mutasyonlarına bağlı sık antijenik değişim sonucunda ortaya çıkar. Çok sıklıkla antijenik varyasyonlar sergilemesi, mevsimsel epidemilerin de virolojik temelini oluşturur. Aynı nedenle her yıl influenza aşılarının içeriği bir ya da daha fazla yeni suşla değiştirilir.

Her yıl binlerce insanı etkileyen salgınlar yapabileme yeteneğinde olan influenza, salgınlar sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar ve mortalitenin yanısıra önemli işgücü ve ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. 65 yaşın üstündeki üstündeki erişkinler, küçük çocuklar, kronik hastalıkları olan kişiler komplikasyon ve mortalite riski açısından risk grubunu oluştururlar (1).

Komplikasyonlara yol açmamış influenza; ateş, kas ve baş ağrısı, şiddetli kırıklık, boğaz ağrısı, rinit, kuru öksürük gibi konstitüsyonel ve solunumsal yakınmaların birdenbire ortaya çıkmasıyla karakterize bir infeksiyon hastalığıdır. Hastalık tablosu birkaç gün sonra tipik olarak düzelse de öksürük ve kırıklık, iki hafta ya da daha uzun süre devam edebilmektedir.

Tüm dünya nüfusunun, her yıl %10-20'sinin influenza virusu ile infekte olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 110.000 kişinin grip nedeniyle hastaneye yatırıldığı, bu olgulardan yaklaşık 20.000'inin kaybedildiği bildirilmektedir. Mortalite artışının influenza ve pnömoni nedenli ölümlerle sınırlı olmadığı, kardiyopulmoner hastalıklar ve altta yatan diğer hastalıklara bağlı ölümlerin de görülebildiği bilinmektedir.

Mortalite ve morbiditenin öneminin yanısıra, hastalığın bir ekonomik boyutunun olduğu da göz ardı edilmemelidir. Hastalıktan etkilenen popülasyona yapılan ilaç harcamaları ve çalışan kişilerin oluşturduğu iş gücü kaybı hastalığın ekonomik boyutu incelenirken iki önemli komponent olarak karşımıza çıkar. Endüstride çalışan bir işçi, influenza nedeniyle 3-7 gün işe devam edememekte bu ise işçiye ödenen maaş, üretim kaybı ve ürüne çevrilemeyen hammadde tutarının

ortaya çıkardığı ekonomik bir kayıp ile karşımıza çıkmaktadır. İnfluenza aşısının maliyet-etkin olabilmesi ve ekonomi sağlayabilmesi için, aşının antijenik yapısıyla ortamdaki virüs suşlarının antijen yapılarının birbirine uygun olması şarttır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, sağlıklı çalışan erişkinlerin aşılmasının, maliyet açısından ekonomi sağladığı bildirilmiştir (5).

İnfluenza aşıları, bu viral hastalığın ve ağır komplikasyonlarının önlenmesinde başvurulan başlıca yöntemdir. İnfluenza aşılması açısından birincil hedef grubu; >65 yaşındakiler ve altta yatan kronik hastalıkları olanların da arasında yer aldığı, ciddi influenza komplikasyonları açısından yüksek risk altındakiler oluşturmaktadır. Bu kapsamda aşağıdaki gruplarda aşı önerilmektedir (1);

- 65 yaşında ya da daha ileri yaşta olanlar,
- Kronik tıbbi sorunları olan (herhangi bir yaştaki) bireylerin barındığı bakımevlerinde ve kronik tedavi birimlerinde kalanlar,
- Solunum (astım dahil) veya kardiyovasküler sistemlerinde kronik hastalık bulunanlar,
- Önceki yıl içerisinde kronik metabolizma hastalıkları (diabetes mellitus dahil), böbrek fonksiyon bozukluğu, hemoglobinopatiler veya immünosupresyon (ilaçlara bağlı olanlar dahil) nedeniyle hastaneye yatırılmasına ya da düzenli aralıklarla izlenmesine ihtiyaç duyulmuş olan çocuklar ve erişkinler,
- Reye sendromu gelişme riski bulunan, salisilat kullanmak zorunda olan çocuklar ve gençler,
- İnfluenza mevsimi sırasında gebeliklerinin ikinci veya son üç aylık dönemi içerisinde bulunacak olan kadınlar,
- Yüksek risk grubundakilere influenza bulaştırabilecek kişiler (sağlık çalışanları, bakımevi personeli, ev halkı).

Ayrıca; HIV ile infekte kişiler, yolcular (nisan-eylül ayları arasında Güney yarıküreye ya da yılın herhangi bir zamanında tropikal bölgelere yolculuk yapacak olanlar), toplu yaşam yerlerinde kalan insanlar (yurt öğrencileri, askerler) ile hastalığa yakalanma olasılığını azaltmak isteyen bireyler, aşı yapılması düşünülebilecek diğer gruplardır.

İnfluenza aşılmasının maliyet-etkinlik boyutu günümüzde halen sorgulanmaya devam

etmektedir. Aşının yapıldığı ve yapılmadığı durumlardaki ekonomik harcamalar, işgücündeki kayıp ya da kazanımlar, aşılamanın gerekli olduğu grupların belirlenmesi gibi konular pek çok çalışmanın ana temasını oluşturmakta ve maliyet-etkinlik analizleri yapılarak sonuçları günlük yaşama adapte edilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışma, influenza açısından risk grubu sayılabilecek bir toplulukta, aşılamanın işgücü ve tedavi maliyeti konusunda sağladığı yararların araştırılmasını amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu olarak Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Sağlık Astsubay Hazırlama Okul Komutanlığı öğrencileri seçilmiştir. Toplam 814 öğrenci, Kasım 2001 ayında inaktif ve saflaştırılmış bir split influenza aşısı (Fluarix“, SmithKline Beecham) ile aşılanmıştır. İnfluenza aşısının uygulanmadığı Kasım 2000-Mart 2001 dönemi birinci dönem ve aşılama sonrasında Kasım 2001-Mart 2002 dönemi ise ikinci dönem olarak ele alınmıştır; beşer aylık bu iki dönem karşılaştırmalı olarak irdelenmiştir. Aşılama dışında, her iki dönemde incelenen parametrelere etki edebilecek faktörlerin aynı olduğu varsayılarak çalışma sürdürülmüştür.

Nisan 2002’de anılan dönemlere ait sağlık kayıtları (okul öğrenci vizite defterleri) kontrol edilmiştir. Her iki dönemde üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ) sıklığı, toplam istirahat alan kişi sayısı ve toplam istirahat gün sayısı saptanarak karşılaştırılmış, diğer taraftan hastalığın ekonomik boyut incelenirken, çalışma grubunu oluşturan öğrencilerin üretim gibi bir fonksiyonu olmadığından ekonomik boyut sadece, aşılama giderleri ile kullanılan ilaç miktarının ortalama gideri hesap edilerek maliyet-etkinlik analizi yapılmıştır.

Kesitsel araştırma niteliğindeki bu çalışmadan elde edilen veriler SPSS 9.05 paket programı ile bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Her iki araştırma döneminde araştırmaya

katılan toplam öğrenci sayısı (x) Kasım 2000-Mart 2001 döneminde 805, Kasım 2001-Mart 2002 döneminde ise 814 kişiydi. Tablo 1 ve 2’de Kasım 2000-Mart 2001 arası I. dönem, Kasım 2001-Mart 2002 arası II. dönem olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1’de I. ve II. dönemde incelenen parametreler, Tablo 2’de istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Kasım 2000-Mart 2001 dönemi ile Kasım 2001-Mart 2002 döneminde incelenen parametreler

Parametreler	I.Dönem	II.Dönem
Toplam öğrenci sayısı (x)	805	814
Viziteye çıkan toplam kişi sayısı (a)	3512	2815
ÜSYİ nedeni ile viziteye çıkan toplam kişi sayısı (b)	1151	614
İstirahat alan toplam kişi sayısı (c)	75	32

Tablo 2. Kasım 2000-Mart 2001 ile Kasım 2001-Mart 2002 döneminde elde edilen parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	I.Dönem(%)	II.Dönem(%)	p
a / b	32.8	21.8	0.0001
c / b	6.5	5.2	0.296
c / x	9.3	3.9	0.0001
c / a	2.1	1.1	0.002

İncelenen iki dönem arasında; ÜSYİ nedeniyle viziteye çıkan toplam kişi sayısının viziteye çıkan toplam kişi sayısına oranı yönünden, istirahat alan toplam kişi sayısının viziteye çıkan toplam kişi sayısına ve toplam öğrenci sayısına oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Viziteye çıkan toplam kişi sayısı (a); birinci dönemde 3512 iken, ikinci dönemde 2815 olarak saptandı. Aynı dönemlerde ÜSYİ nedeniyle viziteye çıkan toplam kişi sayısı (b) ise sırasıyla 1151 ve 614 olup, viziteye çıkan toplam kişi sayısının sırasıyla %32.8 ve %21.8’ini oluşturuyordu ($p=0.0001$).

İstirahat alan toplam kişi sayısı (c); birinci dönemde 75 ve ikinci dönemde 32 kişiydi. İstira-

hat alan toplam kişi sayısının: ÜSYİ nedeniyle viziteye çıkan toplam kişi sayısına oranı (c/b) her iki dönem için sırasıyla %6.5 ve %5.2 (p=0.296); toplam öğrenci sayısına oranı (c/x) %9.3 ve %3.9 (p=0.0001); viziteye çıkan toplam kişi sayısına oranı (c/a) %2.1 ve %1.1 (p=0.002) olarak saptandı.

ÜSYİ nedeni ile viziteye çıkan toplam kişi sayısı (b); birinci dönem 1151 iken, ikinci dönemde 614 olarak saptandı. Kullanılan split influenza aşısı (Fluarix[®], SmithKline Beecham) aşısının tek dozu 6.250.000 TL. olup, aşılanan 814 öğrenci için toplam 5.087.500.000 TL harcandı. Okulda görev yapan hekimin, ÜSYİ tanısıyla yazdığı reçeteler incelendiğinde tümünün dekonjestan ve analjezik-antipiretik, bazı reçetelerin ise antibiyotik içerdiği saptandı. Ortalama olarak, her bir reçeteyi oluşturan bu üç grup ilaç için birinci dönemde toplam 20.000.000 TL., ikinci dönemde ise ilaç fiyatlarındaki artışlarda göz önüne alınarak 23.000.000 TL. harcandığı kabul edildi. Sonuçlar Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Grip aşısının maliyet-etkinlik açısından incelenmesi

Parametreler	I. Dönem	II. Dönem
ÜSYİ nedeni ile viziteye çıkan toplam kişi sayısı	1151	614
ÜSYİ nedenli reçete harcama (TL)	23.020.000.000	14.122.000.000
Aşı için harcanan miktar(TL)	-	5.087.500.000
Toplam maliyet (TL)	23.020.000.000	19.209.500.000

TARTIŞMA

İnfluenza infeksiyonundan korunmada günümüzde etkili yöntemlerden birisinin de aşılama olduğu, uygun popülasyon ve zaman seçimi yapılırsa, influenza aşısı uygulamasının maliyet-etkin bir yaklaşım olacağı açıktır. Maliyet-etkinlik analizinde, temel ölçütler olan aşılama maliyeti ile aşısız toplumlarda ortaya çıkan işgücü kaybı, tedavi maliyeti ve bunun ötesinde, yaşamsal tehlikenin karşılaştırılması ön plana

çıkılmaktadır. Özellikle immün sistemi baskılanmış hasta popülasyonunda, patojenlere karşı oluşturulan immünizasyon ayrı bir öneme sahiptir. Çavdar ve ark. (9) renal transplantasyon, periton diyalizi ve hemodiyaliz gibi immünkomprime hastalarda tek doz yaptıkları influenza aşısının her yıl tekrarlandığında influenza infeksiyonuna bağlı mortalitenin ve morbiditenin azaldığını bildirmişlerdir.

Fitzner ve ark.nın (6), Hong Kong'da influenza'nın önlenmesi konusunda yaptıkları maliyet-etkinlik çalışması, influenza aşılama'nın sağlık açısından yararları yanında hastalıkla ilişkili direkt ve indirekt maliyetleri de düşürdüğünü göstermiştir. Bu çalışmada influenza ile ilişkili tedavi giderlerinin kişi başına 36 ABD Doları, öte yandan tek doz aşının maliyetinin ise yalnızca 9.50 ABD Doları olduğu hesaplanmıştır. Duyarlı birey açısından influenza aşılama'sı maliyet-etkin bulunurken, toplum perspektifinden bakıldığında (yaşlıları hedef alan stratejilerde bile), bunun geçerli olamayacağı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, eğer aşı yeni ortaya çıkan ve yüksek virülansa sahip virüs kökenlerini kontrol edebilecek ise, toplumsal aşı programlarının da yüksek düzeyde maliyet-etkin olabileceği bildirilmektedir.

Arjantin'de, Dayan ve ark. (7) tarafından gerçekleştirilen ve yüksek riskli çocuklarda influenza aşılama'nın etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, rutin aşılanmanın toplumsal açıdan maliyet koruyucu bir yaklaşım olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, 6 ay ile 15 yaş arasındaki 1.184.748 çocuk aşılanmış ve influenza olgu sayısında 207.331 kişilik, hastanede yatış süresinde ise 58.052 günlük bir azalma olduğu; tüm bunların sonucunda sağlanan ekonomik yararın 11.894.870 ABD Doları, buna karşın aşılama maliyetinin ise kişi başına yalnızca 10.04 ABD Doları olduğu saptanmıştır.

1998-1999 influenza mevsiminde, Banzhoff ve ark. (8) tarafından Polonya'da yapılan bir maliyet etkinlik analizinin sonuçları da, influenza aşılama'nın işgücü kaybını önlemede yüksek düzeyde etkin olduğunu göstermiştir. Çalışmaya katılan gönüllülerden 193 kişiye aşı uygulanırken, aşının uygulanmadığı 206 kişi kontrol grubu

olarak ele alınmıştır. Her iki grup 6 ay süreyle sistemik ve lokal semptomlar yönünden izlenmiştir. Aşı yapılan grupta 7 influenza olgusu (%3.7), aşılanmayan grupta ise 59 olgu (%28.6) kaydedilmiştir. İnfluenza dışı solunumsal hastalıkların görülme oranı; aşılanan grupta %29.5, kontrol grubunda %34.5'tir. İnfluenzaya bağlı işgücü kaybı; aşılanan grupta toplam 62 gün iken, kontrol grubunda 467 güne ulaşmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da, risk gruplarına uygun zamanda yapılan toplu influenza aşılmasının, hastalığa bağlı işgücü kaybı ve tedavi giderlerini belirgin şekilde azalttığı ve dolayısıyla maliyet-etkin bir yaklaşım olduğuna ilişkin ipuçları sunmaktadır. Diğer taraftan, ÜSYİ nedeniyle viziteye çıkan ve istirahat alan kişi sayılarındaki azalmaların influenza aşılması dışındaki bir çok faktöre bağlı olabileceği göz

önünde bulundurulmalıdır. Ancak tüm sınırlılıklarına karşın bu çalışmayla elde edilen sonuçların kayda değer olduğu düşünülmektedir.

Bununla birlikte, elde edilen bu olumlu sonuçların risk grubunda yer almayan toplum geneline uyarlanamayacağı unutulmamalıdır. Türkiye gibi gelişmekte olan ve ekonomik olanakları sınırlı ülkelerde, risk grupları dışındaki topluma genel influenza aşılmasının maliyet-etkin olmayacağı kanısındayız.

Bu ve benzeri diğer çalışmaların verileri toplanarak, influenza aşı uygulamasının ülkemizdeki sınırlarının çizilmesi ve bu konuda bir konsensüs oluşturulması uygun olacaktır. Belki bu şekilde, ülkemiz genelindeki aşılama programlarının ilaç endüstrisinin yoğun propaganda baskısından kurtarılarak, gerçekçi endikasyonlarla yürütülmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Delayed supply of influenza vaccine and adjunct ACIP influenza vaccine recommendations for the 2000-2001 influenza season. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) 2000; 49: 619-22.
2. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. Fields Virology, Third edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 1397-445.
3. Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. J Clin Microbiol 1986; 24: 157-60.
4. Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man [Review]. Annu Rev Microbiol 1983; 37: 529-49.
5. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Eng J Med 1995; 333: 889-93.
6. Fitzner KA, Shorridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. Health Policy 2001 Jun; 56(3): 215-34.
7. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gomez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. Vaccine 2001 Jul 20; 19(30): 4204-13.
8. Banzhoff A, Kaniok W, Muszer A. Effectiveness of an influenza vaccine used in Poland in the 1998-1999 influenza season. Immunol Invest 2001 May; 30(2): 103-13.
9. Çavdar C, Sayan M, Sifil A, Artuk C, Yılmaz N, Bahar H, Çamsarı T. The comparison of antibody response to influenza vaccination in continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation patients. Scand J Urol Nephrol. 2003; 37(1): 71-6.

BEKER, CEYLAN, DIZER, GÜLEÇ, ÖZGÜVEN, PAHSA. İNFLUENZA AŞISI UYGULAMASININ ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYON