



Grip ekonomisinde aşının maliyet etkinliği

Immunization cost efficiency in influenza economics

Selma Altındış,¹ Gülay Şimşek²

¹Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Sakarya, Turkey

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Sakarya, Turkey

Özet

Grip, influenza A, B, C ve D virüsleri ile oluşan, mevsimsel salgınlar ve pandemi ile karşımıza çıkabilen, akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyon hastalığıdır. İnfluenza virüsü, genelde sporadik insan enfeksiyonlarına neden olurken hayvanlarda enfeksiyon yapan virüsler insanlara adapte olur ve enfeksiyon yapabilir hale gelirse ortaya çıkan bu yeni suşlar, pandemi nedeni olabilir. Kısa bir inkübasyon periyodu ardından hem virüsün hem de konağın özelliklerine bağlı olarak hastalık, asemptomatik formdan ölüme sonuçlanabilecek ağır tablolara kadar değişen kliniklerde karşımıza çıkabilir. Tipik influenza salgınları 2-3 hafta içinde belirginleşir ve 5-6 haftada sonlanır. Salgın ilerledikçe hastaneye yatış, solunum ya da dolaşım sistemlerinde gelişen patolojilere bağlı ölümlerde artış bildirilmektedir. ABD ve Avrupa ülkelerinde her yıl binlerce hasta, mevsimsel influenza nedeni ile hastaneye başvurmakta ve grip nedeni ile ölmektedir. Bu durum, gelişmekte olan ülkelerde çok daha büyük etkiler yaratmaktadır. Her yıl dünya nüfusunun yaklaşık %10-20'si influenza virüsleriyle enfekte olmakta, bunların önemli bir kısmı hastanelere başvurarak ayakta ya da yatarak tedavi almaktadır. Bu sonuç, ülkelere, topluma ve sağlık sistemine önemli ekonomik maliyetler getirmektedir. Gerek tedavi gerekse de aşılama ile korunma, ekonomik bir yük oluşturmaktadır. İnfluenza enfeksiyonunun tanı ve tedavisinin getirdiği maliyet mi yoksa salgınları önleyici bağışıklama maliyeti mi daha fazla ekonomik yük getirmektedir. Dünyada konu ile ilgili çalışmalar, bu iki temel stratejinin hangisinin daha maliyet etkin olduğunu belirlemek üzere yapılmaktadır. Dolayısıyla influenzaya bağlı gelişen ekonomik yükün azaltılmasında hangi yaklaşımın daha maliyet avantajlı olduğunun belirlenmesi, ülkelerin geliştireceği politikalar ve stratejilerine rehberlik edecektir. Bu derlemede, mevsimsel influenza enfeksiyonlarının epidemisi yanı sıra hastalık ve aşılamanın beraberinde getirdiği ekonomik etkiler değerlendirilecektir. Dolayısı ile bağışıklamanın toplam grip ekonomisi içindeki maliyet etkinliği tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Bağışıklama maliyeti, ekonomik yük; hastalık maliyeti; influenza.

Abstract

Influenza is an acute upper and lower respiratory tract infectious disease caused by influenza A, B, C and D viruses, seasonal outbreaks and pandemics. Influenza virus usually causes sporadic infections in humans. If viruses infecting animals adapt to humans and become infectious, they may cause pandemics. Following a short incubation period, the disease may lead to an asymptomatic form and, in its severest form, to death, depending on the characteristics of both the virus and the host. Typical influenza outbreaks become apparent within 2-3 weeks and terminate in 5-6 weeks. As the pandemic progresses, it results in higher rates of hospitalization and deaths due to complications in the respiratory and circulatory systems. Thousands of patients are admitted to hospitals in the United States and European countries annually for treatment of seasonal influenza. This creates a far greater effect in developing countries. About 20% of the world's population is annually infected with influenza viruses. A large majority of them are admitted to hospitals and undergo an outpatient or inpatient treatment. Both treatment and vaccination impose an economic burden on countries, society and the health system. Which is a greater economic burden; diagnosis and treatment of influenza or seasonal influenza vaccination? Studies are conducted all over the world to determine which one is more cost effective. Determination of which approach to use for reducing influenza-related economic burden will guide the policies and strategies of countries. This study will assess seasonal influenza infections as well as economic impacts of influenza infections and vaccination. Therefore, the cost effectiveness of immunization in the total influenza economy will be discussed.

Keywords: Immunization cost; economic burden; disease cost; influenza.



Her yıl dünya nüfusunun yaklaşık %10-20'si, influenza virüsleriyle enfekte olmakta ve buna bağlı olarak hastalık ve ölümler görülmektedir. Gelişen hastalıkların tıbbi bakım maliyetleri yanı sıra gerek hastalıklar gerekse de ölümlerden dolayı işe gidememe ya da verim kaybı nedeniyle ortaya çıkan iş gücü kayıpları, hem topluma ve sağlık sistemine hem de ülkelere önemli miktarda sosyo-ekonomik yük getirmektedir.^[1-3]

Gelişmiş ülkelere elde edilen veriler, mevsimsel influenza nedeniyle dünya genelinde yılda 3-5 milyon kişinin ağır hastalık geçirdiği ve 250.000 ila 500.000 ölümün gerçekleştiğini göstermektedir.^[3,4] ABD'ndeki pandemik (kıtalar arası yayılmış) gripin yıllık maliyeti 71,3 ila 166,5 milyar dolar, mevsimsel gripin ise yıllık maliyetinin ise toplam 26,7-87,1 milyar dolar arasında olabileceği tahmin edilmektedir.^[5] Bu maliyetlerde doğrudan tıbbi masrafların yanı sıra hastalık ve ölümlerden kaynaklanan iş gücü kayıplarına ilişkin öngörülen dolaylı maliyetler de dikkate alınmaktadır.^[2,5-11] Yapılan çalışmalarda, gripin ülkelere önemli ekonomik maliyetler getirdiği görülmektedir.^[2,5-7,11-16] İnfluenza hastalığının direk ve indirek maliyetleri yanı sıra aşılamanın ekonomik yükünü hesaplamaya çalışan araştırmalara göre, influenza aşısı ekonomik kazanımlar sağlamaktadır.^[5,7,8,14,15] Bu tür araştırmaların sonuçları, daha önce influenza aşısı deneyimine sahip olmayan pek çok ülkenin influenza aşısının rutin bağışıklama programlarına girmesini ciddi olarak düşünmelerine neden olmuştur.^[3,17]

Virüsün Özellikleri

İnfluenza virüsleri, antijenik farklılıklarına göre 4 tipe ayrılır (A, B, C ve D). İnsan influenza A ve B virüsleri, her kış mevsimsel salgınlara neden olur. Grip C tipi enfeksiyonlar genellikle hafif bir solunum yolu hastalığı yapar ve epidemilere neden olduğu düşünülmez. Grip D virüsleri ise sığırları etkilemekte olup insanlardaki enfeksiyonu henüz bilinmemektedir.^[18,19]

Epidemiyolojisi

İnflenzada küresel olarak iki epidemiyolojik form karşımıza çıkar: Bunlardan biri, İnfluenza A ve B virüslerinin neden olduğu mevsimsel İnfluenza salgınları diğeri ise hayvanlardan insan konakçısına adapte olan influenza A'nın neden olduğu dünya çapında etkili olabilecek pandemilerdir.^[18] İnfluenza virüsü, virülansını korumak için sürekli değişim gösterir. Bu antijenik değişimler, antijenik drift veya antijenik shift olarak karşımıza çıkar ve epidemilere yol açar.^[20,21] Antijenik drift, HA (hemagglütinin) ve NA (nöraminidaz) genlerinde nokta mutasyonlarının birikiminden kaynaklanır. Drift olduğunda, mevsimsel salgınlar ortaya çıkabilir; bu yüzden influenza aşısı her yıl yenilenmektedir. Antijenik shift ise immünolojik olarak son yıllarda dolaşımda olmayan yeni HA ve/veya NA proteinleri içeren yeni bir influenza virüsünün insan popülasyonunda enfeksiyon yapabilir hale gelmesidir.^[20,21] Antijenik shift, influenza A'da görülür ve pandemilere neden olur. Son yüzyıl içinde dört büyük influenza pandemisi meydana gelmiştir. Bunlar:^[18,22]

• 1918'de H1N1 İspanya gribi pandemisi,

- 1957'de H2N2 Asya gribi pandemisi,
- 1968'de H3N2 Hong Kong gribi pandemisi,
- 2009'da H1N1 Domuz gribi pandemisi.

Ayrıca H1N1 virüsleri 1977'de tekrar ortaya çıkmış ancak bir pandemiye yol açmamışlardır. Bu yeni türler, insan toplulukları arasında hızla yayılırlar ve bakteriyel pnömonilerin de eklenmesi ile önemli morbidite ve mortaliteye neden olurlar. En şiddetli pandemi 1918'de meydana gelmiş ve dünya çapında 50 milyondan fazla insan hayatını kaybetmiştir.^[18] Virusun yıllık atak hızı (attack rate) yetişkinlerde %5-10 iken, çocuklarda %20-30'dur.^[23] İnflenzaya bağlı ölüm oranlarına bakıldığında aslında düşük rakamlar (%0.01) bildirilse de^[24] risk gruplarında kardiyovasküler komplikasyonlara ve pnömoneye bağlı ölüm oranlarında bu rakam ciddi artış gösterir.^[10,14,25] Çünkü influenza ölümleri genellikle pnömone ve kardiyopulmoner hastalıkların ve diğer kronik hastalıkların alevlenmelerinden kaynaklanmaktadır.^[25] Ayrıca inflenzaya bağlı ölümlerin %80'inden fazlası 65 yaş üzeri bireylerde görülmektedir.^[26]

Gribin önlenmesinde hastalığın ortaya çıkışı ve yayılımı ile ilişkili nedenlerin belirlenmesi önemlidir. Bunun için hem dünya hem de ulusal düzeyde influenza sörveyans çalışmaları yapılmaktadır.^[27] Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Ulusal İnfluenza Sörveyans Genelgesine göre, sörveyansın amacı, "grip ve grip benzeri hastalığa neden olan virus tiplerini belirlemek, mevcut aşının etkili olup olmadığını değerlendirmek ve influenza viruslarında meydana gelebilecek olası değişimleri saptamak" tır. Sörveyans çalışmaları ile virüs izolasyonlarının hangi yaş grubunda en yüksek olduğu, hangi haftalarda pik yaptığı, hangi virüs tiplerinin dolaşımda yaygın bulunduğu ve bu tiplerin aşı içeriğindeki alt tipler ile uyumlu olup olmadığı gibi verilere ulaşılabilir.^[27,28] Ülkemizde 2005 yılında "Ulusal Sentinel Sörveyans Ağı" kurularak virusun alt tipi, yaygınlığı, mevsimsel özellikleri gibi verilere ulusal düzeyde ulaşılması sağlanmıştır.^[29,30] Bu bilgiler sonucunda, ülkemizde, en yüksek izolasyonların 2003-2004 ve 2007-2008 yılları grip sezonlarında 15-59 yaş aralığında görülmüş, 2008-2009 grip sezonunda 2-17 yaş grubunda virüs izolasyonlarının en yüksek olduğu saptanmıştır.^[27]

Dünya genelinde ise Global İnfluenza Programı ile 113 ülke, 143 Ulusal influenza Merkezi (NIC), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) işbirliği merkezleri ve H5 referans laboratuvarlarından örnekler ait veriler toplanarak FluNet platformunda tüm dünya ile paylaşılmaktadır.^[31] Böylece hem ulusal hem de uluslararası veriler paylaşarak farklı bir alt tipin ortaya çıkıp çıkmadığı belirlenebilmektedir.^[31] Dünya çapında influenza aktivitesi ile ilgili bilgilerin paylaşımı, ulusal ve uluslararası düzeyde influenza virusunun yayılımının azaltılması için gerekli önlemlerin zamanında alınabilmesi, virüsün toplumda neden olduğu morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek uygulamaların desteklenmesini sağlamaktadır.^[28,29] Ayrıca elde edilen verileri kullanarak, DSÖ sonraki yıl için influenza aşısı kompozisyonu önerisinde bulunmaktadır.^[31] Aşıların geliştirilmesi ve etkinliklerinin değerlendirilmesinde de bu verilerden yararlanılmaktadır.

İnfluenza A alt tiplerinden olan H5N1'in ortaya çıktığı 2003

yılından günümüze, influenza sürveyansı ve araştırmaları artmış, böylece hiç verisi olmayan bölgelerden de influenza hakkında küresel veriler elde edilmiştir.^[3,13]

Klinik

Hastalığın klinik seyri, bireyin yaşı, kronik bir rahatsızlığının varlığı gibi özelliklerine bağlı olarak, belirtisiz enfeksiyondan yaşamı tehdit eden akciğer enfeksiyonlarına kadar değişebilen farklı tablolar sergileyebilmektedir. Hastalığın en önemli belirtisi ani başlayan yüksek ateş olmakla birlikte, baş ağrısı, öksürük, miyalji, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde yaşarma, halsizlik ve iştahsızlık gibi belirtiler görülmektedir. Ateş 38–40 °C arasındadır ve genellikle hastalığın ikinci gününden sonra azalır. Belirtiler çocuklarda ve yetişkinlerde benzerlik göstermekle birlikte, çocuk yaş grubunda ateş daha yüksek düzeylere çıkmakta, karın ağrısı ve kusma gibi şikayetler görülebilmektedir.^[32–35]

Çocuklarda grip enfeksiyonuna krup, bronşiolit ve bronşit eşlik edebilir. 2009 pandemisi sırasında ölümlerin çoğu sekonder bakteriyel pnömomilerden kaynaklanmıştır. Akciğer komplikasyonlarına ek olarak, myokardit, perikardit, altta yatan kalp hastalığının şiddetlenmesi, Reye sendromu, ensafalomyelit, transvers myelit, Guillain-Barre sendromu, aseptik menenjit ve karaciğer fonksiyon bozuklukları da görülebilir.^[18]

Tanı

İnfluenza enfeksiyonları tanısı, tedavi ve profilaksi protokollerinin oluşturulması, aşı üretimi, diğer viral solunum yollarından ayrımı, toplumdaki aktivite sıklığı ve sürveyans takibi açısından önemlidir. Hastalık ağır seyrettiğinde veya komplikasyon gelişme riski yüksek olduğunda tanıda yardımcı olması için laboratuvar testlerine başvurulur.^[18] Virüsün laboratuvar tanısında; viral kültür, hızlı antijen testleri, ELISA ve PCR gibi farklı testler kullanılmaktadır. Virüs tipinin belirlenmesinde, hemaglutinasyon inhibisyon testi, PCR ya da ELISA testleri ile viral antijenlerin saptanması ve hücre kültürü gereklidir.^[35–37] Laboratuvar test sonuçları aynı zamanda tedavi kararına rehberlik edecek ve gereksiz antibiyotik kullanımını da önleyecektir.^[18]

Aşı, Korunma ve Ekonomisi

İnfluenza enfeksiyonlarından korunmada kişisel hijyen ve korunma önlemleri mutlaka uygulanmalıdır.^[21,30,38,39] Enfeksiyon ve salgınlardan korunmada bağışıklama önemlidir. Literatürde influenza enfeksiyonlarını önleme ve yayılımını kontrolde en etkili yöntemin aşılama olduğu belirtilmektedir.^[6,7,17,18,28,40–43] Sağlıklı erişkinlerde ve çocuklarda, aşı suşları dolaşımdaki suşlar ile antijenik benzerlik gösterdikleri takdirde korunmada etkili olmaktadır.^[3] Dolayısıyla influenza aşısının etkinliği, aşılanan kişinin yaşı, bağışıklık sistemi ve aşı içeriğindeki suşların dolaşımdaki virüs tiplerine antijenik benzerlik gösterip göstermemesi ile doğrudan ilişkilidir.^[21,30,44] Çünkü aşilar, her yıl uluslararası sürveyans çalışmaları sonucunda belirlenen, son influenza döneminde yaygın olarak dolaşan virüs tiplerini içerecek

şekilde hazırlanır.^[31] Aşılama için en uygun zaman Ekim-Kasım ayları ise de son dönemlerde aşılama ertesi yılın Mart/Nisan aylarına kadar uzatılmıştır.^[30,44] Son zamanlarda aşılamada küçük çocuklar, yaşlılar, kronik rahatsızlığı olan bazı risk grupları^[3,45–47] yanı sıra anneden bebeğe geçen antikolların bebeği doğumdan sonraki aylarda da koruyacağından hamile kadınlara da öncelik verilmesi önerilmektedir.^[3,14,48]

Avrupa'da ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, rutin yıllık influenza aşılıları, yaşlılar, küçük çocuklar hamile kadınlar, tıbbi komorbiditesi olan kişiler, uzun süredir hastanede kalan ve komplikasyon gelişme riski yüksek bireylere önerilmektedir.^[18] ABD'de ise yumurta alerjisi olanlar gibi aşılamının riskli olduğu bireyler dışında, 6 ay ve üstü yaştaki tüm kişiler için influenza aşılama önerilmekte, influenza enfeksiyonu ile komplikasyon gelişme riski yüksek bireyler ve sağlık çalışanlarının ise öncelikle aşılama gerektiği bildirilmektedir.^[18,40,45] Hamile kadınların, aşının bebeğe olumsuz etkiler yapabileceği kaygısıyla aşılamayı erteledikleri ya da reddettikleri görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar, grip aşısının gebe ya da bebek sağlığını herhangi bir şekilde olumsuz etkilemediğini göstermiştir.^[18] Aşıların 6 aydan küçük çocuklara uygulanmasına ruhsat verilmediğinden, annelerin aşılama bebeklerin immunizasyonları açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle gebelere kendileri ve bebekleri için aşılama hakkında bilgi verilmeli ve inaktif influenza aşılılarının güvenli olduğu belirtilmelidir.^[18]

Uzun süredir devam eden influenza aşı programlarına sahip ülkeler, influenzayla ilişkili hastane başvurularını ve hastanelere yatış sayılarını, kaybedilen verimsiz yaşam yıllarını, iş gücü kayıplarını, hastalık maliyetini, aşılamının etkinliğini ve maliyetini ortaya koyacak çeşitli ekonomik değerlendirmeler yapmışlardır.^[3,6,7,14,15]

CDC tarafından dünyada 2015–2016 influenza sezonuna ait aşılama ile önlenmiş olan tahmini hasta sayısı, hastane başvuruları, hastanelere yatış, zatürre ve gribe bağlı ölüm sayıları Tablo1'de açıklanmıştır.^[49]

CDC tarafından dünyada 2015–2016 influenza sezonuna ait aşılama ile önlenmiş olan 5.083.498 hasta sayısının yaklaşık dörtte birini 5–12 yaş grubu, beşte birini (980.052) 6 ay–5 yaş altı bireyler oluşturmaktadır. Aynı dönemde aşılama ile tahmini olarak 2.504.323 hastane başvurusunun önlenildiği belirtilmektedir.^[49] Avrupa'da ise mevsimsel influenza aşılamasıyla her yıl 1.6–2.1 milyon influenza vakasının önlenildiği hesaplanmıştır.^[15]

Aşıların toplumdaki etkinliği, aşı etkinlik çalışmalarıyla değerlendirilir. Aşı etkinliği ise, aşı ve aşısız grupların grip enfeksiyonu geçirme oranları ve enfeksiyonu geçirenlerden izole edilen virüslerin laboratuvarında influenza virüsü açısından teyit edilmesiyle anlaşılır. Dolayısıyla etkin bir aşılamada, aşı grubun daha az hasta olması beklenirken aşı olmasına rağmen hasta olanlarda ise daha az virüs izolasyonu (influenza dışı bir hastalık nedeni) gözlenmelidir.^[3,18,21,30] Ancak aşının gerçek etkinliği, toplumda hastalığın görülme sıklığı ile beraber işe gitmeme, ölüme bağlı üretim kayıpları ve tedaviler için yapılan tıbbi harcamaların tümü dikkate alınarak hesaplanabilir.^[3,30]

Tablo 1. ABD'de, 2015–2016 influenza sezonunda, aşılama ile önlenebilir durumlar^[49]

Yaş (yıl)	Önlenen hasta sayısı		Önlenen hastane başvuruları		Önlenen hastane yatışları		Önlenen hastane yatışları		Önlenen zatürre ve gribe bağlı ölümler	
	Sayı	%95 CI	Sayı	%95 CI	Sayı	%95 CI	Önlenen Kesim (%)	%95 CI	Sayı	%95 CI
6 ay-4	980.052	710.239–1.322.705	656.635	474.202–889.804	6.832	4.951–9.221	32.0	27.6–36.9	105	66–156
5-17	1.281.134	940.148–1.322.705	666.190	485.103–908.476	3.513	2.578–4.754	24.2	21.0–27.8	62	42–78
18-49	1.591.114	1.264.333–1.999.398	588.712	465.711–747.321	8.931	7.097–11.223	14.1	12.3–15.7	236	190–285
50-64	743.725	360.432–1.209.276	319.802	153.599–527.189	7.877	3.822–12.824	9.5	4.92–14.3	261	123–423
≥65	487.473	262.848–816.276	272.985	147.356–460.045	44.316	23.835–74.207	22.5	13.5–31.4	2.217	1.167–3.620
Tüm yaşlar	5.083.498	3.538.000–7.081.344	2.504.323	1.725.971–3.532.835	71.479	42.344–112.228	18.9	14.3–24.2	2.882	1.588–4.562

CDC: Centers for Disease Control Prevention.

Gribin Ekonomik Yükü

Bir Hastalık yükü şemsiyesi altında geliştirilmiş ölçütler şunlardır:

- Yeti Yitimsiz Yaşam Umudu (Disability Free Life Expectancy; DFLY)
- Sağlıklı Yaşam Umudu (Healthy Life Expectancy; HALE)
- Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (Disability Adjusted Life Years; DALY)
- Sağlıklı Yaşam Yılı (Healthy Life Year, HeALY)
- Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Umudu (Disability Adjusted Life Expectancy; DALE)
- Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı (Quality Adjusted Life Years; QALY)

Bu ölçütlerden en yaygın biçimde kullanılan ölçüt olan Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (Disability Adjusted Life Years; DALY) bu derleme içinde kısmen uygun bulunmuştur. DALY hesaplamasında sağlık sorunlarının insidans ve prevalansları ile sağlık sorunlarının yol açtığı erken yaştaki ölümlere bağlı kaybedilen yaşam yılları ve ölümlerle sonuçlanmayan hastalıklar ve çeşitli nedenlere bağlı yaralanmalar birlikte değerlendirilmektedir.^[50]

Her yıl dünya nüfusunun yaklaşık %10–20'sinin influenza virüsleriyle enfekte olduğu tahmin edilmektedir.^[3] Bu durumun hem ayaktan hem de hastaneye yatış başvurularını artırarak topluma, sağlık sistemine ve sağlık ekonomisine önemli miktarlarda yük getirmesi kaçınılmazdır.^[2,5,6,12,41,42] Grip konusu tartışılırken oluşturduğu sağlık sorunları yanı sıra hastalığın sebep olduğu sosyo-ekonomik kayıplar da birlikte değerlendirilmelidir. Hastalık nedeniyle iş gücü verimliliğinde düşüş, hastalık ya da ölüm nedeniyle iş devamsızlığına bağlı iş gücü kayıpları gelişir. Bu kayıpların ekonomiye yansımaları da dikkate alınmalıdır.^[2,6,7,12,41] Çünkü influenza, ekonomide iş gücünü oluşturan sağlıklı yetişkinlerin işe devamsızlık ve işteki verimsizliklerinden kaynaklanan işgücü kayıplarının önemli bir nedenidir.^[42] O halde gribin ekonomiye verdiği zararlar, grip nedeniyle hasta bireyin aldığı sağlık hizmetlerinin neden olduğu direkt maliyetlerin yanı sıra hastalık yüzünden işe gidilememesi ya da iş verimsizliğinin neden olduğu üretim kayıplarından kaynaklanan dolaylı maliyetlerin toplamı olarak değerlendirilmelidir.^[2,3,6,7,41]

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) verilerine göre 2010–2016 yılları arasında dünyada; yıllık influenza salgınlarında 9.2–60.8 milyon vakanın gribe yakalandığı, bunların 140.000–710.000'inin hastane yatışı, 12.000–56.000'inde de ölümlerle sonuçlandığı tahmin edilmektedir.^[51] Avrupa'da ise mevsimsel influenza nedeniyle tahmini yıllık ortalama 701.200–916.000 hekime başvuru, 45.300 ila 65.600 hastaneye yatış, 25.200–37.200 ölüm ve 715.400 ila 844.700 iş kaybının olduğu belirlenmiştir.^[15] Bunların tahmini maliyeti ise hekime başvuru nedeniyle 22–29 milyon €, hastaneye yatış için 131–190 milyon €, iş kaybı nedeniyle 96–113 milyon €'dur.^[15]

Tahmini istatistiki yaşam değerleri kullanılarak ABD'de 2003 yılı influenza salgılarının toplam yıllık ekonomik yükünün 87.1 milyar USD olduğu tahmin edilmektedir. O dönemde influenza salgıları, 610.660 yaşam yılı kaybı ve 3.1 milyon günlük hastane yatışıyla sonuçlanmıştır. Ekonomik yük olarak, 10,4 milyar USD'lık hastane yatış masrafları, bu yükün direkt maliyetlerini oluştururken, kaçırılmış iş günlerinden ve verim kaybından kaynaklanan 16,3 Milyar USD'da gribin dolaylı maliyetlerini oluşturmaktadır.^[6]

Dünyadan başka örnekler vermek gerekirse; Tayland'da influenza hastalıklarının 2003–2004 yılları arasında 23–63 milyon ABD doları tutarında bir ekonomik zarara neden olduğu bildirilmektedir.^[11] Japonya da influenza tanısı konmuş 5261 yatan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %85'inden fazlasını, 65 üstü yaşlılar ve 15 yaş altı gençler oluşturmaktadır. Bu hastaların hastanede ortalama yatış süresinin 12.5 gün ve bu yatışın toplam maliyetinin ortalama 5.402 ABD doları olduğu belirtilmektedir. Hastanın ilave bir gün hastane yatışı, maliyeti 314 ABD doları arttırdığı hesaplanmıştır. İnfluenza ilişkili yoğun bakım ünitesine yatışların, normal yatış oranlarına kıyasla daha yüksek maliyetlerle (4.957 \$) ilişkili olduğu görülmüş, ortalama kalış süresinin etkilendiği en büyük maliyet alanları içinde, kan nakli (6.477 \$), nasogastrik tüp besleme (3.501 \$) ve diyaliz (2.992 \$) olduğu saptanmıştır. Japonya'da influenzaya bağlı hastane yatışlarıyla ortaya çıkan ekonomik yükün, hem çocuklar hem de yaşlılar için kayda değer bir rakam olduğu ve bu maliyetin hastalığa eşlik eden komorbiditeler, tanı testleri ve yatışı uzatan nedenlerden etkilendiği belirtilmiştir.^[9] Kovács ve ark.^[14] tarafından yapılan bir çalışmada da Avrupa'da 65 yaş üstü bireylerde 2010–2011 sezonunda influenza nedeniyle gelişen doğrudan maliyetler hesaplanmıştır. İnfluenzaya bağlı doğrudan tıbbi masrafların toplam yıllık ekonomik yükü, Romanya'da 381.016 EUR iken Polonya'da 5.652.565 EUR'dur (Tablo 2). Aynı dönemde 65 yaş üstü bireylerde influenza nedeniyle gelişen doğrudan maliyetlere ilişkin bazı ülke örnekleri Tablo 2'de verilmektedir.^[14]

Aynı dönemde hasta başına 35 EUR ile ortalama en yüksek maliyete Romanya sahiptir. Çek Cumhuriyeti ve Macaristan'ın yaşlı popülasyonlarının (sırasıyla 1,67 ve 1,68 milyon) benzer büyüklüklerine rağmen grip olan hasta sayısında önemli farklılıklar göstermektedir. Çek Cumhuriyeti'nde gribin toplam ekonomik yükü 610.526 EUR olup, Macaristan'ın toplam maliyetlerinin neredeyse yarısı kadardır (1.205.734 EUR).^[14]

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) uzmanları ile bir grup araştırmacının küresel katılım ile oluşturduğu ve PLOS Med'te yayınlanan bir araştırmada, 60 ülkedeki 350 merkezden gelen influenza verileri incelenmiş ve influenzanın dünya çapında 18 yaşından küçük tüm çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılmalarının %10'undan sorumlu olduğu görülmüştür (5 ila 17 yaş grubunda %5 ila %16 arasında). Grip sebebiyle hastaneye yatışların en yüksek oranı 5 ila 17 yaş arasındaki çocuklar arasında gerçekleşmiştir. Hastaneye yatış sayısının 5 yaşın altındaki çocuklarda 870.000, bir yaşın altındaki çocuklarda 374.000 ve 6 aydan küçük çocuklarda 228.000 olduğu tahmin edilmektedir.^[52]

CDC tarafından 2015–2016 influenza sezonuna ait yaşa bağlı tahmini hasta sayısı, hastane başvuruları, hastanelere yatış ve zatürre ve gribe bağlı ölüm sayıları açıklanmıştır (Tablo 3) (<https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm#table2>).

Yaşa bağlı hastalık maliyet yükünün 2015–2016 dönemine ait verileri incelendiğinde; 65 ve üstü yaş grubunun hastaneye başvuru sayısının diğer yaş gruplarına kıyasla daha az olmasına rağmen en fazla hastaneye yatış yapılan gruptur. Benzer şekilde beş yaşından küçük yaş grubu hastalarda yüksek yatış oranına sahiptirler.^[51]

Peasah ve ark.^[3] 2013'de yaptıkları bir çalışmada mevsimsel influenza ile ilişkili maliyeti veya influenza aşısının maliyet etkinliği/maliyet faydasını araştıran 140 çalışma tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda gribin kişi başına maliyetinin 30 dolar ile 64 dolar arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu çalışmalardan 13'ünde maliyet etkinlik oranlarının 10.000 ABD doları olduğu, diğer 13 çalışmada 10.000–50.000 ABD doları arasında ve 3 ça-

Tablo 2. 2010–2011 dönemi için 65 yaş üstü bireylerde influenzanın aldığı sağlık hizmetlere göre tahmini yıllık ekonomik yükü (Doğrudan maliyetler) (EUR)

65 yaş üstü bireylerde influenzanın aldığı sağlık hizmetlere göre tahmini yıllık ekonomik yükü (doğrudan maliyetler) (EUR) ¹								
Ülke (65 yaş üstü nüfus, milyon)	Sağlık hizmeti almadan hastalığı Kendi yöneten	Hastalık nedeniyle hekime başvuru	ŞASYE nedeniyle hekime müracaat (YB dışında)	ŞASYE nedeniyle hekime müracaat (YB)	Hekim başvurusu sonrası ŞASYE (YB dışında)	Hekime başvurusu sonrası ŞASYE (YB)	Ölüm	2011 GDP Per capita ² (EUR)
Çek Cumhuriyeti (1.67)	116861	347536	87347	42721	2964	958	12139	610526
Macaristan (1.68)	376047	459359	83484	249432	4060	1252	32100	1205734
Polonya (5.25)	822223	1977045	405791	2175534	16281	5021	250671	5652565
Romanya (3.25)	35483	50854	64301	206720	1236	129	22293	381016
Ukrayna (6.98)	113978	295580	13690	14747	2000	617	2694	443304

ŞASYE: Şiddetli akut solunum yolları enfeksiyonları; YB: Yoğun bakım. ¹2011 yılındaki tüm değerler EUR cinsindedir. ²Dünya bankası tahminlerinden alınmıştır.

Tablo 3. ABD'de, 2015-2016 influenza sezonunda yaş gruplarına göre tahmini influenza hastalığı yükü

Yaş (yıl)	Genel toplam nüfus	İnfluenzaya bağlı tahmini hasta sayısı, hastane başvuruları, zatürre ve gribe bağlı ölüm oranları (2015-2016 CDC)			Tahmini hastane yatışları			Tahmini hastane yatışları			Tahmini hastane yatışları		
		Sayı	%95 CI	Sayı	%95 CI	Sayı	%95 CI	Hastane yatış (Her 100.000)	No.	%95 CI	Sayı	%95 CI	Sayı
<5	19.907.281	2.207.454	1.914.725-2.597.610	1.478.994	1.271.529-1.757.051	77.3	15.389	13.349-18.109	218	163-341			
5-17	53.737.830	3.985.210	3.362.617-4.780.978	2.072.309	1.746.545-2.513.438	20.3	10.927	9.220-13.109	193	147-832			
18-49	136.800.721	9.717.671	8.434.252-11.413.475	3.595.538	3.069.688-4.288.400	39.9	54.545	47.342-64.064	1.432	1.264-1.659			
50-64	63.212.136	6.979.986	6.316.499-7.811.225	3.001.394	2.664.703-3.437.918	117.1	74.021	66.985-82.836	2.439	2.105-2.893			
≥65	47.760.852	1.686.841	1.476.732-2.023.024	944.631	814.401-1.141.033	321.1	153.349	134.248-183.911	7.639	6.348-9.404			
Tüm yaşlar	321.418.820	24.577.163	21.504.826-28.626.313	11.092.867	9.566.867-13.137.840	95.9	308.232	271.143-362.029	11.995	10.634-13.914			

CDC: Centers for Disease Control Prevention.

lişmada ise 50.000 doların üzerinde hesaplandığı bildirilmiştir (Tablo 4).^[3]

Peasah ve ark.nın^[3] yaptığı bu çalışmada influenza'nın gerçek maliyetinin ülkeler arasında değiştiği saptanmıştır. Hastaneye başvuruda kişi başına düşen maliyetin ABD'de en yüksek (yılda 107 USD/100.000 kişi ve kişi başına 11.096-83.216 USD) iken, Tayland'da en düşük (Yılda 11-118/100.000 kişi ve kişi başına düşen milli gider 304-340 USD olduğunu görmüşlerdir. Aynı çalışmada Avrupa'da genelde dolaylı maliyetlerin, doğrudan maliyetlere kıyasla 10 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, Hong Kong ve Tayland gibi ülkelerde dolaylı maliyetlerin doğrudan tıbbi harcamalardan daha düşük olduğu görülmektedir.

Ayrıca bu çalışmayla, yeterli veriye sahip 51 aşılama maliyet etkinliği çalışmasının 22'sinde (12'si çocuklarda, 8'i yaşlı erişkinlerde ve 2'si hamile kadınlarda) maliyet tasarrufu bildirilmiştir. Böylece, çocuklarla ilgili yapılan çalışmaların üçte ikisinde (18 çalışmada 12'si), yaşlılarda üçte birinde ve hamile kadınlarda üçte birinde (6 çalışmanın 2'sinde) aşılamanın maliyet tasarrufu sağladığı bildirilmiş, aşılamanın maliyet etkin olacağı kanısına ulaşılmıştır.^[3]

İngiltere ve Galler'de yılda yaklaşık 400.000 hasta grip ve grip benzeri hastalıklar sebebiyle hastanelere başvurmakta, her yıl sonbahar ve kış aylarında ortalama olarak 11.000 yaşlı kişi hastanelerde tedavi altına alınmakta ve maliyeti 22 milyon sterlini aşmaktadır. Grip nedeni ile işe gidilemeyen gün sayısının ise 6 milyon gün olduğu tahmin edilmektedir.^[25,53]

Tıbbi bakımın doğrudan masraflarına ek olarak, iş veya okul devamsızlığı ve iş verimliliğini kaybetmeye bağlı işgücü kayıpları gibi dolaylı maliyetlerin önemli bir miktar olduğu düşünülmektedir.^[25,42] Hatta bu maliyetlerin doğrudan maliyetlerden 5 ila 10 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Örneğin İngiltere'de influenza ile ilişkili olarak 6 milyonun üzerinde iş günü kaybı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca performansın bozulması ve hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesine olumsuz etkileri de hesaplanamayan ancak maddi olmayan diğer maliyetler olarak dikkate alınmalıdır.^[25] Fransa ve Almanya'da, verimlilik kaybına bağlı maliyetin tahmini yıllık değeri 10-15 milyar ABD doları arasında değiştiği bildirilmektedir.^[11]

Reed ve ark.nın^[12] 2010-2013 yılları arasında ABD'de, 3 sezon boyunca yaptıkları çalışmada, influenza nedeni ile 114.018-633.001 yatış, 18.491-96.667 yoğun bakım ünitesine kabul ve yılda 4.866-27.810 ölümün olduğu bildirilmektedir. Çalışma sonuçlarına göre influenza nedeniyle hastaneye yatışların %54-70'i ve meydana gelen ölümlerin %71-85'i 65 yaş üstü yetişkinlerde görülmektedir. Sonuç olarak, gribin, ABD'de yaşa ve mevsime göre değişen ciddi bir hastalık olduğu ve önemli bir ekonomik yüke neden olduğu görülmektedir.

Mao ve ark.^[2] 2012 yılında ABD'nin 3143 bölgesinde, mevsimsel influenza'nın yıllık ekonomik maliyetinin 13.9 bin dolar ile 957.5 milyon dolar arasında değiştiğini, ortalama 2.47 milyon dolar olduğunu göstermişlerdir. İnfluenza aktivitesinin nüfus büyüklüğü, yaş yapısı, gelir düzeyi gibi faktörlerden etkilendiğini, influenza atak hızının yüksek olduğu ilçelerde aşılamanın

Tablo 4. Mevsimsel influenza'nın ülkelere maliyeti (2010 US\$)**2010 yılında ulusal tahminleri olan ülkelerin mevsimsel influenza maliyetleri**

Ülkeler	Direkt maliyet				İndirekt maliyet				Toplam maliyet		
	Ülke toplam harcama (milyon)	Kişi Başı maliyet	GSMH %	Toplam harcama %	Ülke toplam harcama (milyon)	Kişi Başı maliyet	GSMH %	Toplam harcama %	Ülke (milyon)	Kişi Başı maliyet	GSMH %
ABD	12.300	39.0	0.09	62.0	7300	23	0.05	38.0	19.800	63	0.14
Avusturya	96	4.0	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-
Norveç	19	4.0	0.01	8.8	196	42	0.05	91.2	215	46	0.05
Fransa	292	4.0	0.01	8.7	3000	47	0.12	91.3	3350	52	0.13
İspanya	986		0.07	64.0	550	12	0.04	36.0	1500	33	0.11
Almanya	467		0.01	12.0	3400	42	0.10	88.0	3900	47	0.12
Almanya	116		0.00	8.3	1300	16	0.04	91.7	1400	27	0.04
Japonya	5600	44.0	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-
Hong Kong(14)	21		0.01	87.5	2	0	0	12.5	24	3	0.01
Tayland(25)	21		0.01	44.7	26	0	0.01	55.3	47	1	0.02

GSMH: Gayri safi milli hasıla.

önceliklendirilmesi ile daha düşük influenza vakalarına ulaşacaklarını, buna bağlı olarak ta daha yüksek tasarruf sağlayacaklarını ifade etmişlerdir.

Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir çalışmada; toplum %0, %10, %20, %30 ve %40 oranlarında aşı yapılan beş stratejik kategoride ele alınmış, analiz sonrasında en fazla maliyetin hiç aşılama yapılmamış olan kategoride, 3.575.439.594TL olarak sonuçlandığı görülmüştür. Hiç aşı yapmama maliyetinin diğer kategorilerden çok daha yüksek olduğu (70,0) ve aşılama oranı arttıkça toplam maliyetlerin düştüğü görülmüştür. En uygun kategorinin ise toplumun %40'nın aşılандığı kategori olup 517.337.326 TL'lik bir maliyetle sonuçlanmıştır. Toplumun %40'ının aşılınması, hiç aşılınmamasına göre 6,9 kat maliyet etkinlik sağlamıştır.^[8] 15-64 yaş grubunda ölümün gerçekleşmesi beklenmese de toplumun aktif çalışma dönemindeki kesimini oluşturması, önemli işgücü kayıplarına neden olmaktadır. Aşılama oranları ile işgücü kaybı ilişkisine yönelik yapılan analizlerde de iş gücü kaybı açısından yine en yüksek maliyetin hiç aşılama yapılmayan grupta olduğu saptanmıştır. Çalışmada aşılama kategorilerinde, iş gücü kaybına bağlı maliyetler, aşılama oranları ile ters orantılı olup, toplumun aşılama oranı arttıkça iş gücü kaybına bağlı maliyetlerin azaldığı tespit edilmiştir.^[8]

Yapılan değişiklişik çalışmalar,^[2,8,15,46,54-56] yaşlılar, çocuklar ve hamilelerin aşılınmasıyla hastalığın ekonomik yükünün azaltılacağı varsayımını desteklemektedir. Ayrıca kronik hastalığı olanlar, 0-6 yaş grubu çocuklar, 65 yaş ve üzeri kişilerin aşılınması DSÖ, CDC ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmektedir. Ayrıca maliyet-etkinliğin ön planda olduğu çalışmalarda^[2,8,15,46,54-57] aşılamanın maliyet tasarrufu sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte, nüfusun çoğunluğunu oluşturan 15-64 yaş aralığındaki kişilerin ve bir sağlık proble-

mi olmayan bireylerin aşılınması ile ilgili uygulamalar belirsizlik içermektedir. Belirsizliğin nedenlerinden biri, toplumunun aşılınmasıyla belki aşılınmasa da zaten hasta olmayacak bireylerin aşının yan etkilerine maruz kalmalarından dolayıdır. İkincisi, toplumun büyük bir kesiminin aşılınmasının beraberinde getireceği maliyetin, küçük bir kesimin sağlık masraflarını geçip geçmeyeceğidir.^[8] Bu amaçla, ülke ekonomisine çok yük getirmeden etkin, uygulanabilir ve sonuç hedefli aşılama politikaları yürütülmelidir. Aşılama hedef gruplarının risk gruplarından seçilmesinin öncelikli olduğu düşünülmektedir. Özellikle risk gruplarında aşılamanın kolay ve cazip hale getirilmesiyle ülkeler, sağlık harcamaları içinde grip nedeniyle ortaya çıkabilecek ekonomik yükten korunmuş olabilirler.

Gribin ekonomik yükü, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ancak bu maliyetlerin nüfus büyüklüğü, surveyans sistemi, sağlık hizmeti sunumu ve aşı kapsamından etkilendiği dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Ayrıca veri bulundurma ve veri kalitesinde de farklıklar olabilir. Bu nedenle influenza'nın ekonomik yükünü tam olarak ölçmek için influenza bildirim sistemlerinin standartlaştırılması önerilmektedir.^[14]

Sonuç

Tüm bu veriler dikkatle değerlendirildiğinde, influenza hastalığının ülkelere büyük ekonomik maliyetlere neden olduğu görülmektedir. Maliyet etkinlik hesaplamalarında, aşı etkinliği tek başına yeterli değildir. Maliyet belirlemede halk sağlığı birimleriyle ortak çalışarak, ekonomik, epidemiyolojik, istatistiksel hatta davranış bilimleri gibi konulardan faydalanılarak çalışmaların yürütülmesi gerekir. Ülkelerin gelir kaynakları sınırlıdır, aşı maliyetlerinde diğer birçok maliyet sebebiyle kıyasa

tabi tutulacaktır. Dolayısıyla hastalığın yaygınlığı, ülkeye yaptığı etkisi, aşının etkinliğinin bilinmesi, ülke yönetimi tarafından karar verme aşamasını etkileyeceğinden özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazla epidemiyolojik alan çalışmaları gerekmektedir. Maksimum sonuç elde edebilmek için, bir influenza sezonu ülkeye ne kadarlık bir ekonomik yük getiriyor, hangi il veya ilçelerde yüksek maliyetler söz konusu, maksimum getiri elde etmek için aşilar kimlere, nerede, nasıl uygulanmalıdır, gibi soruların cevap bulması önemlidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Gibson E, Begum N, Martinón-Torres F, Safadi MA, Sackeyfio A, Hackett J, et al. Cost-effectiveness analysis of the direct and indirect impact of intranasal live attenuated influenza vaccination strategies in children: alternative country profiles. *J Mark Access Health Policy* 2016;4.
- Mao L, Yang Y, Qiu Y, Yang Y. Annual economic impacts of seasonal influenza on US counties: spatial heterogeneity and patterns. *Int J Health Geogr* 2012;17;11:16.
- Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally—a review. *Vaccine* 2013;4;31:5339–48.
- www.who.int/en/. Influenza fact sheet. www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en (Erişim Tarihi 20 Kasım 2017).
- Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5:659–71.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086–96.
- Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy* 2001;56:215–34.
- Çetin E, Ağırbaş I. Farmakoekonomi ve Grip Aşısının Maliyet Fayda Analizi. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi* 2013;6:37–55.
- Sruamsiri R, Ferchichi S, Jamotte A, Toumi M, Kubo H, Mahlich J. Impact of patient characteristics and treatment procedures on hospitalization cost and length of stay in Japanese patients with influenza: A structural equation modelling approach. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:543–55.
- Matias G, Taylor RJ, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig RL, Fleming DM. Modelling estimates of age-specific influenza-related hospitalisation and mortality in the United Kingdom. *BMC Public Health* 2016;16:481.
- Bhuiyan MU, Luby SP, Alamgir NI, Homaira N, Mamun AA, Khan JA, et al. Economic burden of influenza-associated hospitalizations and outpatient visits in Bangladesh during 2010. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8:406–13.
- Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One* 2015;4:10.
- Radin JM, Katz MA, Tempa S, et al. Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006–2010 *The Journal of Infectious Diseases* 2012;206:14–21.
- Kovács G, Kaló Z, Jahnz-Rozyk K, Kyncl J, Csohan A, Pistol A, et al. Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10:428–40.
- Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, et al. Vaccines Europe influenza working group. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health* 2014;14:813.
- https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm. (Erişim Tarihi: 11 Kasım 2017).
- Partridge J, Kieny MP. Global production capacity of seasonal influenza vaccine in 2011. *Vaccine* 2013;31:728–31.
- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;2;390:697–708.
- https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2017)
- Clayville LR. Influenza Update: A Review of Currently Available Vaccines. *Pharmacy and Therapeutics* 2011;36:659–84.
- Duran N. Mevsimsel İnfluenza ve Bağışıklama Seasonal Influenza and Immunization. *Turk J Immunol* 2010;15:20–38.
- Us D. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. *Bilimsel Tıp Yayınevi* 2012;477–509.
- WHO. http://www.who.int/ith/diseases/si_iAh1n1/en/ (Erişim Tarihi 22 Aralık 2017).
- Collignon Peter. H1N1 immunisation: too much too soon? *Australian Prescriber* 2010;33:30–1.
- Jordan R, Wake B, Hawker J, et al. Influenza vaccination of health care workers (HCW) to reduce influenza-related outcomes in high risk patients: a systematic review of clinical and cost-effectiveness. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report; 48. 2004.
- Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology* 1996;42:274–9.
- Akçay Ciblak M, Kanturvardar Tütenyurd M, Asar S, Tulunoğlu M, Fındıkçı N, Badur S. 2003-2012 Yıllarını Kapsayan Dokuz Sezonda Grip Sürveyansı Bulguları: İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı Sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:575–93.
- Altaş AB, Bayraktar F, Korukluoğlu G. Pandemi sonrası Beş Ardaşık Sezonda İnfluenza Sürveyansı:Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi Bulguları. *Mikrobiyol Bul* 2016;401–17.
- Çiçek C1, Bayram N, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU, et al. Solunum Virüsleri ve İnfluenza A Virus Alt Tiplerinin Multipleks PCR Yöntemi ile Aynı Anda Saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:652–60.
- Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi, Mevsimsel İnfluenza; Grip.
- [http://www.tuseb.gov.tr/tacese/yuklemeler/ekitap/Kurumlar%20A%20C%5%9F%20C%3%87a%20C%4%B1%20C%5%9F%20C%3%A7%20C%4%B1%20C%4%9F%20C%4%B1%20son.pdf](http://www.tuseb.gov.tr/tacese/yuklemeler/ekitap/Kurumlar%20A%20C%5%9F%20C%3%87a%20C%4%B1%20C%5%9F%20Ki-tap%20C%3%A7%20C%4%B1%20C%4%9F%20C%4%B1%20son.pdf) (Erişim Tarihi 23 Aralık 2017).

32. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48.
33. Dolin R, Hirsch MS, Thorner AR. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. Up to Date 2014(Erişim tarihi Aralık 2017). http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?32/34/33327?source=see_link.
34. <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/coldflu.htm> (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2017).
35. Özdemir M. İnfluenza Virus. Ed. Altındış M. Temel, Tanısal Klinik Tıbbi viroloji. Nobel yayınları, Ankara, 2018, 193–209.
36. <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/testing.htm> (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2017).
37. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (Erişim Tarihi: 10 Aralık 2017).
38. <http://www.grip.gov.tr/tr/> Erişim tarihi 15 Aralık 2017. (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2017).
39. Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ, et al. İnfluenza A (H1N1) 2009 pandemisinde hastane çalışanlarının grip aşısına yaklaşımlarının araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2013;6:12–7.
40. <http://www.who.int/influenza/vaccines/en/> (Erişim Tarihi 24 Aralık 2017).
41. economic and social impact of epidemic and pandemic influenza. *Vaccine* 2006;24:6776–8.
42. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21:1769–75.
43. Houser K, Subbarao K. Influenza vaccines: challenges and solutions. *Cell Host Microbe* 2015;17:295–300.
44. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html> (Erişim tarihi 10 Aralık 2017).
45. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015–16 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:818–25.
46. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010–2014. *Pediatrics* 2017;139:e20164244.
47. Nichol KL, Treanor JJ. Vaccines for seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006;194(Suppl 2):S111–8.
48. WHO. Report of the second WHO consultation on the Global Action Plan for influenza vaccines (GAP) Geneva, Switzerland, 12–14 July 2011.
49. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm#table1> (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2017).
50. Erbaydar NP. Hastalık Yükü Kavramı ve Hesaplanmasında Kullanılan Ölçütler ve Daly Kavramına Kısa Bakış. *Toplum Hekimliği Bülteni* 2009;1:20–2.
51. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm#table2> (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2017).
52. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med* 2016;13:e1001977.
53. <http://eswi.org/knowledge-center/economic-impact/> (Erişim Tarihi: 7 Kasım 2017).
54. Duncan IG, Taitel MS, Zhang J, Kirkham HS. Planning influenza vaccination programs: a cost benefit model. *Cost Eff Resour Alloc* 2012;10:10.
55. Giglio N, Gentile A, Lees L, et al. Public health and economic benefits of new pediatric influenza vaccination programs in Argentina. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:312–22.
56. Rose MA, Damm O, Greiner W, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, et al. The epidemiological impact of childhood influenza vaccination using live-attenuated influenza vaccine (LAIV) in Germany: predictions of a simulation study. *BMC Infect Dis* 2014;14:40.
57. Jennings LC. Influenza vaccines: an Asia–Pacific perspective. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 7 2013;(Suppl. 3):44–51.