

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASTANEDE YATAN ERİŞKİNLERDEKİ VİRAL SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONLARININ EKONOMİK YÜKÜNÜN
İNCELENMESİ

Dr. Hatice BÖLEK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ.
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASTANEDE YATAN ERİŞKİNLERDEKİ VİRAL SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONLARININ EKONOMİK YÜKÜNÜN
İNCELENMESİ

Dr. Hatice BÖLEK

UZMANLIK TEZİ.
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mine DURUSU TANTIÖVER

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

“The important thing is not to stop questioning. Curiosity has its own reason for existence. One cannot help but be in awe when he contemplates the mysteries of eternity, of life, of the marvelous structure of reality. It is enough if one tries merely to comprehend a little of this mystery each day. ”

Albert Einstein

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver’e çalışmanın her aşamasında sağladığı motivasyon ve çok değerli yardımları için,

Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi İktisat Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Zafer Çalışkan’a destekleri için,

Tez hasta alım sürecinde yardımcı olan bütün Hacettepe Üniversitesi dahiliye araştırma görevlilerine,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Hatice BÖLEK

ANKARA, 2020

ÖZET

Bölek, H. Hastanede Yatan Erişkinlerdeki Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ekonomik Yükünün İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2020.

Bu çalışmada viral solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yatan hasta tedavi harcamalarının, yani doğrudan sağlık harcamalarının ve iç gücü kaybına bağlı dolaylı harcamaların incelenmesi amaçlanmıştır. 01 Aralık 2018 ve 31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları servislerinde tanı ve tedavi amacıyla yatan ve solunum yolu viral paneli gönderilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 262 hastanın 125 (%47,7)'inde en az bir viral etken saptandı. Hastaların 55'i (%20,9) influenza pozitif olarak bulundu. Viral etken pozitif ve viral etken negatif olan hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri benzerdi. Ancak, solunum yolu panelinde herhangi bir viral etken saptanan hastaların kişi başı ortalama hastane yatış maliyetinin viral etken saptanmayanlardan 2.220,74 TL daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla 17.069,98 TL ve 14.849,24 TL). İnfluenza enfeksiyonu diğer viral solunum yolu enfeksiyonları ile kıyaslandığında 913,49 TL (sırasıyla 17.581,53 TL ve 16.668,04 TL) doğrudan ek tıbbi maliyete neden olmaktadır. İnfluenza ile enfekte hastalar ile hiçbir virüsle enfekte olmayan hastalar arasında 2.117,24 TL doğrudan tıbbi maliyet farkı bulundu (sırasıyla 17.581,53 TL ve 15.464,29 TL). İnfluenza enfeksiyonu olan hastalarda ise aşılı olmayan hastaların kişi başı hastane yatış maliyeti aşılı olan hastalardan 15.594,27 TL fazlaydı (sırasıyla 19.715,27 TL ve 4.121 TL). İnfluenza enfeksiyonuna bağlı yatan hasta tedavi harcamalarının büyük bir kısmı Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaktadır. İnfluenzaya bağlı ortaya çıkan harcamaların fonksiyonel olarak sınıflandırılmasına bakıldığında en büyük pay ilaç harcamalarına aittir (%43). İlaç harcamalarını hizmet giderleri (%18) ve sarf malzeme harcamaları (%15) takip etmektedir. İnfluenza enfeksiyonuna bağlı hastane yatışı nedeniyle oluşan iş gücü kaybı sonucu kişi başı 5.397,95 TL dolaylı hastalık maliyeti olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza, Solunum yolu viral enfeksiyonları, Hastalık maliyeti

ABSTRACT

Bölek, H. Evaluation of Economic Burden of Viral Respiratory Tract Infections in Hospitalized Adults. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department. Ankara, 2020

In this study, we aimed to investigate the cost of hospitalizations, i.e. direct medical costs and indirect medical costs caused by loss of productivity, due to respiratory viral infections. Patients hospitalized in internal medicine wards and who had nasal swab sampling for a suspected viral infection were included between 1 August 2018 to 31 March 2019. At least one viral agent was detected in 125 (47.7%) of 262 patients who were included in the study. Fifty-five (20.9%) of the patients were infected with influenza virus. Viral pathogen positive group and viral pathogen negative group were similar in terms of demographic characteristics and comorbidities. However, the median hospitalization cost per person in the viral pathogen-positive group was 2,220.74 TL higher than the viral pathogen-negative group (17,069.98 TL vs 14,849.24 TL, respectively). Influenza infection was associated with an additional direct medical cost of 913.49 TL compared to other respiratory infections (17,581.53 TL vs 16,668.04 TL, respectively). There was a direct medical cost difference of 2,117.24 TL between patients with influenza infection and those without any viral pathogen detected (17,581.53 TL vs 15,464.29 TL, respectively). The mean cost of hospitalization per person was 15,594.27 TL higher in unvaccinated patients when compared to vaccinated patients in influenza infected group (19,715.27 TL vs 4,121 TL, respectively). Most of the hospital expenditure was covered by the third-party payer. Almost half of this expenditure was pharmaceutical expenditure (43%). Second and third highest expenditure were due to care provided by medical staff (18%) and consumable material (15%) respectively. Indirect medical cost due to loss of productivity in influenza positive patients was 5,397.95 TL per person.

Key Words: Influenza, Respiratory tract viral infections, Cost of illness

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1. Solunum Yolu Viral Enfeksiyonları Hakkında Genel Bilgiler	1
2.1.1. İnfluenza Virüsü (IV)	2
2.1.2. İnsan Rinovirüsü (RV)	5
2.1.3. Adenovirüs (AV)	6
2.1.4. Koronavirüs (CoV)	6
2.1.5. Parainfluenza (PIV)	7
2.1.6. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)	8
2.1.7. Bokavirüs (BoV)	9
2.1.8. Enterovirüs (EV)	9
2.1.9. Metapnömovirüs (MPV)	10
2.2. Solunum Yolu Virüs Enfeksiyonu Görüntüleme Bulguları	10
2.3. Solunum yolu virüsleri tanı yöntemleri	11
2.4. Hastalık Yüğü, Maliyeti ve Solunum Yolu Virüslerinin Tedavi Maliyeti	13
3.BİREYLER ve YÖNTEM	19
3.1. Hastalar	19

3.2. Yöntem	19
3.3. İstatiksel Yöntemler	20
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	21
4. BULGULAR	22
4.1 Genel Sosyodemografik ve Komorbidite Özellikleri	22
4.2 Viral Etkenler ve Viral Pozitif Grubun Genel Özellikleri	26
4.3 İnfluenza Benzeri Hastalık Tanımına Göre Hastaların Değerlendirilmesi	28
4.4. Yatış Süresince Hastaların Aldıkları Tedaviler	28
4.5 Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi	30
4.5.1. Viral Etken Pozitif ve Negatif Grubun Değerlendirilmesi	30
4.5.2. İnfluenza Pozitif ve Negatif Olan Grupların Karşılaştırılması	31
4.5.3. Viral Etken Pozitif Grubun Değerlendirilmesi	32
4.5.3.1. Viral Etken Pozitif Grubun Sonlanım Noktalarına Göre Değerlendirilmesi	32
4.5.3.2. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Değerlendirilmesi	33
4.5.4. İnfluenza Pozitif Olan Grubun Değerlendirilmesi	35
4.5.4.1. İnfluenza Pozitif Grubun Yaşa Göre Değerlendirilmesi	35
4.5.4.2. İnfluenza Pozitif Grubun Aşı Durumuna Göre Değerlendirilmesi	36
4.5.4.3. İnfluenza Pozitif Grupta Dolaylı Maliyetlerin Değerlendirilmesi	37
4.6. Maliyet Verilerinin Ülkeye Genellenmesi	38
4.7. Eşlik Eden Bakteriyel Enfeksiyonlar	38
5. TARTIŞMA	39
6. ÇALIŞMANIN KISITLIKLILARI	47
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	48
8. KAYNAKLAR	50
EKLER	62
EK-1 Veri Toplama Formu	62
EK-2 Yaş ve Cinsiyete Göre Günlük ve Aylık Gelir Miktarları	68
EK-3 Etik Kurul Onayı	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
\$	ABD doları
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
AV	Adenovirüs
BMI	<i>Body mass index</i> (Vücut kütle indeksi)
BoV	Bokavirüs
BT	Bilgisayarlı tomografi
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COI	<i>Cost of illness</i> (Hastalık maliyeti)
CoV	Koronavirüs
DFA	Direkt immunofloresan assay
DM	Diabetes mellitus
DOT	<i>Day of therapy</i>
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EV	Enterovirüs
GİS	Gastrointestinal sistem
HA	Hemaglutinin
HIV	Human immunodeficiency virus
HT	Hipertansiyon
IC	İmmunokromatografi
IFN	İnterferon
IBH	İnfluenza benzeri hastalık
IQR	<i>Interquartile range</i> (Çeyrekler arası aralık)
IV	İnfluenza virüsü
IVIG	Intravenöz immunglobulin
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MERS	<i>Middle East respiratory syndrome</i> (Orta Doğu respiratuvar sendromu)
MPV	Metapnömovirüs
NA	Nöroaminidaz
NAAT	Nükleik asit amplifikasyon testleri
NIMV	Non-invazif mekanik ventilasyon
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PIV	Parainfluenza virüsü

RADT	<i>Rapid antigen detection tests</i> (Hızlı antijen tespit testi)
RNA	Ribonükleik asit
RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
RV	Rinovirüs
SARS	Severe acute respiratory syndrome (Ciddi akut respiratuvar sendromu)
SD	Standart deviasyon
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SYE	Solunum yolu enfeksiyonu
SYV	Solunum yolu virüsleri
TL	Türk Lirası
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLÖLAR

Tablolar	Sayfa
Tablo 2. 1. İnfluenza Aşıları _____	4
Tablo 2. 2. İnfluenza Tedavisinde Kullanılan İlaçlar _____	5
Tablo 2. 3. İnfluenza Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri _____	12
Tablo 2. 4. Maliyet İnceleme Şekilleri _____	16
Tablo 4. 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri _____	24
Tablo 4. 2. Hastaların Viral Etken Durumuna Göre Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri _____	25
Tablo 4. 3. Viral Etken Pozitif Grupta İnfluenza ve Diğer Virüslerin Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri _____	27
Tablo 4. 4. İnfluenza Benzeri Hastalık Tanımına Göre Hastaların Değerlendirilmesi _____	28
Tablo 4. 5. Yatış Sırasında Kullanılan Tedaviler _____	29
Tablo 4. 6. Klinik Sonlanım Noktaları _____	30
Tablo 4. 7. Genel ve Viral Etken Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak) _____	30
Tablo 4. 8. İnfluenza Durumuna Göre Klinik Sonlanım Noktaları _____	31
Tablo 4. 9. İnfluenza Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak) _____	31
Tablo 4. 10. Viral Etken Pozitif Grupta İnfluenza Durumuna Göre Klinik Sonlanım Noktaları _____	33
Tablo 4. 11. Viral Etken Pozitif Grupta İnfluenza Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak) _____	33
Tablo 4. 12. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri _____	34
Tablo 4. 13. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Sonlanım Noktaları Açısından Değerlendirilmesi _____	35

Tablo 4. 14. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak) _____	35
---	----

Tablo 4. 15. İnfluenza Pozitif Hastaların Yaşa Göre Klinik Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi _____	36
--	----

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Akış Şeması _____	23
--	----

Şekil 2. Virüs Tiplerinin Dağılımı _____	26
--	----

Şekil 3. Yatış Sırasında Kullanılan Antibiyotikler (sayı olarak belirtilmiştir) _____	29
---	----

Şekil 4. İnfluenza İlişkili Hastane Maliyetlerinin Dağılımı _____	32
---	----

Şekil 5. Bakteriyel Etkenlerin Dağılımı _____	38
---	----

1.GİRİŞ ve AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Solunum Yolu Viral Enfeksiyonları Hakkında Genel Bilgiler

Akut solunum yolu enfeksiyonları (SYE) yaş ve cinsiyet fark etmeksizin tüm dünyada en sık görülen akut hastalıktır. Akut SYE'ler geniş bir klinik yelpazeye sahiptir ve farklı şekillerde ortaya çıkabilirler. Genel olarak akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni virüslerdir. Solunum yolu virüsleri (SYV)'nin en sık neden oldukları tablolar; soğuk algınlığı, farenjit, krup, trakeit, bronşiolit, bronşit ve pnömonidir (1, 2). Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin bulunmasından sonra viral enfeksiyonlar daha kolay tespit edilebilir hale gelmiştir (3, 4). Solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan viral etkenler heterojen bir gruptur ve genelde ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. En sık görülen viral etkenler influenza virüsleri (influenza virus, IV), rinovirüs (human rhinovirus, RV), respiratuvar sinsityal virüs (respiratory syncytial virus, RSV), parainfluenza virüsü (parainfluenza virus, PIV), metapnömovirüs (metapneumovirus, MPV), koronavirüs (coronavirus, CoV), adenovirüs (adenovirus, AV) ve bokavirüs (bocavirus, BoV)'tür (3, 5, 6).

İnfluenza benzeri hastalık (İBH) bu virüslerin tamamının neden olabileceği bir tablodur. Spesifik bir İBH tanımı olmamakla beraber, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, DSÖ) tarafından 10 gün içerisinde ortaya çıkan öksürük ve $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş olarak tanımlanmıştır (7). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ateş ve boğaz ağrısı veya öksürük olması ve başka neden olmaması olarak tanımlanmıştır (8) European Center for Disease Prevention and Control ise; aniden ortaya çıkan dört sistemik semptomdan (ateş, halsizlik, myalji, baş ağrısı) ve üç solunum semptomundan (öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı) en az birisi olması şeklinde tanımlamıştır (9). Solunum yolu virüslerinin neden olduğu klinik tablolar oldukça değişkendir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi mortalite ile sonlanan solunum yetmezliği ile de karşımıza gelebilir. Her virüsün daha sık yaptığı klinik tablolar mevcut olmakla beraber sadece kliniğe bakarak ayırıcı tanı yapmak mümkün değildir. Tanı için çeşitli laboratuvar testler yapmak gerekmektedir.

2.1.1. İnfluenza Virüsü (IV)

İnfluenza virüsü, *Orthomyxoviridea* ailesinden, zarflı, tek zincirli bir RNA virüsüdür (10). İnfluenza virüsünün A, B ve C olmak üzere üç tipi mevcuttur. İnfluenza A ve B daha sık görülürken influenza C daha az görülür ve genelde daha hafif hastalığa neden olur (11). İnfluenza aerosol, damlacık ve doğrudan temasla bulaşabilir (12).

İnfluenza A hemaglutinin (HA) ve nöroaminidaz (NA)'lara göre alt gruplara ayrılır. Bilinen 18 HA ve 11 NA tipi vardır (H1N1, H2N2, H3N3) (13). HA konak hücrelerinde bulunan sialik asite bağlanarak hücrelerin füzyonundan sorumludur. NA ise yeni oluşan vireonların hücreden salınmasını sağlar (14). Virüsün enfeksiyon mekanizmasından sorumlu olan bu iki proteine karşı geliştirilen ilaçlar tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kuşlar ve domuzlar influenza A için rezervuardır (15). İnfluenza B iki alt tipe sahiptir bunlar; B/Yamagata ve B/Victoria'dır (16). İnfluenza B'nin hayvan rezervuarı yoktur (17).

İnfluenza virüsünün yapısındaki değişiklikler ve yeni suşların oluşması immün sistemden kaçmasını kolaylaştırmaktadır. İnfluenzadaki bu transformasyon antijenik kayma ('shift') ve sürüklenme ('drift') ile olmaktadır. Antijenik sürüklenme virüsün yüzey proteinlerini kodlayan gende meydana gelen küçük değişikliklerdir ve bu değişiklikler virüsün replikasyonu sırasında sürekli olmaktadır. Bu ortaya çıkan değişiklikler küçük olduğu için, yeni oluşan virüs genelde daha önce var olan antijenler aracılığıyla tanınmaktadır. Ancak bu değişiklikler biriktiğinde immün sistem tarafından tanınmayan yeni bir virüs oluşumuna neden olabilir (18). Bu da bir kişinin neden birden fazla kez influenza enfeksiyonu geçirdiğini açıklayabilir.

Antijenik kayma ise influenza A virüsünde aniden ortaya çıkan majör değişikliklerdir ve yeni HA ve NA oluşumu sonrası yeni bir virüs tipi oluşması ile sonuçlanır (18). Oluşan yeni tip immün sistemden kolaylıkla kaçarak 2009 yılında görülen H1N1 pandemisi gibi yaygın hastalığı neden olabilir.

Her yıl enfeksiyona neden olan alt tipler ve oranları değiştiği için influenza enfeksiyonlarının sıklığı ve hastalık şiddeti değişmektedir. İnfluenza enfeksiyonları

asemptomatik veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ile seyredebileceği gibi pnömoni, solunum yetmezliği, multiorgan yetmezliği gibi ağır tablolara neden olabilir (19). Pulmoner komplikasyonların yanında myokardit, perikardit, ensefalomyelit, aseptik menenjit, Reye sendromu ve Guillain Barre gibi tablolara da yol açabilir (20). Hastalığın şiddeti virüsün alt tipi kadar konağın özelliklerine de bağlıdır. İnfluenza enfeksiyonunda mortalite ve morbiditeyi artıran nedenler aşağıda verilmiştir (17, 21);

- Yaş: 65 yaşın üstünde veya 2 yaşın altında olmak
- Komorbiditeler: Pulmoner hastalık (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kardiyovasküler hastalık, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, diyabet, obezite, bilişsel bozukluk, nöromusküler hastalıklar, alkol kullanımı
- İmmünsüpresyon: Solid organ veya kemik iliği nakli, immünsüpresif ilaç kullanımı, HIV
- Gebelik

İnfluenza enfeksiyonlarından korunmada en etkili yol aşılamaadır. İnfluenza aşısı 6 aydan büyük olan herkes için önerilmektedir (22). Aşılar dört valanlı ve üç valanlı olarak ikiye ayrılabilir. Üç valanlı aşılar H1N1, H3N2 influenza A alt tipleri ve influenza B'nin bir alt tipini içerir, dört valanlı aşı aynı influenza A alt tiplerini ve influenza B'nin iki alt tipini içerir (23). Aşı içerisinde herhangi bir maddeyle ciddi alerjik reaksiyon (aşı sonrası ortaya çıkan nefes darlığı, hırıltı, uvula veya dilde şişlik, stridor veya son organ hasarı) öyküsü olan hastalara aşı yapılması kontraendikedir. Buna ek olarak canlı atenué aşı; immünsüpresif olanlarda, immünsüpresifler ile temasta olanlarda, gebelerde, aspirin veya salisilat kullanan çocuk ve adolesanlarda, 2-4 yaş arası astımı olan çocuklarda kontraendikedir (24). 2018-2019 sezonunda Amerika'da var olan aşılar ve uygulama yolları Tablo 2.1'de verilmiştir. (24, 25). Ülkemizde ise 2019-20 sezonu itibariyle sadece dört valanlı (kuadrivalan) inaktif virüs aşısı bulunmaktadır.

Tablo 2. 1. İnfluenza Aşıları

Piyasa ismi	Tipi	Yaş endikasyonu	Kullanım şekli
Dört valanlı aşılar			
Afluria Quadrivalent (Seqirus)	İnaktif virüs (standart doz)	≥5 yaş	İntramusküler
Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	İnaktif virüs (standart doz)	≥6 ay	İntramusküler
Flulaval Quadrivalent (ID Biomedical Corp. Of Quebec)	İnaktif virüs (standart doz)	≥6 ay	İntramusküler
Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	İnaktif virüs (standart doz)	≥6 ay	İntramusküler
Flucelvax Quadrivalent (Seqirus)	İnaktif virüs (standart doz)	≥4 yaş	İntramusküler
Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	Rekombinan	≥18 yaş	İntramusküler
FluMist Quadrivalent (AstraZeneca)	Canlı, attenué Soğuşa adapte	2-49 yaş	İntranazal
Üç valanlı aşılar			
Afluria (Seqirus)	İnaktif virüs (standart doz)	≥5 yaş	İntramusküler
Fluzone High-Dose (Sanofi Pasteur)	İnaktif virüs (yüksek doz)	≥65 yaş	İntramusküler
Fluad (Seqirus)	İnaktif virüs (adjuvanlı)	≥65 yaş	İntramusküler

İnfluenza tedavisi için adamantanlar (amantadin-remantadin) ve nöroaminidaz inhibitörleri kullanılabilir. Ancak günümüzde adamantanlara karşı direnç fazla olduğu için kullanımı önerilmemektedir (26). Nöroaminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir, peramivir, baloksavir) influenza tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Oseltamivir ve baloksavir oral, zanamivir inhale, peramivir intravasküler olarak kullanılır (27, 28). Erişkinler için ilaçların tedavi ve profilaksi dozları Tablo 2.2.'de belirtilmiştir. (27, 29, 30) CDC, aşılmayan ve influenza enfeksiyonu sonrası yüksek morbidite riski olan enfekte kişiler ile teması olanlarda ve kurumsal salgınları önlemek için profilaksi önermektedir (30). Pandemi döneminde de hastalığın gelişimini önlemek ve yaygınlığı azaltmak için profilaksi uygulanması önerilmektedir. Pandemi döneminde; aşının kontraendike olduğu kişilere, aşya karşı yeterli immün yanıtı oluşturamayacaklara, immunsupresif olanlara, influenza enfeksiyonu sırasında mortalite ve morbidite riski yüksek kişilere hizmet veren sağlık çalışanlarına ve evde

temas edenlere, ayrıca aşı geliştirilene kadar risk altında olan sağlık çalışanlarına profilaksi önerilmektedir (31).

Tablo 2. 2. İnfluenza Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Etken Madde	Uygulama yolu	Tedavi dozu ve süresi	Profilaksi dozu ve süresi
Oseltamivir	Oral	Günde 2 kez 75 mg, 5 gün	Günde tek doz 75 mg, 7-10 gün
Zanamivir	İnhaler	Günde 2 kez 10 mg, 5 gün	Günde tek doz 10 mg, 7-10 gün
Peramivir	İntravenöz	Tek doz, 600 mg	Önerilmiyor
Baloksavir	Oral	Tek doz 40-80 kg: 40 mg ≥80 kg: 80 mg	Önerilmiyor

2.1.2. İnsan Rinovirüsü (RV)

Rinovirüs, Enterovirus cinsinden Picornaviridae ailesinden küçük (30 nm), kapsülsüz, tek zincirli bir RNA virüsüdür (32). Rinovirüs-A, B ve C olmak üzere üç tipi mevcuttur (33). Viral yayılım genellikle enfekte cisimlerle temas sonrası otoinokülasyon şeklinde olsa da aerosol yoluyla da viral bulaş olabilmektedir (34). İnkübasyon süresi 5-6 gündür, ancak viral dökülme üç haftaya kadar uzayabilir (6). En sık ilkbahar ve sonbaharın erken dönemlerinde görülür (35).

Soğuk algınlığının en sık sebebidir (36). Soğuk algınlığı hapşırık, nazal akıntı, boğaz ağrısı ve düşük dereceli ateş ile karakterizedir (37). Soğuk algınlığının yanı sıra astım alevlenmesine, KOAH'ın kötüleşmesine, sinüzit, otit ve alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) neden olabilir (2). KOAH'ta akut alevlenmenin en sık nedenidir (38). Piralla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yoğun bakımda solunum yetmezliği, akut respiratuvar distress sendromu veya ciddi pnömoni ile yatan hastalarda RV, IV'den sonra en sık rastlanan etken olmuştur (39). Bu da bizlere, özellikle yüksek riskli hastalarda akılda tutulması gereken bir etken olduğunu göstermektedir.

Spesifik bir tedavisi olmadığından yalnızca destekleyici tedavi uygulanır. İnterferon (IFN) alfa 2a ve ribavirinin immünsüpresif hastalarda persistan enfeksiyonun tedavisinde işe yarayabileceği vaka serilerinde belirtilmiştir, ancak bunu destekleyecek yeterli çalışma yoktur (40).

2.1.3. Adenovirüs (AV)

Adenovirüs, 70-100 nm boyutunda zarfsız, çift sarmallı DNA virüsüdür. İnsan AV'lerinin 51 alt tipi mevcuttur (41). Viral bulaş enfekte aerosollerin inhalasyonu, konjuktival inokülasyonu, fekal oral yolla ve enfekte yüzeylere temas ile olmaktadır (42, 43). İnkübasyon süresi ortalama 4-8 gün olsa da virüsün tipine ve bulaş yoluna göre değişmektedir ve iki haftaya kadar uzayabilmektedir (42, 44). Epidemiler genelde kış ve erken baharda daha yaygın olsa da bütün yıl boyunca görülebilmektedir, tam olarak bir mevsimsellik yoktur (45, 46).

Solunum yolu enfeksiyonu bulguları; ateş, rinit, farenjit, otit, larenjit, krup ve pnömonidir (2, 47). Bunların dışında keratokonjunktivite, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına, üriner sistem enfeksiyonlarına ve yaygın sistemik hastalığa neden olabilir (42). Solid organ transplantasyonu veya kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda reaktivasyon ve primer enfeksiyon sıklığı artmıştır ve hastalık daha ağır seyretmektedir; kök hücre nakli olan hastalarda adenovirüs enfeksiyonuna bağlı mortalite bazı çalışmalarda %75'e kadar çıkmaktadır (48).

Spesifik bir tedavisi yoktur. Ancak bir sitozin analogu olan ve viral DNA polimerazı inhibe eden sidofovir kullanılabilir (49). Sidofovir kullanırken nefrotoksisiteye ve ototoksisiteye dikkat edilmelidir (41, 49).

2.1.4. Koronavirüs (CoV)

Koronavirüs, *Coronaviridae* ailesinden zarflı, tek zincirli bir RNA virüsüdür (5, 50). Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler insanda hastalık yapmaktadır (5, 51). Viral bulaş yolu enfekte sekresyonlarla doğrudan temas ve aerosol yoluyla (6). İnkübasyon periyodu 2-5 gündür (44). Koronavirüs genelde kış aylarında görülür, yılın kalan kısmında nadir rastlanır (52).

Soğuk algınlıklarının %10-30'undan CoV sorumludur ve RV'den sonra en sık görülen ikinci etkidir (53). Soğuk algınlığı dışında otit, bronşiolit ve pnömoni de yapmaktadır; ASYE ÜSYE'ye göre daha sık görülmektedir (50).

Ciddi akut respiratuvar sendromu (severe acute respiratory syndrome, SARS) ve orta doğu respiratuvar sendromu (Middle East respiratory syndrome, MERS) CoV'nin neden olduğu sendromlardır. SARS ilk defa 2002 yılında Çin'de tanımlanmıştır; bu epidemiden 8000 insan etkilenmiş ve 916 kişi hayatını kaybetmiştir (54). MERS ilk kez 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve epidemiye neden olmuştur (6). Ocak 2019 itibariye 2298 kişi etkilenmiş ve 811 kişi hayatını kaybetmiştir (55). İki sendrom da erken dönemde ateş, öksürük, myalji, baş ağrısı ve daha az olmakla beraber ishal, bulantı ve kusmayla karakterizedir (55). Bu semptomlardan kısa bir süre sonra solunum yetmezliği ve yoğun bakım ihtiyacı gelişebilir. Mortalite oranı MERS'de daha fazladır ve %70'leri bulmaktadır (56).

Koronavirüs enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur, destek tedavisi vermek gerekmektedir. Ancak özellikle epidemi olan dönemlerde ribavirin, steroid ve IFN tedavileri denenebilir (57).

2.1.5. Parainfluenza (PIV)

Parainfluenza virüsü, *Paramyxoviridae* ailesine ait zarflı tek zincirli bir RNA virüsüdür ve dört alt tipi mevcuttur (38). Viral bulaş enfekte sekresyonlara doğrudan temas ve aerosol yoluyla olmaktadır (58). İnkübasyon süresi 2 ila 17 gün arasındadır (38, 44). Mevsimsellik virüs alt tipine ve coğrafyaya göre değişmektedir (59).

Parainfluenza virüs enfeksiyonlarında sıklıkla otit, farenjit, konjunktivit, krup, trakeobronşit, konjunktivit, pnömoni görülmektedir, daha az sıklıkla bradikardi, apne, parotit ve respiratuvar disstres sendromu görülebilir (38, 59). En sık görülen bulgular alt tiplere göre değişmektedir. PIV-1 sıklıkla çocuklarda görülmektedir ve krupun en sık nedenidir; PIV-2 ise PIV-1 ve PIV-3'e göre daha nadir görülmekte ve genellikle ÜSYE'ye neden olmaktadır. PIV-3, PIV-1 ile beraber en sık görülen tiptir ve ASYE ile seyretmektedir. PIV-4, en az görülen alt tiptir, genelde hafif ÜSYE ile seyretmektedir. (2, 5, 38, 58, 59).

Spesifik bir tedavisi yoktur, bu yüzden destek tedavisi verilmesi gerekmektedir. Hematolojik malignitesi olan veya kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda özellikle ASYE'de ribavirin (+/- Intravenöz immunglobulin, IVIG) denenmiştir, ancak mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (6, 60).

2.1.6. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

Respiratuvar sinsityal virüs, *Paramyxoviridae* ailesine ait, zarflı, tek zincirli bir RNA virüsüdür (5, 61). Enfekte sekresyonlarla temas ve aerosol yoluyla bulaşmaktadır (62). İnkübasyon süresi 3-7 gündür (44). Kasım ve Şubat ayları arasında enfeksiyon oranlarında artış görülmektedir (63).

İnsanlarda RSV-A ve RSV-B hastalık yapmaktadır: RSV-A'nın daha ağır seyrettiğini gösteren çalışmalar olsa da, daha sonraki çalışmalarda RSV-B'nin daha ağır seyrettiği veya hastalık ciddiyeti konusunda eşit olduğunu söyleyen çalışmalar da yayımlanmıştır (64, 65). Enfeksiyonun seyrinde ÜSYE, otit, krup, bronşiolit ve pnömoni görülebilir, en sık görülen ASYE şekli bronşiolittir (63). Çocuklardaki viral solunum yolu hastalıklarının dünya çapındaki en sık nedeni RSV'dir (65). Çocukların yanı sıra ileri yaşta ve immünsüpresyonu olan hastalarda da risk artmıştır (62). Falsey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş üstü hastanede yatan ve RSV enfeksiyonuna sahip olan 132 hastadan 20'sinin (%15) yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve 10 (%8) hasta hayatını kaybetmiştir (66). Bu da bize göstermektedir ki sadece çocuklarda değil erişkinlerde de RSV enfeksiyonu açısından dikkatli olmalıdır.

Sıklıkla nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan bu ajanın spesifik bir tedavisi veya aşısı yoktur, bu nedenle bulaşı önlemek önemlidir (67). Palivizumab 28 hafta ve öncesinde doğan çocuklarda, hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olanlarda ve bronkopulmoner displazisi olanlarda RSV enfeksiyonu profilaksisinde kullanılabilir (68). Kemik iliği nakli olan hastalarda RSV enfeksiyonunun tedavisinde ribavirinin mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak randomize kontrollü çalışmalar yoktur (69).

2.1.7. Bokavirüs (BoV)

Bokavirüs; *Parvoviridae* ailesine ait 18-26 nm boyutunda, zarfsız, tek zincirli bir DNA virüsüdür (69). Bulaş yolu tam olarak bilinmemektedir, ancak respiratuvar sistem ve gastrointestinal sistem yoluyla ve kan ürünleri ile vücuda girmektedir (70). Bokavirüs-1'in respiratuvar, BoV-2, -3 ve -4'ün fekal bulaştığı düşünülmektedir (71). Yıl boyu görülebilmekle beraber sıklıkla kış ve erken ilkbaharda görülmektedir (72).

Çoğunlukla iki yaş altı çocuklarda görülse de erişkinlerde de özellikle immüsupresyonu ve kronik akciğer hastalığı olanlarda hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (6, 72, 73). Bokavirüs, ÜSYE, astım alevlenmesi, bronşiolit, pnömoni ve gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır, ensefalite neden olabileceği de bildirilmiştir (69, 74, 75).

Spesifik tedavisi yoktur, destek tedavi vermek gerekir.

2.1.8. Enterovirüs (EV)

Enterovirüs, *Picornoviridea* ailesinden, zarfsız, tek zincirli bir RNA virüsüdür (76). Solunum yolu hastalıklarına en sık neden olan tip EV-D68'dir (77). Enterovirüsler genel olarak fekal oral yolla bulaşırken, diğerlerinden farklı olarak EV-D68 solunum yolu ile bulaşır ve çoğunlukla aerosollerin inhalasyonu ile vücuda girer, daha nadir olarak enfekte cisimlere temasla bulaşır (6, 77). İnkübasyon süresi 2-7 gündür, genelde sonbahar ve kış aylarında görülür (6).

Enterovirüs enfeksiyonlarında el-ayak-ağız hastalığı, santral sinir sistem enfeksiyonları, myokardit, perikardit, pankreatit, hepatit ve solunum yolu hastalıkları görülebilir (78). EV-D68 sıklıkla solunum yolu enfeksiyonlarında sorumlu olsa da, flasid paralizi gibi nörolojik hastalıklara da neden olabildiği bildirilmiştir (79). EV-D68 daha çok çocuklarda enfeksiyona neden olmaktadır, en sık pnömoni ve bronşit ile kendini göstermektedir (6, 77).

Enterovirüs enfeksiyonlarının spesifik bir tedavisi yoktur, genelde kendi kendini sınırlar, gerektiğinde destek tedavisi verilebilir.

2.1.9. Metapnömovirüs (MPV)

Metapnömovirüs, *Paramyxoviridae* ailesinden, 150-600 nm, zarflı, tek zincirli RNA virüsüdür (80). Enfekte cisimlere temasla ve aerosollerle bulaşabilir (81). İnkübasyon süresi 4-6 gündür, viral dökülme iki haftaya kadar sürebilir (82). Genelde kış ve erken bahar aylarında görülür (82, 83).

İleri yaş, immünsupresyon ve KOAH; MPV enfeksiyonu için risk faktörüdür (80, 82, 83). Rinit, farenjit, konjunktivit, otit, bronşit, bronşiolit ve pnömoni yapabilir (80-82). Daha az olarak febril nöbet, döküntü, bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe yol açabilir (83). Hasvold ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, MPV enfeksiyonu olan hastanede yatan 120 hastanın 40 (%31) tanesinin yoğun bakım ihtiyacı ve yoğun bakım ihtiyacı olan 40 hastadan 22 (%55)'sinin mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş, 7 (%18) kişi de hayatını kaybetmiştir (84).

Spesifik tedavisi yoktur, semptomatik tedavi verilebilir.

2.2. Solunum Yolu Virüs Enfeksiyonu Görüntüleme Bulguları

Viral pnömoni bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları; patojen olan virüsün tipine, hastanın immün durumuna ve eşlik edebilecek bakteriyel enfeksiyona göre değişiklik göstermektedir (85).

İnfluenza pnömonisinde genellikle alt lobları etkileyen bilateral retikülonodüler opasite veya konsolidasyonlar görülür (85). Plevral efüzyon nadirdir (85, 86). Sekonder enfeksiyonlar sıktır ve lobüler konsolidasyon olması bakteriyel süperenfeksiyonları akla getirmelidir (87).

Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonunda sıklıkla santral hava yollarını etkileyen buzlu cam dansiteleri görülür (88). Buzlu cam dansiteleri dışında tomurcuklanan ağaç manzarası, bronş duvarında kalınlaşma, hiperinflasyon ve yama tarzı atelettazi mevcuttur (85, 88).

Adenovirüs enfeksiyonlarında bilateral multifokal konsolidasyonlar ve buzlu cam dansiteleri görülmektedir. Buzlu cam dansiteleri viral ve bakteriyel pnömoniler

arasında en sık adenovirüs enfeksiyonlarında görülmektedir (85). Alt lob atelektazisi çocuklarda sık görülür (89).

SARS CoV enfeksiyonlarında daha çok tek tarafı etkileyen, genelde unifokal ve periferik zonları tutan konsolidasyon görülür (85). MERS CoV pnömonisinde bazalleri ve subplevral alanı daha çok etkileyen 'air space'-hava aralığı- lezyonlar en sık görülen bulgudur. Bunun yanı sıra buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlar görülebilir (87). Rinovirüs pnömonisinde bilateral yaygın buzlu cam dansiteleri ve plevral efüzyon görülebilir (90).

Radyolojik bulgular bize pnömoni tanısında yardımcı olsa da etkenleri birbirinden ayıracak kesin sınırlar yoktur.

2.3. Solunum yolu virüsleri tanı yöntemleri

Solunum yolu virüslerinin neden olduğu ÜSYE ve ASYE klinikleri etkenden bağımsız olarak birbirine benzemektedir, bu nedenle laboratuvar verileri olmadan tanı konulması mümkün değildir. Tanı yöntemleri 1990'ların ortasından sonra çok hızlı bir gelişim göstermiştir. Viral izolasyon için kültür (konvansiyonel, hızlı), antijen saptama yöntemleri (direkt immunofloresan assay (DFA), immunokromatografi (IC)) ve (NAAT) kullanılabilir. Bu yöntemlerin içerisinde en duyarlı olanı NAAT'tır (91).

İnfluenza tanısı için örnek alımı hastalığın erken döneminde viral dökülmenin fazla olduğu zamanda yapılmalıdır. Mümkünse ilk 5 günde, ideal olarak ilk 48 saat içinde örnek alınmalıdır (92). İnfluenza tanısı için önerilen örnek tipi nazofaringeal sürüntüdür (92). İnfluenza tanısı için kullanılan yöntemler, avantaj ve dezavantajları aşağıdaki tabloda verilmiştir (17, 91-93).

Tablo 2. 3. İnfluenza Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Teknik	Avantajları	Dezavantajları	Süre	Duyarlılık
Konvansiyonel viral doku kültürü	Yüksek duyarlılık ve özgüllük Değişik virüsleri tanımlama Diğer virüs türlerini belirleme	Sitopatolojik etkileri yorumlayabilecek deneyimli personel Kültürde üremeyen virüslerin varlığı Bazı virüsler için biyogüvenlik sıkıntıları	3-10 gün	%100 ve yakın
Hızlı viral doku kültürü	Sitopatolojik etkileri yorumlayabilecek deneyimli personel ihtiyacı daha az Konvansiyonel tekniğe göre daha hızlı	Konvansiyonel kültüre göre daha az duyarlı Farklı influenza tiplerini tanımayabilir Bazı virüsler için biyogüvenlik sıkıntıları	1-3 gün	%70-90
DFA	Hızlı Eş zamanlı diğer patojenleri tanıyabilir	Sonuç personel bağımlı Özel ekipman gerekli Antijenik karakterizasyon için virüs elde edilemez	1-4 saat	%70-90
IC	Hızlı Özel ekipmana veya personele gerek yok	En az duyarlı olan metottur Antijenik karakterizasyon için virüs elde edilemez	<30 dakika	%59-93
PCR	Yüksek duyarlılık ve özgüllük Tipleme, altipleme mümkün Kültürde üremeyen virüslerin tespiti Kültürden daha güvenli	Pahalı Özel ekipman ve tecrübeli personel gerekli Çapraz kontaminasyon sonrası yalancı pozitif sonuçlar	1-8 saat	%100 ve yakın

DFA =direkt floresan assay, IC= immunokromatografi, PCR=polimeraz zincir reaksiyonu

Rinovirüs tanısı için PCR konvansiyonel tetkiklerden daha iyidir. Ancak en önemli sorun EV ve RV'yi ayırt etmektir. Çünkü EV ve RV'yi ayırt ettirecek, aynı zamanda bütün RV tiplerinde bulunacak DNA dizisi bulmak zordur. Ayırım için en sık kullanılan dizin 5'UTR'dir (33). Bazen viral dökülmenin uzun sürmesi nedeniyle test sonucunun pozitif olmasının nedeni güncel değil, geçirilmiş enfeksiyon olabilir.

Adenovirüs tanısı için hücre kültürü, serolojik testler, immunfloresan, enzim immunoassay ve PCR kullanılabilir. Bunların içerisinde PCR en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (94). Adenovirüs enfeksiyonlarında hastalığın olduğu bölgeden örnek alınmalıdır. Gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları için gayta, üriner

sistem enfeksiyonları için idrar, solunum yolu enfeksiyonları için nazal sürüntü örnekleri kullanılır. Allojenik kemik iliği nakli olan hastalardan risk faktörü olanlarda periferik kandan PCR ile kantitatif takip önerilmektedir (95).

Bokavirüs tanısında PCR kullanılabilir. Ancak BoV-1 DNA'sı hava yollarında uzun süre kaldığı için BoV-1 için pozitifliği yorumlamak zor olabilir (96-98). BoV-1 için spesifik IgG ve IgM'ye bakan serolojik testler kullanılabilir. IgM tespit edilmesi, IgG'de serokonversiyon olması veya IgG'de 4 kat artış olması enfeksiyon için anlamlıdır. Ancak BoV-1 için yapılan bu testlerin diğer BoV tipleri ile çapraz reaksiyon verebileceği unutulmamalıdır (71).

Respiratuvar sinsityal virüs özellikle çocukluk döneminde sık görüldüğü için, tanısını koymak gereksiz antibiyotik tedavisini azaltmak açısından önemlidir. Tanı için; viral kültür, PCR, DFA ve nazofaringeal örneklerden hızlı antijen tespit testi (rapid antigen detection tests (RADT)) kullanılan yöntemlerdir (99). Hızlı antijen testi hızlı, ucuz, kolay uygulanabilir ve özgündür ancak duyarlılığı %80 civarındadır. PCR daha yüksek duyarlılığa sahiptir, aynı anda birkaç ajan için çalışma yapılabilir; ancak maliyeti hızlı antijen testinden daha fazladır (95). Altın standart olmasına rağmen, RSV enfeksiyonlarında uzun süren viral dökülme nedeniyle PCR her zaman akut enfeksiyonu göstermeyebilir ve olduğundan fazla tanı konulmasına neden olabilir.

Koronavirüs, PIV ve MPV enfeksiyonlarının tanısında viral kültür, IFA, PCR ve serolojik testler kullanılabilir (59, 100).

2.4. Hastalık Yükü, Maliyeti ve Solunum Yolu Virüslerinin Tedavi Maliyeti

Nobel Ekonomi ödüllü Kenneth Arrow tarafından 1963 yılında yayınlanan "Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care" başlıklı makale ile birlikte sağlık ekonomisine yönelik ilk adımlar atılmaya başlanmıştır. Özellikle sağlık hizmetlerinin diğer hizmetlerden farklılaşan yönleri, sağlık hizmetlerinin tedavi dışındaki toplumsal etkileri, sağlıklı birey ve toplumun ekonomik etkileri ya da sağlığın kaybının etkileri 'beşeri sermaye' kavramı altında ele alınmaya başlanmıştır. Bu yönüyle hastalıkların toplumsal yükünün yalnızca sağlık, tedavi ve bununla ilgili yapılan harcamalar değil daha geniş bir bakış açısıyla ele alınması gerekliliğinin önemi

artmıştır. Böylece hastalık yükü, hastalık maliyeti (bireysel ve/veya toplumsal) çalışmalarının giderek arttığı görülmüştür.

Hastalık maliyeti ('cost of illness'-COI) çalışmaları genel hastalık maliyeti çalışmaları olarak tüm hastalıkların maliyetlerini hesaplamayı gerektirirken, hastalığa özgü çalışmalar herhangi bir hastalığın genel ekonomik etkisi hakkında bilgi sağlayan çalışmalardır.

Hastalık maliyeti çalışmaları aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırılmaktadır; (101-103)

- Kullanılan epidemiyolojik veriye göre: prevalans veya insidans çalışmaları
- Ekonomik maliyetleri tahmin etmek için seçilen yöntemine göre: yukarıdan aşağı veya aşağıdan yukarı
- Veri toplama şekline göre: retrospektif veya prospektif

Prevalans bazlı yaklaşımda belirlenmiş yıl içinde hastalığın neden olduğu doğrudan maliyetler ve üretim kayıpları ele alınırken, insidans bazlı yaklaşımda belirli bir yıl içinde meydana gelen yeni vakaların yaşam boyu maliyetleri hesaplanmaktadır. Diğer yandan hastalık maliyeti çalışmaları, kaydedilmiş veriler üzerinden geriye dönük ya da hastayı zaman içinde izleyerek ileriye dönük olarak da yapılabilir. Hastalık maliyeti çalışmalarında üç farklı tahmin süreci bulunmaktadır: yukarıdan aşağı, aşağıdan yukarı ya da bunların karışımı. Yukarıdan aşağı yaklaşımda maliyetler; mortalite, morbidite, hastane yatışları, aile hekimliği başvurularının oluşturduğu toplulaştırılmış verilerden hareketle hesaplanır. Bu veriler hastane kayıtlarından, ulusal sağlık hizmetleri istatistiklerinden, sigorta veri tabanlarından ya da ulusal kayıt sistemlerinden elde edilir. Aşağıdan yukarı yaklaşımda ise incelenen sağlık problemine sahip bireyler tarafından kullanılan sağlık kaynakları ve üretim kaybı hesaplanarak hastalık maliyeti çalışması yapılır. Bu yaklaşımla elde edilen ortalama kişi başına maliyetler epidemiyolojik göstergeler kullanılarak tüm nüfusa ilişkin verilerin öngörülmesinde kullanılır.

Hastalık yükü ile ilgili çalışmalarda maliyetler doğrudan maliyetler, dolaylı maliyetler ve maddi olmayan maliyetler olarak genellikle üç grupta toplanmaktadır. Bir sağlık müdahalesinin yapılması sırasında ve buna bağlı olarak gelecekte oluşabilecek olumsuz durumları tedavi etmek için kullanılacak kaynaklar doğrudan tıbbi maliyetler olarak tanımlanmaktadır. Doğrudan maliyetler tıbbi bakımla ilgili maliyetleri ve tıbbi bakımla ilgili olmayan maliyetleri içermektedir (104). Tıbbi bakımla ilgili olmayan maliyetler ise yiyecek ve içecek, ulaşım ve konaklama giderlerini içermektedir. Dolaylı maliyetler hastanın tedavisi nedeni ile hasta veya refakatçisinin işgücü kayıplarından doğan maliyetlerdir. Bir diğer maliyet unsuru ise ağrı, acı, duygusal sıkıntılar gibi tedavi sırasında/sonrasında ortaya çıkan maddi olmayan maliyetlerdir. Bu grup maliyetlerin parasal olarak ifade edilmesi oldukça zordur.

Tıbbi maliyet çalışmaları sadece hastane harcamalarını kapsayacak şekilde yapılabileceği gibi daha geniş bir perspektiften bakarak işgücü verimlilik kaybı ve/veya çalışma günü kaybına bağlı hasta ve işveren kayıpları, hastanın cebinden çıkan giderler gibi ek maliyetleri inceleyerek de yapılabilir. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health'in 2006 yılında sağlık teknolojilerinin ekonomik yönden incelenmesi ile ilgili yayınladığı rehberde önerdiği maliyet inceleme yöntemi Tablo 2.4'te verilmiştir (105).

Tablo 2. 4. Maliyet İnceleme Şekilleri

Perspektif		Maliyet Tipi	Örnekler
Toplumsal ödemeler	Kamu ödemeleri	Doğrudan maliyet, kamu tarafından finanse edilen servisler (sağlık sistemi dışında)	Sosyal servisler Özel eğitim
		Doğrudan maliyet, kamu sağlık hizmet sistemi tarafından finanse edilen	İlaçlar, tıbbi cihazlar Tıbbi servisler Hastane hizmetleri Acil servis hizmetleri Ambulans hizmetleri Tanı ve tarama servisleri Evde rehabilitasyon hizmetleri Bakım evi hizmetleri
	Kamu sağlık sistemi ödemeleri	Doğrudan maliyeti, hasta ve aileleri	İlaç, kira için cepten çıkan harcamalar Ulaşım ücretleri, bakıcı ücretleri Özel sigorta şirket primleri
		Zaman maliyeti, hasta ve aileleri	Hastanın ulaşım ve tedavi almak için harcadığı zaman Hasta ve ailesinin ödenmemiş işler (ev işleri) için harcadığı zaman
		İş gücü kaybı	Çalışma kapasitesindeki azalmaya veya işi günü kaybına bağlı iş gücü kaybı Hasta yerine işe alınan kişinin eğitim ücretleri

Hastalığın klinik ve epidemiyolojik etkilerinin belirlenmesinin yanında, ekonomik etkisinin incelenmesi hastalığın önemini ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Hastane maliyetlerinin belirlenmesi; hastane bütçe planlaması, hastane verimliliğinin değerlendirilmesi ve yapılan tıbbi müdahalelerin maliyet-etkinlik ile maliyet-fayda analizlerinin yapılabilmesi için gereklidir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda aynı hastalığın ekonomik maliyetleri arasında farklılık olduğu görülmektedir (106). Ekonomik maliyetlerin ülkeler arasında farklılık göstermesi yapılan çalışmalardaki yöntemsel farklılıklar, ülkelerin ekonomileri ve sağlık sistemleri arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Yine bu nedenlerden ötürü harcama kalemleri arasında ve cepten çıkan harcamalar arasında da farklılık görülmektedir (106-108). Bu da her ülkenin sağlık planlamasını yapabilmek için kendi verilerine sahip olması gerekliliğini göstermektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunluğu yüksek sosyoekonomik düzeyi olan ülkelerde yapılmış olup orta-düşük sosyoekonomik düzeyde olan ülkelerde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır.

Yukarıda belirtildiği gibi maliyet çalışmaları prevalans temelli yaklaşım veya insidans temelli yaklaşım ile yapılabilir (109). Solunum yolu viral enfeksiyonlarının kısa süreli olması ve toplumdaki sıklıklarının yıl içinde değişmesi nedeniyle insidans temelli maliyet çalışmaları bu hastalıklar için daha uygundur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada influenza enfeksiyonları 3-5 milyon ciddi hastalığa ve 250.000-500.000 ölüme neden olmaktadır (110). Avrupa'da ise influenzaya bağlı 38.500 civarında ölüm olduğu tahmin edilmektedir (111). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada mevsimsel influenza enfeksiyonunun doğrudan maliyeti 3,2 milyar dolar (\$), dolaylı maliyeti ise 11,2 milyar \$ civarındadır (112). Kişi başı yatış maliyeti ise 2000-6000 \$ arasında değişmektedir (113). Fransa (4154 \$), Norveç (4717 \$) ve Avusturya (4516 \$) gibi Avrupa ülkelerindeki influenzaya bağlı yatış maliyeti Japonya (1333 \$), Hong-Kong (529 \$) ve Tayland (529 \$) gibi Uzak Doğu Asya ülkelerinden daha yüksektir. Bu ülkelerin influenzaya bağlı ayaktan hasta maliyetlerine bakıldığında da aynı sonuçla karşılaşılmaktadır (106).

Çocuk, yaşlı gibi risk gruplarının hastane yatış maliyetine bakıldığında en yüksek maliyetin ABD'de olduğu görülmektedir. Maliyet değerlerine bakıldığında; yatış başına yaşlı grupta 9800 \$, çocuklarda 6200 \$, gebelerde ise 4937 \$ olduğu tespit edilmiştir (113). Aynı değerlere Almanya'da bakıldığında yaşlı grupta 5260 \$, çocuklarda 2228 \$, gebelerde 4491 \$ yatış başı gider olduğu görülmüştür (114). Peasah ve arkadaşlarının yazdığı derlemede influenza için riskli grupların influenza nedeniyle hastane yatış maliyetleri ülkelere göre ciddi farklılık göstermektedir (106). Bu rakamlar değerlendirilirken derlemeye alınan çalışmaların farklı dönemlerde yapıldığı göz ardı edilmemelidir. Bu çalışmada düşük ve orta gelirli ülke verilerinin yetersiz olduğu görülmektedir.

Sadece influenza değil, influenza dışı solunum yolu virüs enfeksiyonları da doğrudan ve dolaylı ciddi maliyetlere neden olmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmaya göre influenza dışındaki solunum yolu virüs enfeksiyonlarının yıllık doğrudan maliyeti 17 milyar \$, dolaylı maliyeti ise 8 milyar \$ olarak bulunmuştur

(115). Bu rakamlar göz önüne alındığında, solunum yolu viral enfeksiyonlarının ciddi bir ekonomik yüke neden olduğu anlaşılmaktadır.

Ülkemizde viral enfeksiyonların maliyetleri ile ilgili çalışmalar oldukça azdır ve çoğunlukla influenza ilişkili yatışların maliyetleri incelenmiştir. Örneğin, 2009 yılında H1N1 pandemisi sırasında ülkemizde yapılan bir çalışmada çocukluk döneminde influenza enfeksiyonun kişi başı yatış maliyeti 254 \$ olarak bulunmuştur (116).

Bu çalışmada viral solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yatan hasta tedavi harcamalarının, yani doğrudan sağlık harcamalarının ve iç gücü kaybına bağlı dolaylı harcamaların incelenmesi amaçlanmıştır.

3.BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

01 Aralık 2018 - 31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları servislerinde tanı ve tedavi amacıyla yatmakta olan bütün hastalar değerlendirildi. Bu hastalar içerisinde, hastanın yattığı servisin sorumlu doktor ekibi tarafından solunum yolu viral enfeksiyonu şüphesi ile solunum yolu viral paneli gönderilen ve aşağıda yer alan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzerinde olan,
- İç Hastalıkları servislerinde yatan ve solunum yolu viral paneli çalışılması için sürüntü alınmış ve tedavisine hastanede devam eden hastalar

Çalışma grubundan dışlanma kriterleri;

- Hastanın araştırmaya katılmayı reddetmesi

3.2. Yöntem

Çalışma, prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra anket soruları kendilerine yöneltildi (Ek-1). Hastalar solunum yolu viral paneli alındıktan sonra taburcu olana veya ölene kadar prospektif olarak izlendi. Hastaların tıbbi bakımlarına, tetkik ve tedavi süreçlerine herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Solunum yolu viral panelinde etken saptanan hastalar ana grup, solunum yolu viral panelinde etken saptanmayan hastalar ise kontrol grubu olarak kabul edildi. İnfluenza benzeri hastalık tanımı olarak European Center for Disease Prevention and Control'un yaptığı; aniden ortaya çıkan dört sistemik semptomdan (ateş, halsizlik, myalji, baş ağrısı) birisi ve üç solunum semptomundan (öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı) birisi olması kabul edildi. Hastalar taburcu olduktan veya öldükten sonra maliyet analizinin yapılabilmesi için gerekli bilgiler hastane bilgi yönetim sisteminden alındı.

Hastaların sosyodemografik bilgileri (doğum tarihi, cinsiyetleri, sigara ve alkol kullanımı, meslekleri, boyları, kiloları, influenza ve pnömokok aşılanmaları) kaydedildi. Hastaların yatışından taburcu olana veya ölene kadar geçen süre takip süresi olarak belirlendi. Hastaların İBH kriterlerinde var olan semptomları ve hastaların bu kritere uygunluğu kaydedildi. Hastaların komorbiditeleri değerlendirilerek Charlson komorbidite indeksine göre puanlamaları yapıldı ve kaydedildi.

Hastaların takipleri boyunca viral solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde kullanılan ilaçları ve solunum yolu viral paneli sonuçları kaydedildi. Eşlik edebilecek bakteriyel enfeksiyonun tespiti için nazofaringeal sürüntü örneklerinden gönderilen bakteriyel panel, solunum yolu kültürleri ve kan kültürleri kayıt edildi. Ayrıca sonlanım noktaları olarak hastanede yatış süresi, oksijen ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite ve hastalık maliyetleri değerlendirildi.

Hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyet verileri hastane bilgi yönetim sisteminden alınmıştır. İş gücü kaybının neden olduğu dolaylı tıbbi maliyetler hesaplanırken Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verileri kullanıldı. TÜİK verilerindeki yaş ve cinsiyet bazlı gelir değerleri enflasyon oranına göre 2019 yılına uyarlandı. Yaş ve cinsiyete göre gelir düzeyleri Ek-2’de verilmiştir. Maliyet verilerinin ülkeye genellenmesi sırasında DSÖ’nün ülkemizdeki influenza enfeksiyonuna bağlı hastane yatışı insidansını öngören verileri kullanıldı ve TÜİK’in yaşa göre nüfus istatistikleri kullanılarak 18-65 yaş aralığında ve 65 yaş ve üzerinde influenza nedeniyle hastaneye yatması öngörülen hasta sayısı belirlendi. İş gücü kaybına bağlı maliyetler hesaplanırken çalışan hasta sayısını öngörmek için TÜİK’in istihdam verileri kullandı. Bu verilere TÜİK temel istatistikler bölümünden ulaşılabilir (<http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>) (117). Maliyet verileri SPSS tabanına aktarılarak maliyet analizi yapıldı.

3.3. İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS Statistics 24.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (çeyrekler

arası aralık-IQR), minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analizleri ve Ki-kare testi (Pearson Ki-Kare ve gerekli durumlarda Fisher Exact Test) kullanıldı. İki grupta sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu varyasyon katsayısı, çarpıklık basıklık, Shapiro Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. İki grup karşılaştırmaları; normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Genel sağkalım süresi için Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

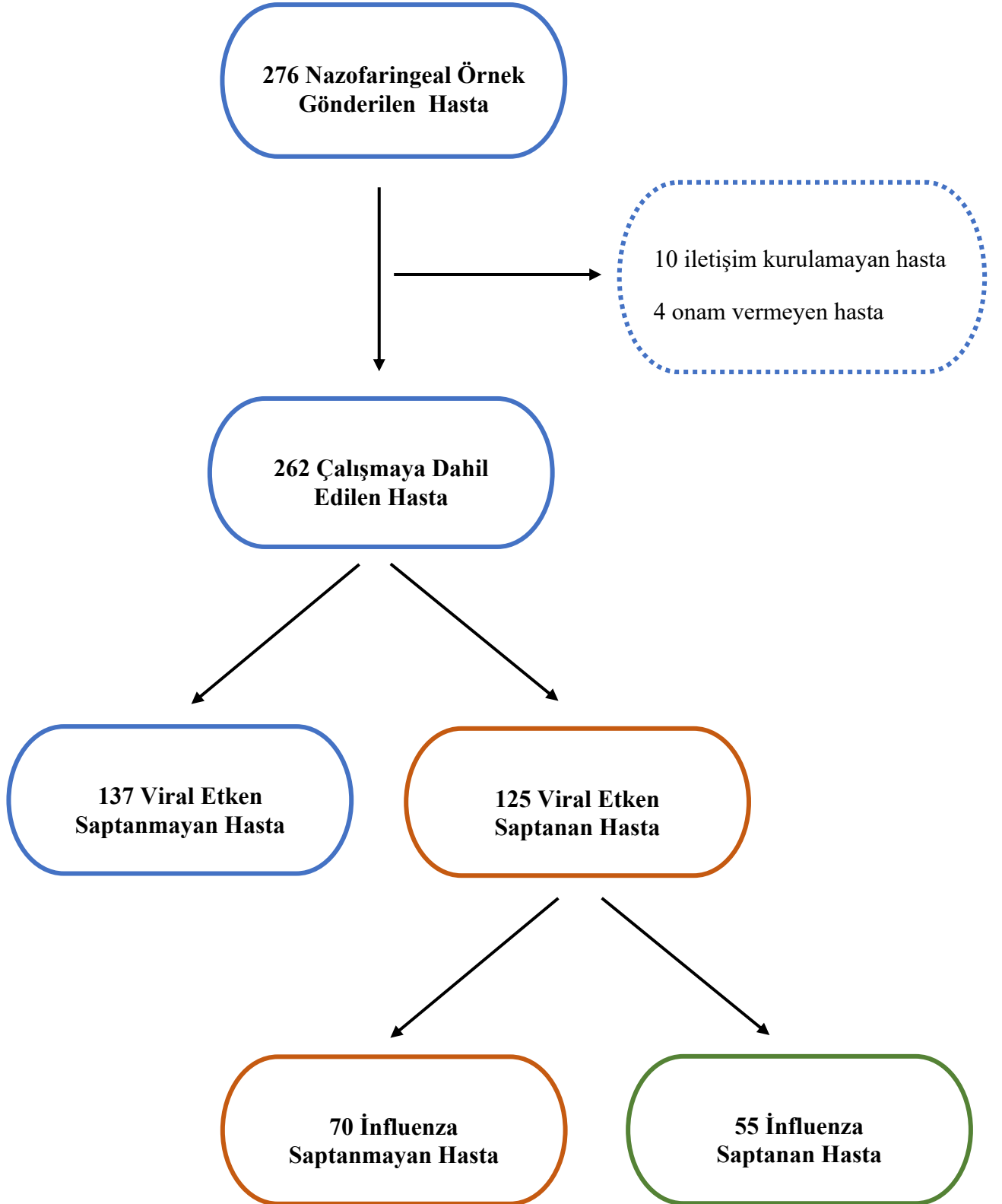
Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na başvuruldu. GO 18/479 proje numaralı çalışmaya ait 16969557-923 sayılı raporda verilen etik kurul onayı 27.03.2018 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısı ile alınmıştır (Ek-3).

4.BULGULAR

4.1 Genel Sosyodemografik ve Komorbidite Özellikleri

01 Aralık 2018 - 31 Mart 2019 tarihleri arasında İç Hastalıkları yataklı servisinde takip edilen ve nazofaringeal sürüntü örneği gönderilen 276 hasta tespit edildi. Bu hastalar arasından 10 hastayla çeşitli nedenlerle (entübe, deliryum, mental retardasyon) iletişim kurulamadığı için, 4 hasta da çalışmaya katılmak istemediği için çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 262 hasta çalışma için değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış seması Şekil 1’de verilmiştir

Şekil 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Akış Şeması



Çalışmaya dahil edilen hastaların 118'i (%45) kadın, 144'i (%55) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 63,7 (IQR= 26,2) idi. Ortalama yatış süresi 17 (IQR=20) gündü. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (HT) (%41,6), malignite (%33,1), diabetes mellitus (DM) (%27,5), KOAH (%26), kardiyovasküler hastalık (%25,2) ve kalp yetmezliği (%24,4). Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri

	Tüm Hastalar (n= 262)
Yaş (Yıl), ortalama (IQR)	63,7 (26,2)
Cinsiyet (Kadın)	118 (%45)
Hastanede yatış süresi (Gün), ortalama (IQR))	17 (20)
	Yok
	138 (%52,7)
Sigara	Aktif içici
	38 (%14,5)
	Eski içici
	86 (%32,8)
Alkol kullanımı	39 (%14,9)
	Poliklinik
	121 (%46,2)
Yatış tipi	Acil servis
	139 (%53,1)
	Başka hastaneden sevk
	2 (%0,80)
BKİ (kg/m ²), ortalama (IQR)	25,7 (7,4)
	ECOG 0
	151 (%57,6)
Fonksiyonel	ECOG 1
	34 (%13)
Kapasite	ECOG 2
	34 (%13)
	ECOG 3
	27 (%10,3)
	ECOG 4
	16 (%6,1)
2018- 2019 İnfluenza aşısı	35 (%13,4)
2017- 2018 İnfluenza aşısı	66 (%25,2)
Pnömonokok aşısı	44 (%16,9)
Kronik Hastalıklar	
Astım	16 (%6,1)
KOAH	68 (%26)
Diğer kronik solunum yolu hastalıkları	14 (%5,3)
DM	72 (%27,5)
DM dışında endokrinolojik hastalıklar	44 (%16,8)
Kardiyovasküler hastalık	66 (%25,2)
Konjestif kalp yetmezliği	64 (%24,4)
Hipertansiyon	109 (%41,6)
Kronik böbrek hastalığı	45 (%17,2)
Kronik karaciğer hastalığı	25 (%9,5)
Malignite	84 (%33,1)
İnflamatuvar romatolojik hastalıklar	35 (%13,4)
HIV ve diğer immün yetmezlikler	4 (%1,5)
İmmünsüpresif tedavi*	98 (%37,4)
SVO	13 (%5)
Demans	16 (%6,1)
Charlson komorbidite indeksi skoru, Ortanca (IQR)	4 (4)

*Kemoterapötikler, konvansiyonel ve/veya biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ajanlar, ≥ 5 mg prednizolon eşdeğerindeki steroidler

IQR= çeyrekler arası fark, BKİ= Beden kütle indeksi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, KOAH = Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM= Diabetes Mellitus, HIV= Human immunodeficiency virus, SVO = Serebrovasküler olay

Çalışmada değerlendirilen 262 hastanın 137'sinde (%52,3) solunum yolu viral panelleri negatif olarak sonuçlanırken, 125 hastada (%47,7) en az bir adet viral erken saptandı. Viral etken pozitif olan ve viral etken negatif olan grupta ortalama yaş, cinsiyet, hastanede yatış süresi, aşı oranları ve komorbiditeler arasında farklılık saptanmadı. Hastaların viral etken durumuna göre demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4. 2. Hastaların Viral Etken Durumuna Göre Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri

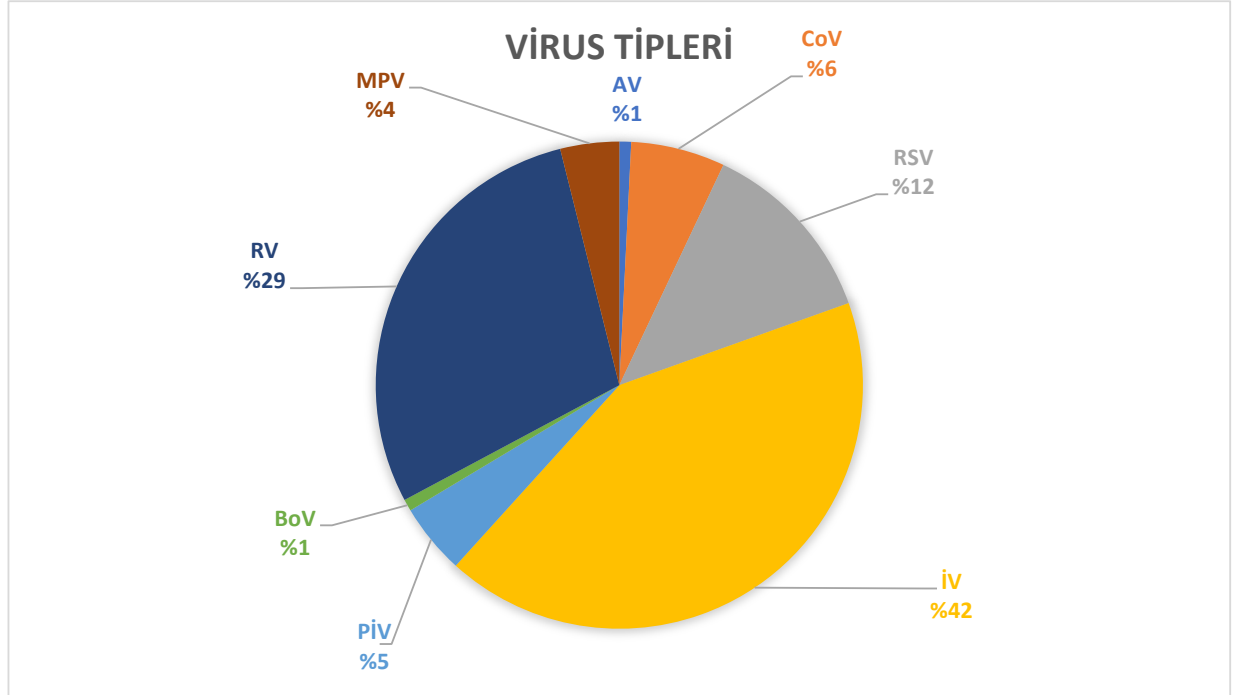
	Tüm Hastalar (n= 262)	Viral Etken (+) (n= 125)	Viral Etken (-) (n= 137)	p	
Yaş (Yıl), ortalama (IQR)	63,7 (26,2)	63,4 (29)	63,8 (21,7)	0,95	
Cinsiyet (Kadın)	118 (%45)	54 (%43,2)	64 (%46,7)	0,57	
Hastane yatış süresi (Gün), ortalama (IQR)	17 (20)	16 (17,5)	18 (21,5)	0,75	
Sigara	Yok	138 (%52,7)	69 (%55,2)	69 (%50,4)	0,19
	Aktif içici	38 (%14,5)	15 (%10,4)	25 (%18,2)	
	Eski içici	86 (%32,8)	43 (%34,4)	43 (%31,4)	
Alkol kullanımı	39 (%14,9)	17 (%13,6)	22 (%16,1)	0,58	
Yatış tipi	Poliklinik	121 (%46,2)	62 (%49,6)	59 (%43,1)	0,25
	Acil servis	139 (%53,1)	63 (%50,4)	76 (%55,5)	
	Başka hastaneden sevk	2 (%0,80)	0	2 (%1,5)	
BKİ (kg/m ²), ortalama (IQR)	25,7 (7,4)	24,9 (7,3)	26,6 (7,5)	0,81	
Fonksiyonel Kapasite	ECOG 0	151 (%57,6)	69 (%55,2)	82 (%59,9)	0,48
	ECOG 1	34 (%13)	15 (%12)	19 (%13,9)	
	ECOG 2	34 (%13)	16 (%12,8)	18 (%13,1)	
	ECOG 3	27 (%10,3)	14 (%11,2)	13 (%9,5)	
	ECOG 4	16 (%6,1)	11 (%8,8)	5 (%3,6)	
2018- 2019 İnfluenza aşısı	35 (%13,4)	21 (16,8)	14 (%10,2)	0,12	
2017- 2018 İnfluenza aşısı	66 (%25,2)	36 (%28,8)	30 (%21,9)	0,20	
Pnömonokok aşısı	44 (%16,9)	20 (%16,0)	24 (%17,6)	0,72	
Kronik Hastalıklar					
Astım	16 (%6,1)	9 (%7,2)	7 (%5,1)	0,48	
KOAH	68 (%26)	27 (%21,6)	41 (%29,9)	0,12	
Diğer kronik solunum yolu hastalıkları	14 (%5,3)	8 (%6,4)	6 (%4,4)	0,46	
DM	72 (%27,5)	30 (%24)	42 (%30,7)	0,23	
DM dışında endokrinolojik hastalıklar	44 (%16,8)	23 (%18,4)	21 (%15,2)	0,5	
Kardiyovasküler hastalık	66 (%25,2)	32 (%25,6)	34 (%24,8)	0,88	
Konjestif kalp yetmezliği	64 (%24,4)	33 (%26,4)	31 (%22,6)	0,48	
Hipertansiyon	109 (%41,6)	57 (%45,6)	52 (%38)	0,21	
Kronik böbrek hastalığı	45 (%17,2)	19 (%15,2)	26 (%19)	0,42	
Kronik karaciğer hastalığı	25 (%9,5)	13 (%10,4)	12 (%8,8)	0,65	
İnflamatuvar romatolojik hastalıklar	35 (%13,4)	20 (%16)	15 (%10,9)	0,23	
Malignite	84 (%33,1)	44 (%35,2)	40 (%29,2)	0,30	
HIV ve diğer immün yetmezlikler	4 (%1,5)	2 (%1,6)	2 (%1,5)	1,00	
İmmünsüpresif tedavi	98 (%37,4)	50 (%40)	48 (%35)	0,41	
SVO	13 (%5)	7 (%5,6)	6 (%4,4)	0,65	
Demans	16 (%6,1)	10 (%8)	6 (%4,4)	0,22	
Charlson komorbidite indeksi skoru, Ortanca (IQR)	4 (4)	4 (4)	4 (4)	0,90	

IQR= çeyrekler arası fark, BKİ= Beden kütle indeksi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, KOAH = Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM= Diabetes Mellitus, HIV= Human immunodeficiency virus, SVO = Serebrovasküler olay

4.2 Viral Etkenler ve Viral Pozitif Grubun Genel Özellikleri

Solunum yolu viral panelinde İV 54, RV 37, RSV 16, CoV 8, PİV 6, MPV 5, AV 1, BoV 1 kez tespit edildi. Bunların arasında ko-enfeksiyonlar mevcuttu: 6 hasta IV ve RV, 1 hasta BoV ve PİV, 1 hasta RV ve CoV, 1 hasta CoV ve RSV.

Şekil 2. Virüs Tiplerinin Dağılımı



İV = İnfluenza virüsü, RV = Rinovirüs, RSV = Respiratuvar sinsityal virüs, CoV = Coronavirüs, AV = Adenovirüs, MPV = Metapnömovirüs, BoV = Bokavirüs, PİV = Parainfluenza virüs

Viral etken pozitif grupta influenza ve diğer etkenleri karşılaştırdığımızda hastaların yatış süreleri, yaşları, aşılanma durumları ve komorbiditeleri arasında farklılık saptanmadı. Viral etken pozitif grupta influenza ve diğer virüslerin demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 4.3'te verilmiştir

Tablo 4. 3. Viral Etken Pozitif Grupta İnfluenza ve Diğer Virüslerin Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri

	İnfluenza (+) (n= 55)	İnfluenza dışı viral etken (+) (n= 70)	p
Yaş (Yıl), ortanca (IQR)	64,3 (26,3)	62,8(29,9)	0,40
Cinsiyet (Kadın)	26 (%47,3)	28 (%40)	0,41
Yatış süresi (Gün), ortanca (IQR))	15 (14)	18 (21,7)	0,30
Sigara			
Yok	31 (%56,4)	38 (%54,3)	
Aktif içici	5 (%9,1)	8 (%11,4)	0,91
Eski içici	19 (%34,4)	24(%34,3)	
Alkol kullanımı	9 (%16,4)	8 (%11,4)	0,42
BKİ (kg/m ²), ortanca (IQR)	25,2 (7,49)	24,5 (7,4)	0,90
Fonksiyonel Kapasite			
ECOG 0	28 (%50,9)	41 (%58,6)	
ECOG 1	7 (%12,7)	8 (%11,4)	
ECOG 2	8 (%14,5)	8 (%11,4)	0,89
ECOG 3	6 (%10,9)	8 (%14,5)	
ECOG 4	6 (%10,9)	5 (%7,1)	
2018- 2019 İnfluenza aşısı	9 (%16,4)	12 (%17,1)	0,90
2017- 2018 İnfluenza aşısı	14 (%22,5)	22 (%31,4)	0,46
Pnömonokok aşısı	9 (%16,4)	11 (%15,7)	0,92
Kronik Hastalıklar			
Astım	5 (%9,1)	4 (%5,7)	0,50
KOAH	10 (%18,2)	17 (%24,3)	0,41
Diğer kronik solunum yolu hastalıkları	5 (%9,1)	3 (%4,3)	0,30
Diabetes mellitus	12 (%21,8)	18 (%25,7)	0,61
DM dışında endokrinolojik hastalıklar	9 (%16,4)	14 (%20)	0,60
Kardiyovasküler hastalık	13 (%23,6)	19 (%27,1)	0,66
Konjestif kalp yetmezliği	16 (%29,1)	17 (%24,3)	0,54
Hipertansiyon	22 (%40)	35 (%50)	0,26
Kronik böbrek hastalığı	9 (%16,4)	10 (%14,3)	0,75
Kronik karaciğer hastalığı	6 (%10,9)	7 (%10)	0,87
İnflamatuvar romatolojik hastalıklar	11 (%20)	9 (%12,9)	0,28
Malignite	15 (%27,3)	29 (%41,4)	0,10
HIV ve diğer immün yetmezlikler	0	2 (%2,9)	0,50
İmmünesüpresif tedavi	20 (%36,4)	30 (%42,9)	0,46
SVO	3 (%5,5)	4 (%5,7)	1
Demans	5 (%9,1)	5 (%7,1)	0,75
Charlson komorbidite indeksi skoru, Ortanca (IQR)	4 (4)	4 (4)	0,75

IQR= çeyrekler arası fark, BKİ= Beden kütle indeksi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology group, KOAH = Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM= Diabetes Mellitus, HIV= Human immunodeficiency virus, SVO = Serebrovasküler olay

4.3 İnfluenza Benzeri Hastalık Tanımına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

İnfluenza benzeri hastalık tanımına göre hastalar değerlendirildiğinde viral etken negatif grupta hastaların 106'sının (%77,4), viral etken pozitif grupta ise 107'sinin (%85,6) bu tanıma uyduğu görüldü (Tablo 4.4.). Viral etken pozitif ve negatif grupta ateş, halsizlik, baş ağrısı, myalji, boğaz ağrısı ve nefes darlığı arasında fark yokken, öksürük viral etken pozitif grupta daha sık görüldü (sırasıyla, %69 ve %80,8; p= 0,03). Viral etken pozitif grup içerisinde, influenza ve diğer solunum yolu virüsleri karşılaştırıldığında İBH tanımına uyan hasta oranı arasında fark yoktu.

Tablo 4. 4. İnfluenza Benzeri Hastalık Tanımına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Semptom	Viral etken (-) (n= 137)	Viral etken (+) (n= 125)				
		Tüm	p	İnfluenza (+) (n= 55)	İnfluenza dışı viral etken (+) (n= 70)	p
Ateş	70 (%51,1)	77 (%61,6)	0,08	36 (%65,5)	41 (%58,6)	0,43
Halsizlik	90 (%65,7)	91 (%72,8)	0,21	42 (%76,4)	49 (%70,0)	0,42
Baş ağrısı	60 (%43,8)	49 (%40,8)	0,45	24 (%43,6)	25 (%35,7)	0,37
Myalji	43 (%31,4)	46 (%36,8)	0,35	23 (%41,8)	23 (%32,9)	0,30
Öksürük	95 (%69,3)	101 (%80,8)	0,03	48 (%87,3)	53 (%75,7)	0,10
Boğaz ağrısı	40 (%29,2)	38 (%30,4)	0,83	18 (%32,7)	20 (%28,6)	0,62
Nefes darlığı	82 (%59,9)	71 (%56,8)	0,62	39 (%70,9)	32 (%45,7)	0,005
İBH* (+)	106 (%77,4)	107 (85,6)	0,08	49 (%89,1)	58 (82,9)	0,32

* European Center for Disease Prevention and Control'un influenza benzeri hastalık tanımına göre

İBH = İnfluenza benzeri hastalık

4.4. Yatış Süresince Hastaların Aldıkları Tedaviler

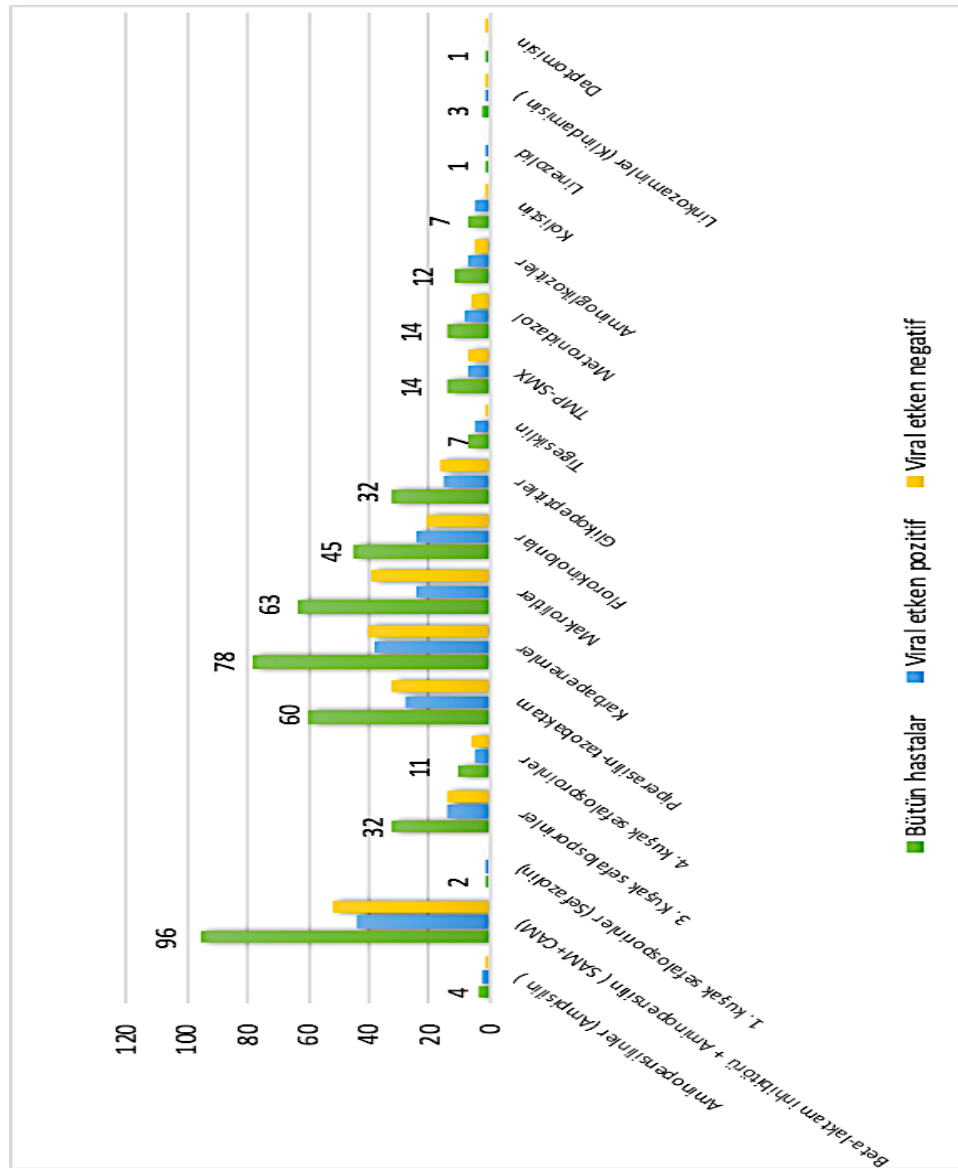
Hastaların yatışı sırasında aldıkları antimikrobiyal ve destek tedavilerine (inhaler tedaviler ve sistemik kortikosteroid tedavisi) bakıldığında bütün hastaların 213'ünün (%81,3) antibakteriyel tedavi, 122'sinin (%46,6) oseltamivir aldığı görüldü. Yatış sırasında en çok kullanılan üç antibiyotik grubu sırasıyla beta-laktam inhibitörü + aminopenisilin kombinasyonu, karbapenemler ve makrolidler idi.

Tablo 4. 5. Yatış Sırasında Kullanılan Tedaviler

	Tüm Hastalar (n= 262)	Viral Etken (+) (n= 125)	Viral Etken (-) (n= 137)	p
Antibakteriyel kullanımı	213 (%81,3)	102 (%81,6)	111 (%81)	0,90
Antiviral kullanımı	126 (%48,1)	78 (%62,4)	48 (%35)	<0,001
Oseltamivir	122 (%46,6)	76 (%60,8)	46 (%33,6)	<0,001
İnhaler tedavi kullanımı	137 (%52,3)	71 (%56,8)	66 (%48,2)	0,16
Sistemik kortikosteroid kullanımı	85 (%32,4)	38 (%30,4)	47 (%34,3)	0,50
DOT -Antibakteriyel / 1000 gün ortanca (IQR)	642,8 (708)	611,2 (776)	686 (685)	0,72

DOT = day of therapy, IQR = Çeyrekler arası fark

Şekil 3. Yatış Sırasında Kullanılan Antibiyotikler (sayı olarak belirtilmiştir)



4.5 Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi

4.5.1. Viral Etken Pozitif ve Negatif Grubun Değerlendirilmesi

Klinik sonlanım noktaları açısından bakıldığında hastaların 154'ünde (%58,8) oksijen ihtiyacı olduğu, 80'inde (%30,5) non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı olduğu görüldü. Hastaların 12'sinde (%4,6) mortalite izlendi, bu sayı viral etken saptanan grupta 9 (%7,2), viral etken negatif olan grupta 3 idi (%2,2) (p= 0,05). Diğer klinik sonlanım noktaları Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4. 6. Klinik Sonlanım Noktaları

	Tüm Hastalar (n= 262)	Viral Etken (+) (n= 125)	Viral Etken (-) (n= 137)	p
Oksijen ihtiyacı	154 (%58,8)	70 (%56)	84 (%61,3)	0,38
Non-invazif mekanik ventilasyon	80 (%30,5)	38 (%30,4)	42 (%30,7)	0,96
İnvazif mekanik ventilasyon	11 (%4,2)	8 (%6,4)	3 (%2,2)	0,09
Yoğun bakımda yatış	19 (%7,3)	10 (%8)	9 (%6,6)	0,66
Mortalite	12 (%4,6)	9 (%7,2)	3 (%2,2)	0,05

Maliyet sonlanım noktası açısından değerlendirildiğinde bir hastanın ortalama yatış maliyeti 15.908,75 Türk Lirası (TL), viral etken pozitif hastaların 17.069,98 TL, viral etken negatif hastaların ise 14.849,24 TL olarak bulundu. Maliyet değerlerinin alt gruplara göre dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4. 7. Genel ve Viral Etken Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak)

	Tüm Hastalar (n= 262)	Viral Etken (+) (n= 125)	Viral Etken (-) (n= 137)
Kurum maliyeti	15.509,62	16.707,79	14.416,40
Hastanın cebinden çıkan maliyet	399,18	362,18	432,83
Toplam maliyet	15.908,75	17.069,98	14.849,24
Ameliyat-Anestezi maliyeti	89,23	44,85	129,91
Hizmet maliyeti	2.415,87	2.541,06	2.301,64
İlaç maliyeti	7.721,64	8.687,91	6.840,00
Laboratuvar maliyeti	2.172,74	2.111,27	2.228,81
Muayene maliyeti	52,66	48,85	56,14
Patoloji maliyeti	22,71	17,43	27,53
Sarf malzeme maliyeti	1.690,59	1.906,68	1.493,42
Tıbbi görüntüleme maliyeti	419,17	391,31	444,59
Yatak maliyeti	1.324,02	1.320,58	1.327,16

4.5.2. İnfluenza Pozitif ve Negatif Olan Grupların Karşılaştırılması

Hastalar influenza durumuna göre gruplandırıldığında klinik sonlanım noktalarında oksijen ihtiyacı influenza negatif grupta 115 (%55,6) hastada, influenza pozitif grupta 39 (%70,9) hastada görüldü ($p=0,04$). İnfluenza durumuna göre diğer klinik sonlanım noktaları Tablo 4.8’de verilmiştir. İnfluenza negatif olan grupta ortalama kişi başı maliyet 15.464,29 TL iken, influenza pozitif grupta kişi başı maliyet 17.581,53 TL olarak görüldü. Maliyetlerin alt gruplara göre dağılımı Tablo 4.9.’da verilmiştir.

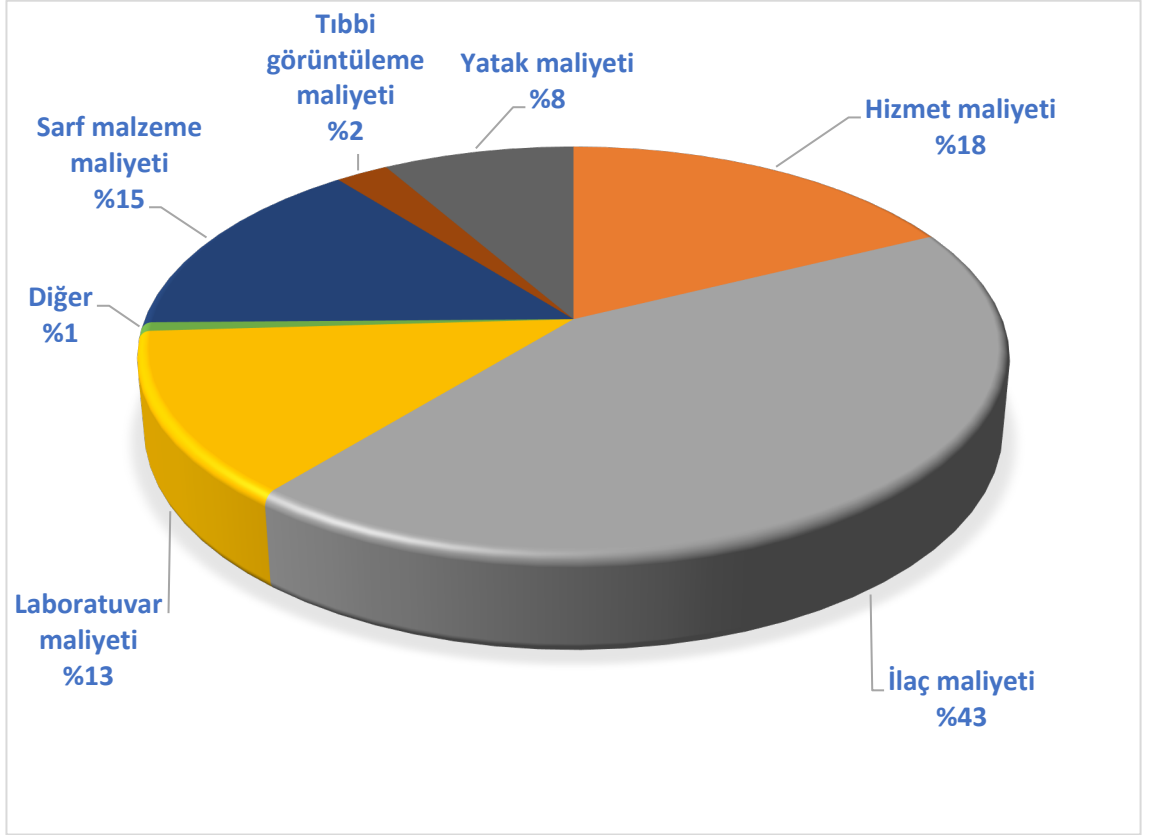
Tablo 4. 8. İnfluenza Durumuna Göre Klinik Sonlanım Noktaları

	İnfluenza (-) (n= 207)	İnfluenza (+) (n= 55)	p
Oksijen ihtiyacı	115 (%55,6)	39 (%70,9)	0,04
Non-invazif mekanik ventilasyon	61 (%29,5)	19 (%34,5)	0,47
İnvazif mekanik ventilasyon	5 (%2,4)	6 (%10,9)	0,01
Yoğun bakım yatışı	10 (%4,8)	9 (%16,4)	0,007
Mortalite	6 (%2,9)	6 (%10,9)	0,02

Tablo 4. 9. İnfluenza Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak)

	İnfluenza (-) (n= 207)	İnfluenza (+) (n= 55)
Kurum maliyeti	15.070,15	17.163,62
Hastanın cebinden çıkan maliyet	394,13	417,90
Toplam maliyet	15.464,29	17.581,53
Ameliyat-anestezi maliyeti	100,24	48,23
Hizmet maliyeti	2.231,27	3.110,62
İlaç maliyeti	7.754,06	7.599,63
Laboratuvar maliyeti	2.136,87	2.310,87
Muayene maliyeti	52,78	52,20
Patoloji maliyeti	23,28	20,59
Sarf malzeme maliyeti	1.456,22	2.572,65
Tıbbi görüntüleme maliyeti	442,80	405,53
Yatak maliyeti	1.287,57	1.461,18

Şekil 4. İnfluenza İlişkili Hastane Maliyetlerinin Dağılımı



4.5.3. Viral Etken Pozitif Grubun Değerlendirilmesi

4.5.3.1. Viral Etken Pozitif Grubun Sonlanım Noktalarına Göre Değerlendirilmesi

Viral etken pozitif olan 125 hastanın 55'i (%44) influenza pozitif olarak izlendi. İnfluenza pozitif olan grupta oksijen ihtiyacı hastaların 39'unda (%70,9), influenza dışı viral erken pozitif olanların 31'inde (%44,3) gelişmiştir ($p = 0,003$). Yoğun bakım ihtiyacına bakıldığında ise sırayla 9 (%16,4) ve 1 (%1,4) olduğu görülmüştür ($p= 0,005$). Diğer klinik sonlanım noktaları Tablo 4.10'da, maliyet değerleri ise Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4. 10. Viral Etken Pozitif Grupta İnfluenza Durumuna Göre Klinik Sonlanım Noktaları

	İnfluenza (+) (n=55)	İnfluenza dışı viral etken (+)(n=70)	p
Oksijen ihtiyacı	39 (%70,9)	31 (%44,3)	0,003
Non-invazif mekanik ventilasyon	19 (%34,5)	19(%27,1)	0,37
İnvazif mekanik ventilasyon	6 (%10,9)	2 (%2,9)	0,13
Yoğun bakım yatışı	9 (%16,4)	1 (%1,4)	0,005
Mortalite	6 (%10,9)	3 (%4,3)	0,18

Tablo 4. 11. Viral Etken Pozitif Grupta İnfluenza Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak)

	İnfluenza (+) (n= 55)	İnfluenza dışı viral etken (+) (n= 70)
Kurum maliyeti	17.163,62	16.349,64
Hastanın cebinden çıkan maliyet	417,90	318,39
Toplam maliyet	17.581,53	16.668,04
Ameliyat-anestezi maliyeti	48,23	42,19
Hizmet maliyeti	3.110,62	2.093,55
İlaç maliyeti	7.599,63	9.542,99
Laboratuvar maliyeti	2.310,87	1.954,44
Muayene maliyeti	52,20	46,22
Patoloji maliyeti	20,59	14,96
Sarf malzeme maliyeti	2.572,65	1.383,42
Tıbbi görüntüleme maliyeti	405,52	380,15
Yatak maliyeti	1.461,18	1.210,11

4.5.3.2. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Değerlendirilmesi

Viral etken pozitif grupta 60 hastanın 65 yaş ve üstü, 65 hastanın ise 65 yaş altında olduğu görüldü. 65 yaş altındaki hastalarda ortalama yatış süresi 21 gün, 65 yaş üzerindeki hastalarda ise 15,5 gün olarak tespit edildi (p= 0,02). 65 yaş üstü hastaların 12'sinde (%35) KOAH, 24'ünde (%40) kardiyovasküler hastalık, 26'sında (%43,3) konjestif kalp yetmezliği, 41'inde (%68,3) HT saptandı. 65 yaş ve üzerinde ortalama Charlson komorbidite indeks skoru 5 (IQR= 3), 65 yaş altında 3 (IQR= 2,5) olarak görüldü (p< 0,001).

Tablo 4. 12. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri

	≥65 yaş (n= 60)	<65 yaş (n= 65)	p
Cinsiyet (Kadın), %)	28 (%46,7)	26 (%40)	0,45
Yatış süresi (Gün, ortanca (IQR))	15,5 (15,5)	21 (26,5)	0,02
Sigara	Yok	34 (%52,3)	0,70
	Aktif içici	8 (%12,3)	
	Eski içici	23 (%35,4)	
Alkol kullanımı	7 (%11,7)	10 (%15,4)	0,54
BKİ (kg/m ²), ortanca (IQR)	25,3 (8,6)	24,2 (%7,7)	0,02
Fonksiyonel Kapasite	ECOG 0	45 (%69,2)	0,004
	ECOG 1	8 (%12,3)	
	ECOG 2	3 (%4,6)	
	ECOG 3	4 (%6,2)	
	ECOG 4	5 (%7,7)	
2018- 2019 İnfluenza aşısı	12 (%20)	9 (%13,8)	0,36
2017- 2018 İnfluenza aşısı	22 (%36,7)	14 (%21,5)	0,06
Pnömonokok aşısı	13 (%21,7)	7 (%10,8)	0,09
Kronik Hastalıklar			
Astım	6 (%10)	3 (%4,6)	0,31
KOAH	21 (%35)	6 (%9,2)	<0,001
Diğer kronik solunum yolu hastalıkları	2 (%3,3)	6 (%9,2)	0,27
DM	18 (%30)	12 (%18,5)	0,13
DM dışında endokrinolojik hastalıklar	11 (%18,3)	12 (%18,5)	0,98
Kardiyovasküler hastalık	24 (%40)	8(%12,3)	<0,001
Konjestif kalp yetmezliği	26 (%43,3)	7 (%10,8)	<0,001
Hipertansiyon	41 (%68,3)	16 (%24,6)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	10 (%16,7)	9 (%13,8)	0,66
Kronik karaciğer hastalığı	3 (%5)	10 (%15,4)	0,06
İnflamatuvar romatolojik hastalıklar	9 (%15)	11 (%16,9)	0,77
Malignite	19 (%31,7)	25 (%38,5)	0,43
HIV ve diğer immün yetmezlikler	0	2 (%3,1)	0,50
İmmünsüpresif tedavi	13 (%21,7)	37 (%56,9)	<0,001
SVO	5 (%8,3)	2 (%3,1)	0,26
Demans	9 (%15)	1 (%1,5)	0,007
Charlson komorbidite indeksi skoru, Ortanca (IQR)	5 (3)	3 (2,5)	<0,001

IQR= çeyrekler arası fark, BKİ= Beden kütle indeksi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, KOAH = Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM= Diabetes Mellitus, HIV= Human immunodeficiency virus, SVO= Serebrovasküler olay

Klinik sonlanım noktaları açısından bakıldığında 65 yaş ve üzeri hastaların 46'sında (%76,7), 65 yaş altı hastaların 24'ünde (%36,9) oksijen ihtiyacının olduğu görüldü (p< 0,001). Diğer klinik sonlanım noktaları Tablo 4.13'te verilmiştir. Maliyet

açısından bakıldığında kişi başı ortalama maliyet 65 yaş ve üzeri grupta 10.507,49 TL iken, 65 yaş altın grupta 23.127,65 TL idi ($p= 0,02$). Ortalama ilaç maliyeti 65 yaş ve üzeri grupta 4.930,59 TL, 65 yaş altı grupta 12.156,21 TL idi ($p= 0,03$). Ortalama yatak ücreti 65 yaş ve üstü grupta 717,56 TL, 65 yaş altı grupta 1.877,21 TL idi ($p= 0,002$). Diğer maliyet değerleri Tablo 4.13.'te verilmiştir.

Tablo 4. 13. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Sonlanım Noktaları Açısından Değerlendirilmesi

	≥65 yaş (n= 60)	<65 yaş (n= 65)	p
Oksijen ihtiyacı	46 (%76,7)	24 (%36,9)	<0,001
Non-invazif mekanik ventilasyon	23 (%38,3)	15(%23,1)	0,06
İnvazif mekanik ventilasyon	2 (%3,3)	6 (%9,2)	0,28
Yoğun bakım yatışı	2 (%3,3)	8 (%12,3)	0,09
Mortalite	4 (%6,7)	5 (%7,7)	1

Tablo 4. 14. Viral Etken Pozitif Grubun Yaşa Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak)

	≥65 yaş (n= 60)	<65 yaş (n= 65)
Kurum maliyeti	10.401,96	22.528,56
Hastanın cebinden çıkan maliyet	105,53	599,08
Toplam maliyet	10.507,49	23.127,65
Ameliyat-Anestezi maliyeti	47,08	42,79
Hizmet maliyeti	1.713,93	3.304,57
İlaç maliyeti	4.930,59	12.156,21
Laboratuvar maliyeti	1.687,50	2.502,45
Muayene maliyeti	37,40	59,42
Patoloji maliyeti	9,13	25,10
Sarf malzeme maliyeti	1.063,31	2.685,19
Tıbbi görüntüleme maliyeti	300,97	474,71
Yatak maliyeti	717,56	1.877,21

4.5.4. İnfluenza Pozitif Olan Grubun Değerlendirilmesi

4.5.4.1. İnfluenza Pozitif Grubun Yaşa Göre Değerlendirilmesi

İnfluenza pozitif olan 55 hastanın 26 tanesi 65 yaş ve üzerindeyken, 29 tanesi 65 yaşın altındaki hastalardı. Bu hasta grubu klinik sonlanım noktalarına göre değerlendirildiğinde; oksijen ihtiyacı 65 yaş ve üzeri olan grupta 22 (%84,6) kişide 65 yaş altı grupta ise 17 (%58,6) kişide gözlemlendi ($p= 0,03$). Mortalite 65 yaş üstü hastalarda 2 (%7,7) kişide gözlenirken, 65 yaş altı grupta 4 (%13,2) kişi hayatını

kaybetti ($p= 0,67$). Diğer klinik sonlanım noktaları Tablo 4.16’da verilmiştir. Ortanca hastane yatış maliyeti 65 yaş ve üstü hastalarda 9167,88 TL, 65 yaş altı hastalarda 25.124,80 TL olarak tespit edildi ($p= 0,12$). Grubun diğer maliyet verileri Tablo 4.16.’de verilmiştir.

Tablo 4. 15. İnfluenza Pozitif Hastaların Yaşa Göre Klinik Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi

	≥65 yaş (n= 26)	<65 yaş (n= 29)	p
Oksijen ihtiyacı	22 (%84,6)	17 (%58,6)	0,03
Non-invasif mekanik ventilasyon	11 (%42,3)	8 (%27,6)	0,25
Invasif mekanik ventilasyon	1 (%3,8)	5 (%17,2)	0,20
Yoğun bakım yatışı	2 (%7,7)	7 (%24,1)	0,15
Mortalite	2 (%7,7)	4 (%13,2)	0,67

Tablo 4.16. İnfluenza Pozitif Hastaların Yaşa Göre Hastabasına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak)

	≥65 yaş (n= 26)	<65 yaş (n= 29)
Kurum maliyeti	9.044,80	24.442,56
Hastanın cebinden çıkan maliyet	123,07	682,24
Toplam maliyet	9.167,88	25.124,80
Ameliyat-Anestezi maliyeti	51,59	45,22
Hizmet maliyeti	2.286,63	3.849,32
İlaç maliyeti	2.425,24	12.238,24
Laboratuvar maliyeti	1.604,73	2.943,97
Muayene maliyeti	34,09	68,43
Patoloji maliyeti	7,03	32,74
Sarf Malzeme maliyeti	1.651,20	3.398,78
Tıbbi Görüntüleme maliyeti	346,41	458,52
Yatak maliyeti	760,92	2.089,52

4.5.4.2. İnfluenza Pozitif Grubun Aşı Durumuna Göre Değerlendirilmesi

İnfluenza pozitif grupta, hastaların 9 (%16,3) tanesinin aşılı olduğu görüldü. İnfluenza pozitif hastaların aşılı olma durumuna göre değerlendirildiği klinik sonlanım noktaları Tablo 4.17’de verilmiştir. Bu grubun hastane maliyetlerine bakıldığında ortalama yatış maliyetinin aşı olan grupta 4.187 TL, aşı olmayan grupta 20.202,01 TL olduğu görüldü ($p= 0,013$). Maliyet analizleri Tablo 4.18.’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.17. İnfluenza Pozitif Grubun Aşı Durumuna Klinik Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi

	İnfluenza Aşısı (+) (n= 9)	İnfluenza Aşısı (-) (n= 46)	p
Oksijen ihtiyacı	9 (%100)	30 (%65,2)	0,04
Non-invazif mekanik ventilasyon	6 (%66,7)	13 (%28,3)	0,05
İnvazif mekanik ventilasyon	0	6 (%13)	0,57
Yoğun bakım yatışı	0	9 (%19,6)	0,33
Mortalite	0	6 (%13)	0,57
Yatış süresi (medyan, IQR)	15 (6,5)	16 (16,2)	0,57

IQR = Çeyrekler arası fark

Tablo 4.18. İnfluenza Pozitif Grubun Aşı Durumuna Göre Hasta Başına Ortalama Yatış Maliyetleri (TL olarak)

	İnfluenza Aşısı (+) (n= 9)	İnfluenza Aşısı (-) (n= 46)
Kurum maliyeti	4.121	19.715,27
Hastanın cebinden çıkan maliyet	66,11	486,73
Toplam maliyet	4.187	20.202,01
Ameliyat-Anestezi maliyeti	33,06	51,20
Hizmet maliyeti	618,20	3.598,27
İlaç maliyeti	1.197,60	8.852,20
Laboratuvar maliyeti	1.367,37	2.495,47
Muayene maliyeti	30,72	56,40
Patoloji maliyeti	0	24,62
Sarf malzeme maliyeti	245,62	3.027,94
Tıbbi görüntüleme maliyeti	129,29	459,57
Yatak maliyeti	566,11	1.636,30

4.5.4.3. İnfluenza Pozitif Grupta Dolaylı Maliyetlerin Değerlendirilmesi

İnfluenza enfeksiyonuna sahip 65 yaş altı 29 hastanın 11 (%37,9) tanesi çalışmaktaydı. On bir hastanın 5 (%45,4) tanesi kadın, 6 (%54,5) tanesi erkekti. Hastaların iş gücü kaybı ortanca 23 (IQR= 35) gündü. Ek-2’de verilen yaş ve cinsiyete göre gelir değerlerine göre influenza enfeksiyonuna bağlı iş gücü kaybı ile ilgili hastalık ilişkili dolaylı maliyet kişi başı 5.397,95 TL olarak hesaplandı.

4.6. Maliyet Verilerinin Ülkeye Genellenmesi

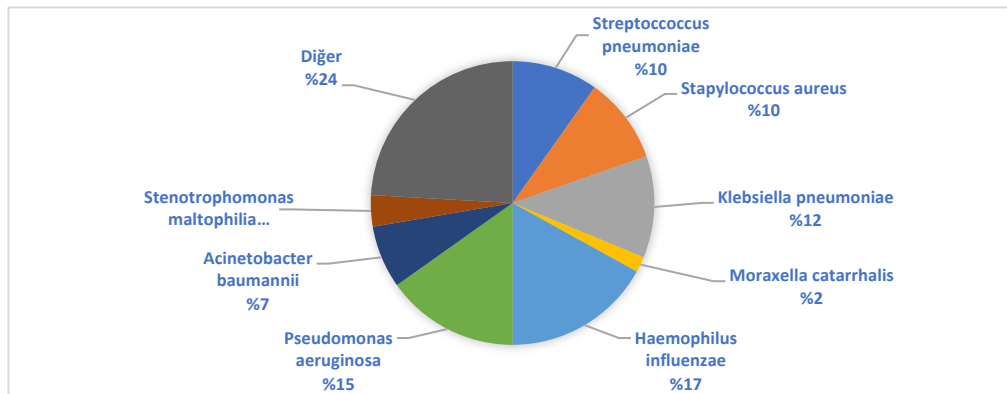
Dünya Sağlık Örgütü'nün ülkemiz için öngördüğü influenza enfeksiyonuna bağlı yatış insidansı ve TÜİK'in nüfus verileri kullanılarak yapılan hesaplamada, yıllık olarak 18-65 yaş aralığında 4868 kişinin, 65 yaş üzeri 9229 kişinin influenzaya bağlı hastane yatışı olacağı öngörülmüştür. Bu yaş aralıklarında hastaneye yatan hastaların maliyetleri göz önüne alındığında; 18-65 yaş aralığındaki hastaların influenza enfeksiyonuna bağlı doğrudan hastalık ilişkili maliyet 122.307.526 TL, 65 yaş üzeri hastalarinki ise 84.610.364,5 TL olarak hesaplandı. İnfluenza enfeksiyonu nedeni hastane yatışlarının toplam maliyeti 206.917.890,5 TL olarak öngörüldü.

TÜİK verilerindeki istihdam oranları göz önüne alındığında 18-65 yaş aralığında hastane yatışı ön görülen 4868 hastadan 2531 hastanın çalışıyor olacağı ve iş gücü kaybının neden olduğu dolaylı maliyetin 13.664.154,7 TL olacağı hesaplandı.

4.7. Eşlik Eden Bakteriyel Enfeksiyonlar

262 hastanın 88'inin (%33,6) örneklerinde bakteriyel etken tespit edildi. Viral etken negatif olan grupta 41 (%29,9), viral etken pozitif olan grupta ise 47 (%37,6) hastada bakteriyel etken pozitifliği ($p= 0,19$). İnfluenza pozitif olan 55 hastanın 22 (%40)'sinde aynı zamanda bir bakteriyel etken saptanmıştı. En sık rastlanan etkenler *H. influenzae* (%17) ve *P. aeruginosa* (%15) oldu. Bakteriyel etkenlerin dağılımı Şekil 5.'te verilmiştir.

Şekil 5. Bakteriyel Etkenlerin Dağılımı



5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın hasta grubunu ortanca yaş 63,7 ve %55'i erkek olan 262 hasta oluşturdu. Hastaların yarısından fazlası (%53,4) acil servis başvurusu sonrası iç hastalıkları servisine yatışı yapılan hastalardı ve ortanca hastane yatış süresi 17 gündü. Hastaların %92,4'ünde en az bir kronik hastalık mevcuttu ve en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%41,6), malignite (%33,1) ve KOAH'tı (%26).

İnfluenza aşısı ile aşılama oranı 2018-2019 influenza sezonu için %13,4 iken, 2017-2018 sezonu için %25,2 olarak hesaplandı. 2018-2019 döneminde bu oranın daha düşük olması, önceki yıl aşı olan hastaların henüz aşı olmadan hastane yatışının gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir. OECD verilerine göre ülkemizdeki genel influenza aşı oranı %7, Hamidi ve arkadaşlarının yatan hasta grubunda yaptığı çalışmada influenza aşı oranı ise %8,6 olarak tespit etmiştir (118, 119). Çalışmamızdaki aşı oranlarının ikisinden de yüksek olmasının nedeni Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nin üçüncü basamak merkez olması nedeniyle; gelen hastaların komorbiditelerinin fazla olmasından dolayı riskli grupta olmaları olabilir. Bununla beraber, bu oranlar risk grupları ve 65 yaş üstü hastalarda hedeflenen %75 aşı kapsama oranından çok düşüktür.

Hastaların neredeyse yarısında (%47,7) en az bir viral etken saptandı. Viral etken saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastane yatış süresi, aşı oranları ve komorbiditeler açısından fark izlenmedi. En sık görülen viral etkenler İV (%42) ve RV (%29) oldu. Burk ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde de; PCR ile nazofaringeal sürüntü örneklerinin değerlendirildiği çalışmalarda da en sık rastlanan etkenlerin çalışmamızda olduğu gibi İV ve RV olduğu görülmüştür (120). Çalışmamızda diğer sık tespit edilen etkenler RSV (%12) ve CoV (%6) oldu. Rinovirüsün önceden düşünüldüğünün aksine basit ÜSYE yapan bir viral etken olmadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Hastaneye yatış gerektiren ciddi ASYE'lere ve mortalite ile sonlanabilecek enfeksiyon tablolarına yol açabilir (121, 122).

İnfluenza benzeri hastalık tanımına göre hastaları değerlendirdiğimizde viral etken pozitif grupta hastaların %85,6'sı bu tanıma uyarken, viral etken negatif gruptaki

hastaların %77,4'ü İBH tanımına uymaktaydı. İBH tanımı içerisinde değerlendirilen parametrelerden sadece öksürüğün viral etken pozitif olan grupta anlamlı olarak daha sık görüldüğü (%80,8 ve %69,3; $p= 0,03$) tespit edildi. İnfluenza virüs pozitif olan hastaların %89,1'i İBH tanımına uyarken, influenza negatif hastaların %82,9'u bu tanıma uymaktaydı ($p= 0,32$). İBH tanımı içinde değerlendirilen parametrelerden sadece nefes darlığı influenza pozitif grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla, %70,9 ve %45,7; $p= 0,005$). Bu bulgular, İBH tanımının influenzayı öngörmedeki özgüllüğünün düşük olduğunu ve bu tanımlarla sürveyans yapıldığında viral bir etkenle enfekte olan bazı hastaların kaçırılabilceğini düşündürmektedir. Thomas ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizin sonucu da İBH tanımının influenza enfeksiyonlarını ön görmekte yetersiz olabileceğini desteklemektedir. Bu meta-analizde yer alan bir çok çalışmada İBH tanımına uyan hastalarda influenza insidansının %25'in altında olduğu görülmüştür (123).

İki yüz atmış iki hastanın 88'inde (%33,6) en az bir bakteriyel etken tespit edildi. En sık rastlanan etkenler *H. influenzae* (%17) ve *P. aeruginosa* (%15) idi. Ancak hastaların %81,3'ünün anti-bakteriyel tedavi aldığı görüldü. En sık kullanılan antibiyotik beta-laktam inhibitörleri ile aminopenisilin kombinasyonuydu (%36). Beta-laktam inhibitörleri ile aminopenisilin kombinasyonunu karbapenemler ve makrolidler taklip etmekteydi. Ülkemizde ve dünyada genelinde viral solunum yolu enfeksiyonlarına halen sıklıkla antibiyotik reçete edilmektedir. (124, 125). Azfal ve arkadaşları, toplum kökenli pnömoni ile takip edilen hastalar içerisinde PCR ile viral etken tespit edilen hastaların antibiyotik sürelerinin daha kısa olduğunu göstermişlerdir (126). Akılcı antibiyotik kullanımı adına erken dönemde viral etken tespitinin yapılması ile gereksiz antibiyotik kullanılması önlenebilir. Bu nedenle, özellikle viral etkenlerin sebep olabileceği klinik durumlarda PCR testleri ile virüs varlığının erken tespiti önem kazanmaktadır. Elbette, viral enfeksiyonların gerek diğer virüslerle ko-enfeksiyonlara gerekse de ikincil bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlayabileceği unutulmamalıdır (127). Bu nedenle, viral enfeksiyon tanısı aldıktan sonra hastanın kliniğinin yakından izlenmesi ve olası ikincil enfeksiyonların zamanında tanınarak uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın klinik sonlanım noktaları olan; oksijen ihtiyacı, NIMV ihtiyacı, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve mortalite değerlendirildiğinde, viral etken pozitif ve viral etken negatif grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tüm hastalar içinde influenza pozitif ve influenza negatif hastalar değerlendirildiğinde ise influenza pozitif hastalarda herhangi bir viral etken saptanmayan hastalara göre oksijen ihtiyacı (%70,9 ve %55,6; p= 0,04), invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı (%10,9 ve %2,4; p = 0,01), yoğun bakım yatışı (%16,4 ve %4,8; p = 0,007) ve mortalitenin (%10,9 ve %2,9; p = 0,02) daha sık olduğu görüldü. Viral etken pozitif olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde de influenza pozitif olan hastalar diğer viral etkenlerden biri pozitif saptanan hastalarla karşılaştırıldığında, influenza pozitif olan hastalarda oksijen ihtiyacı (%70,9 ve %44; p= 0,003) ve yoğun bakım yatışının (%16,4 ve %1,4; p= 0,005) daha yüksek olduğu izlendi. Piralla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da solunum yolu virüs enfeksiyonlarının yoğun bakım yatışlarında sıklıkla tespit edildiği ve bu hasta grubunda en sık saptanan etkenin influenza virüsü olduğu görülmüştür (39). İnfluenza ve diğer solunum yolu virüs enfeksiyonları solunum yolu mukozasında hasara, azalmış mukosilier aktiviteye ve konakçının immün sisteminde disregulasyona neden olmakta, bu nedenle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sıklıkla görülmekte ve uygun antibiyotik başlanmasına rağmen sekonder enfeksiyonlar mortalitede artışa neden olmaktadır (128, 129). İnfluenza ayrıca altta yatan KOAH ve KKY gibi hastalıkların alevlenmesine neden olmakta ve aterosklerotik kalp hastalığı ile serebrovasküler olay riskini arttırarak sekonder hastalık yükleri de getirmektedir (130). Daha az görülmekle beraber myozit, rbdomyoliz, akut böbrek hasarı ve hematolojik problemler (mikroanjiopatik hemolitik anemi, lökopeni, artmış tromboz riski) de göz ardı edilmemelidir.

Maliyet ilişkili sonlanım noktaları açısından hastaları değerlendirdiğimizde; hasta başı ortalama yatış maliyeti (hastalıkla ilişkili doğrudan tıbbi maliyet) 15.908,75 TL olarak tespit edildi. Bu değer 15.509,62 TL (%97,5)'si Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından karşılanırken, hasta tarafından doğrudan karşılanan tutar 399,18 TL (%2,5) idi. Hasta başı ortalama yatış maliyeti viral etken negatif grupta 14.849,24 TL, viral etken pozitif grupta 17.069,98 TL olarak bulundu. Bu değerlere göre solunum yolu virüs enfeksiyonlarının hasta başına 2.000 TL'den daha fazla ek mali yük

getirdiği görüldü. Harcama kalemleri arasında en fazla pay 7.721,64 TL (%48,5) ile ilaç giderlerine ait olarak bulundu. İlaç giderleri viral etken negatif grupta rakam 6.840,0 TL iken, viral etken pozitif grupta 8.687,91 TL idi. Sonuç olarak viral etken pozitif grupta kişi başı ilaç maliyeti 1.847,91 TL daha fazlaydı. Harcama kalemleri içinde ikinci sırada 2.425,87 TL (%15,1) ile hizmet giderleri, üçüncü sırada ise 2.172,74 TL (%13,6) ile laboratuvar maliyeti bulunmaktaydı. Diğer giderleri ise yüksekten düşüğe doğru sırasıyla sarf malzeme maliyeti 1.690,59 TL (%10,6), yatak maliyeti 1.324,02 TL (%8,3) ve tıbbi görüntüleme 419,17 TL (%2,6) olup toplam maliyetin kalan %1,3 lük kısmı ise ameliyat-anestezi, muayene ve patoloji harcamaları oluşturmaktaydı.

Hastalar maliyetleri açısından influenza virüs enfeksiyonuna sahip olma ve olmama durumuna göre karşılaştırıldığında; influenza virüs enfeksiyonuna sahip olmayan hastaların hastalıkla ilişkili doğrudan tıbbi maliyeti yatış başı 15.464,29 TL, influenza enfeksiyonuna sahip olan hastalarınki ise 17.581,53 TL olarak bulunmuştur. İnfluenza enfeksiyonu yatış başı ek 2.117,24 TL hastalıkla ilişkili doğrudan tıbbi maliyet getirmektedir. İnfluenza pozitif olan hastalarda maliyet kalemlerine baktığımızda en fazla yüzdeye sahip olanlar; ilaç maliyeti (7.599,63 TL; %43,2), hizmet maliyeti (3.110,62 TL; %17,6) ve sarf malzeme maliyetidir (2.572,65 TL; %14,6). Cox ve arkadaşları tarafından ABD’de yapılan çalışmada; çalışmamızdan farklı olarak en yüksek kalem %46,4 ile hizmet maliyeti iken, ilaç harcamaları toplam maliyetin %10,5’ini oluşturmaktadır. Toplam tıbbi maliyet ise çalışmamızdaki değere yakın olarak bulunmuştur (107). Putri ve arkadaşlarının çalışmasında ise influenzaya bağlı yatış başı dolaylı maliyet bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur (112). Aynı ülkeden yapılan çalışmalardaki maliyet farklılıklarının nedeni yöntemsel farklılıklar veya çalışma zamanlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Haas ve arkadaşlarının 2012-2013 influenza sezonunda Almanya’da yaptıkları çalışmada hasta başı doğrudan tıbbi maliyet €5.832,18 olarak bizim çalışmamızda saptadığımızdan daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Avusturalya’da ve Norveç, Fransa, İspanya gibi Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda da daha yüksek maliyetler bildirilirken, Japonya ve Tayland gibi Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda maliyetler daha düşük bulunmuştur (106, 131-133). Ülkelerin gelişmişlik düzeyi, ülkedeki sağlık sistemi (sigorta kapsamları, hizmet ve ilaç fiyatları) ve

çalışmanın yapıldığı hastanenin tipi ve yapılan coğrafya hastane maliyetini etkileyebilir (134, 135). Hastalığın etkilediği kişilerin ülkeler arasında yaş ortalamasının ve cinsiyetlerin farklı olması maliyetler arasında fark oluşmasına neden olabilir (136). Çalışmalar arasındaki yöntemsel farklılıklar da çalışma sonuçlarını etkilemektedir (106). İnflüzanın mevsimsel bir hastalık olması ve her yıl hastalık yapan suşlar arasında farklılıklar olması da hastalık ciddiyetinin yıllar arasında farklılık göstermesine yol açabilmektedir. Farklı yıllarda yapılan çalışmalarda maliyet değerlerinde bu nedenle farklılık olabileceği göz ardı edilmemelidir (137).

Viral etken pozitif saptanan hastalarda, influenza dışı viral etken ile enfekte hastaların kişi başı yatış maliyeti 16.668,04 TL iken, influenza ile pozitif hastaların kişi başı yatış maliyetinin 17.581,53 TL olduğu görülmekte ve bu da bize influenza enfeksiyonunun diğer solunum yolu enfeksiyonlarına göre ek 913,49 TL hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyet yükü getirdiğini göstermektedir. Viral etken pozitif hastalar içinde yatış başı hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyet; 65 yaş ve üstü hastalarda 10.507,49 TL, 65 yaş altı hastalarda ise 23.127,65 TL olarak hesaplanmıştır. Bu farkın oluşmasında en çok katkı sağlayan kalemler ise ilaç maliyeti (sırasıyla, 4.930,59 TL ve 12.165,21 TL) ve hizmet maliyetidir (sırasıyla, 1.713,93 TL ve 3.303,57 TL). Bu grupta beklenildiği üzere 65 yaş ve üzeri hastaların kronik hastalık yükü daha fazla olarak görülmüştür (ortanca Charlson komorbidite indeksi skoru= 5 ve 3; $p < 0,001$). Ancak, 65 yaş altı hastalarda, 65 yaş ve üstü hastalara göre invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yoğun bakım yatışı daha sık, hastane yatış süresi ise daha uzun olarak bulunmuştur. Her ne kadar kronik hastalık yükü 65 yaş üstü hastalarda daha fazla olsa da çalışmadaki hasta kohortunda malignite ve immunsupresyon gibi hastalık gidişatını doğrudan etkileyebilecek durumların 65 yaş altı hastalarda daha sık saptanması hastalığın bu yaş grubunda daha ciddi seyretmesine neden olmuş olabilir. Çalışmamızda aşıları olan hastalarda hastalık seyrinin daha iyi olduğu görülmektedir ve 65 yaş üzeri hastalarda aşı oranları daha yüksektir (%9 ve %20, $p = 0,36$). Bu da 65 yaş altı hastalarda daha ağır hastalıkla karşılaşmamızda rol oynamış olabilir.

Sadece influenza pozitif gruptaki hastalar değerlendirildiğinde kronik hastalık yükü 65 yaş ve üzeri grupta daha fazlayken, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı (%17,2 ve %3,8), yoğun bakım yatışı (%24,1 ve %7,7) ve mortalite (%13,2 ve %7,7)

65 yaş altı grupta daha fazlaydı. Hastane yatış süresi ise 65 yaş ve üzeri grupta 14,5 gün, 65 yaş altı grupta 17 gündü. Hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyet 65 yaş ve üstü hastalarda 9.167,88 TL iken, 65 yaş altı hastalarda 25.124,80 TL idi. Bu farkın oluşmasındaki en büyük etken yine ilaç maliyetleri arasındaki farklılıktı (12.238,24 TL ve 2.425,24 TL). Altmış beş yaş altı hastaların hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyetlerinin daha fazla olmasında yatış sürelerinin daha uzun olmasının yanında yoğun bakım yatış oranının daha fazla olması bir etken kabul edilebilir. Yoğun bakım yatışı olan influenza pozitif hastaların hasta başı hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyeti 52.176,01 TL iken yoğun bakım yatışı olmayan hastalarınki 10.813,05 TL idi. Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma influenza enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakım yatışı olan hastaların hastane maliyetinin, yoğun bakıma yatmayan hastalarinkinden yaklaşık 7 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (138). Putri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 65 yaş altındaki hastaların kişi başı hastane yatış maliyeti çalışmamızda olduğu gibi daha yüksek bulunmuştur (112). Bu çalışmada atak hızı 65 yaş üzeri hastalarda daha fazla olması nedeniyle ülkeye genellendiğinde toplam tıbbi maliyet 65 yaş ve üzeri popülasyonda daha fazla olmaktadır.

Çalışmanın yürütüldüğü sezonda influenza aşısı olan hastaların tamamının oksijen ihtiyacı olmasına rağmen, bu hastalardan hiçbirisinin invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yoğun bakım yatışı olmamıştı, yine bu grupta mortalite görülmemişti. Bu da bize aşının bazı kişilerde enfeksiyon oluşumunu engelleyemese bile, aşıli hastalarda hastalık seyrinin daha hafif olduğunu göstermiştir. Aşı etkililiği değişik suşlar için farklı olmakla beraber genel olarak influenza aşısının etkililiği orta düzeyde kalmaktadır (139). Ancak etkililik çalışmalarının influenza enfeksiyonunun engellenmesi odağında yapıldığı unutulmamalıdır. Aşı, influenza enfeksiyonunu engellemeyemese bile hastalığın daha hafif seyretmesini ve daha düşük morbidite ve mortaliteyle sonuçlanmasını sağlamaktadır (140-142). Bu farkın, bizim çalışmamızda maliyetlere yansıdığı gösterilmiştir Aşılanmış hastaların kişi başı hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyeti 4.187,0 TL iken, aşı olmamış hastalarda bu değer 20.202,01 TL olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında harcamalar açısından en büyük fark ilaç harcamaları (1.197,60 TL ve 8.852,20 TL) ve sarf malzeme harcamalarından (245,62 TL ve 3.027,94 TL) kaynaklanmaktaydı. Ryan ve arkadaşlarının Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltereyi baz alarak yaptığı çalışmada influenza için risk altında

olan popülasyonda aşı oranınının % 39,7'ten %100'e yükseltildiği senaryoda toplam influenza enfeksiyonu sayısında 4,56 milyon azalma olacağı ve 44.100 ölümün engelleneceği öngörülmüştür. Yine aynı durumda birinci basamak sağlık hizmetlerinden 39,45 milyon Euro, influenza nedeni hastane yatışlarından ise 1,59 milyar Euro tasarruf edileceği hesaplanmıştır (143). Risk altındaki grupları aşılıyarak hem influenzaya bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabilir, hem de sağlık harcamalarından tasarruf edebiliriz.

Influenza enfeksiyonuna sahip 65 yaş altı 29 hastanın 11'inin (%37,9) çalışan kişiler olduğu görülmüştür. TÜİK'in yaş ve cinsiyete göre çalışan kişilerin gelir verilerine göre hesaplama yapıldığında; influenza enfeksiyonuna bağlı iş gücü kaybı ile ilgili hastalık ilişkili dolaylı maliyet kişi başı 5.397,95 TL olarak bulundu.

Ülkemizde influenza enfeksiyonuna bağlı olarak hesaplanan hastane yatışı ilişkili doğrudan tıbbi maliyet 65 yaş üzeri hastalar için 84.610.364,5 TL, 18-65 yaş aralığındaki hastalar için ise 122.307.526 TL ve toplamda 206.917.890,5 TL olarak hesaplandı. İnfluenza enfeksiyonuna bağlı hastane yatışının neden olduğu iş gücü kaybına bağlı dolaylı maliyet ise 13.664.154,7 TL olarak hesaplandı. Altmış beş yaş üzeri hastalarda aşısız olan hastaların kişi başı hastane yatış maliyetinin aşılı olan hastalara göre 6115,91 TL daha fazla olduğu göz önüne alındığında; 65 yaş üzeri hastalar kılavuzlara göre aşılınmış olursa hastalık oluşsa dahi 56.443.733,4 TL'lik tasarruf elde edilebilir ki bu hastaların bir kısmında hastalık gelişmeyeceği düşünülürse rakam hesaplanandan daha fazla olacaktır.

DSÖ her yıl dünya popülasyonun %5-10'unun influenza enfeksiyonundan etkilendiğini ve influenzaya bağlı mortalitenin yılda 250.000 ila 500.000 arasında olduğunu tahmin etmektedir (144). Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla beraber influenza enfeksiyonunun ve enfeksiyona bağlı mortalitenin de artabileceği göz ardı edilmemelidir. Molinari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABD'de influenzaya bağlı maliyet yıllık 72.2 milyar \$ olarak öngörülmüştür (113). Almanya'da 2012/2013 sezonunda 1.160.646 kişinin influenza enfeksiyonundan etkilendiği ve hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyetin yatan hastalarda 87.202.485 Euro, ayaktan tedavi gören hastalarda ise 14,947,976 Euro olduğu hesaplanmıştır (145). Bu maliyetler pandemiler

sırasında çok daha büyük rakamlara ulaşabilmektedir. Güney Kore’de H1N1 pandemisi sırasında yapılan bir çalışmada, pandeminin bir yıllık maliyetinin bir milyar doların üstünde olduğu gösterilmiş, bu maliyetin yaklaşık yarısının dolaylı maliyet olduğu görülmüştür (146). İnflenzaya bağlı bir pandeminin dünya çapında 500 milyar ABD Doları maliyet getireceği düşünülmektedir (147). İnfluenza enfeksiyonu klinik olarak önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmasının yanında azımsanmayacak miktarda doğrudan tıbbi ve dolaylı harcamalara neden olmaktadır. Hem klinik hem de mali etkileri azaltmanın en etkili yolu influenza enfeksiyonu oluşumunun engellenmesidir. Daha etkin aşılar geliştirilmesi, aşılama oranlarının artırılması ve enfeksiyon bulaşından korunma yöntemleri konusunda toplumun ve sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması bu yolda önemli adımlar olacaktır.

6.ÇALIŞMANIN KISITLIKLILARI

1. Çalışma influenza döneminde yapılmış olup bütün bir yılı kapsamadığı için mevsimsellik özellikleri influenzadan farklı olan virüslerin oranını ve etkilerini tam yansıtmıyor olabilir.
2. İnfluenza aşısı ile ilgili veriler hastanın beyanına dayandırılmıştır, tıbbi kayıtlardan teyit edilmesi mümkün olmamıştır.
3. Çalışmanın anket formunda olmasına ve hastalara yöneltilmesine rağmen hastaların bir kısmının hastalık ilişkisiz doğrudan maliyet ile ilişkili sorulara cevap vermek istememesi nedeniyle hastalık ilişkisiz doğrudan maliyet hesaplanamamıştır.
4. Ülkemizde influenzaya bağlı yatış insidansını gösteren başka veri bulunmaması nedeniyle influenzaya bağlı hastane yatış insidansının hesaplanması için DSÖ'nün tahmini yatış insidansı kullanılmıştır.
5. Hastanemiz üçüncü basamak bir sağlık kuruluşudur ve veriler tek bir merkeze aittir.
6. Çalışma sadece yatan hastalar üzerinden yapıldığından, ayaktan takip edilen hastaların maliyetleri hesaplanmamıştır.

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya dahil edilen ve viral solunum yolu patojenleri açısından taranan hastanede yatan bir erişkin hasta grubunda en sık rastlanan etkenler influenza virüsü ve rinovirüs olmuştur. Önemi sıklıkla göz ardı edilse de, solunum yolu viral enfeksiyonları ciddi tıbbi ve maddi sonuçlara yol açabilmektedirler. Viral etkenlere bağlı solunum yolu enfeksiyonlarının şiddetli seyredebileceği ve ağır sonuçlara yol açabileceği unutulmamalı ve bu hastalar dikkatli izlenmelidir.
2. Çalışmaya dahil olan hastalarda influenza aşısı oranı %13,4 ile Türkiye ortalamasının üzerinde olmakla beraber halen hedeflenenden çok düşüktür. Riskli erişkin hasta grubunda aşılama oranlarının artırılması için bölgesel ve ulusal düzeyde çalışmalar yapılmalıdır.
3. Hastaların %33,6'sında bakteriyel etken saptanmasına rağmen hastaların %81,3'ü antibakteriyel tedavi almaktaydı. Bu bulgu bize solunum yolu viral patojenlerinden şüphelenilen yatan hastalarda bakteriyel bir etken saptanmamasına rağmen ampirik antibakteriyel tedavi kullanımının oldukça yüksek düzeyde olduğunu ve akılcı antibiyotik kullanımı için daha fazla çaba gösterilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Etiyolojisinde ön planda viral etkenlerin rol aldığı klinik durumlarda hastalıkların erken döneminde nazofaringeal sürüntü örneği ile viral etken araştırılması, antibiyotik kullanım oranını ve süresini azaltarak akılcı antibiyotik kullanımına katkı sağlayabilir. Akılcı antibiyotik kullanımı ile hem antibiyotik direncinin önüne geçilebilir hem de gereksiz ilaç kullanımına bağlı mali giderler azaltılabilir.
4. Solunum yolu viral patojenleri açısından taranan hastalarda influenza saptanan hastalarda oksijen ihtiyacı, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve mortalite herhangi bir viral etken saptanmaya hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. İnfluenza sezonunda hastanelerin kısıtlı yoğun bakım kaynaklarını daha etkin kullanmaları ve influenza yoğunluğunun arttığı dönemlerde solunum desteği ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar için sistemsel planlar geliştirmeleri önem arz etmektedir.
5. Viral solunum yolu enfeksiyonuna sahip olmayan hastaların kişi başı yatış maliyeti 14.849,24 TL iken, viral solunum yolu virüslerinden herhangi biri ile enfekte olan hastaların kişi başı yatış maliyeti 17.069,98 TL, influenza ile enfekte olan

hastaların kişi başı maliyeti 17.581,53 TL ve diğer virüslerle enfekte olan hastaların kişi başı maliyeti 16.668,04 TL olarak bulundu. Solunum yolu virüsü ile enfekte olmak yatış başı 2220,74 TL, influenza ile enfekte olmak 2732,29 TL ek maliyet getirmekteydi. İnfluenza enfeksiyonuna sahip olan hastalarda ana harcama kalemlerini ilaç giderleri (%43), hizmet giderleri (%18) ve sarf malzeme giderleri (%15) oluşturmaktaydı.

6. İnfluenza enfeksiyona sahip 65 yaş ve üzerinde olan hastalarda hastane yatış maliyeti 9.167,88 TL, 65 yaşın altında olan hastalarda ise 25.124,80 TL olarak bulundu. Öte yandan, influenza enfeksiyonuna sahip hastalarda aşıları olan hastaların kişi başı hastane yatış maliyeti 4.187,0 TL, aşısız olan hastalarınki 20.202,01 TL olarak hesaplandı. Sonuç olarak 65 yaşın altında olmanın ve aşısız olmanın hastane maliyetini belirgin şekilde arttırdığı görüldü.
7. İnfluenza ilişkili iş gücü kaybına bağlı dolaylı maliyet kişi başı 5.397,95 TL olarak hesaplandı. Aşı oranları artırılarak influenza enfeksiyonunun insidansını azaltmanın yanı sıra, hastalık oluşan kişilerde de hastalığın daha iyi seyretmesi sağlanarak influenzaya bağlı kişi başı hastane yatış maliyeti ve iş gücü kaybına bağlı dolaylı maliyet azaltılabilir.
8. İnfluenzaya bağlı yatışların ülke genelinde neden olduğu hastalık ilişkili doğrudan tıbbi maliyet 206.917.890,5 TL, dolaylı tıbbi maliyet ise 13.664.154,7 TL olarak öngörüldü. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunluğunun spesifik tedavisi yoktur ve bu hastalıklarla savaşmanın en iyi yolu bulaşın önlenmesidir. Bu nedenle başta el yıkama ve aşılama olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemlerine uymak oldukça önemlidir.
9. Ayaktan ve yatan hastaların beraber incelendiği, birden fazla sağlık basamağında yapılacak çok merkezli maliyet çalışmaları hastalık yükünün ve sağlık maliyetlerine olan etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(suppl_4):S284-S9.
2. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2011;48(5-6):217-49.
3. Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *Journal of Infection*. 2017;74(1):29-41.
4. Walter JM, Wunderink RG. Severe respiratory viral infections: new evidence and changing paradigms. *Infectious Disease Clinics*. 2017;31(3):455-74.
5. Hodinka RL. Respiratory RNA Viruses. *Microbiology spectrum*. 2016;4(4).
6. Nguyen C, Kaku S, Tutera D, Kuschner WG, Barr J. Viral respiratory infections of adults in the intensive care unit. *Journal of intensive care medicine*. 2016;31(7):427-41.
7. Organization WH. Global epidemiological surveillance standards for influenza. 2013.
8. Overview of Influenza Surveillance in the United States [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>].
9. European Center for Disease Prevention and Control Influenza Case Definitions [Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx].
10. Blut A. Influenza virus. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2009;36(1):32.
11. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;44(90002):3-9.
12. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7:42-51.
13. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS pathogens*. 2013;9(10):e1003657.
14. Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of influenza A viruses. *Virology*. 2015;479:234-46.

15. Russell CA, Kasson PM, Donis RO, Riley S, Dunbar J, Rambaut A, et al. Science Forum: Improving pandemic influenza risk assessment. *Elife*. 2014;3:e03883.
16. Talbot HK. Influenza in older adults. *Infectious Disease Clinics*. 2017;31(4):757-66.
17. Paules C, Subbarao K. Influenza. *The Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
18. How the Flu Virus Can Change: “Drift” and “Shift” [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>].
19. Li H, Cao B. Pandemic and avian influenza A viruses in humans: epidemiology, virology, clinical characteristics, and treatment strategy. *Clinics in chest medicine*. 2017;38(1):59-70.
20. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *The American journal of medicine*. 2008;121(4):258-64.
21. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2017;35(4):521-8.
22. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. 2010.
23. Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, Momeni F, Mousavi MJ, Sadeghalvad M, et al. Influenza vaccine: Where are we and where do we go? *Reviews in medical virology*. 2019;29(1):e2014.
24. 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 Recommendations and Reports*. 2018;67(3):1.
25. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season [Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/rr/rr6803a1.htm?s_cid=rr6803a1_w].
26. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infection and drug resistance*. 2017;10:121.
27. Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza. *Annals of global health*. 2015;81(5):645-53.
28. Heo Y-A. Baloxavir: first global approval. *Drugs*. 2018;78(6):693-7.

29. O'Hanlon R, Shaw ML. Baloxavir marboxil: The new influenza drug on the market. *Current opinion in virology*. 2019;35:14-8.
30. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>].
31. Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Rehberi [Available from: https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf].
32. Drysdale SB, Mejias A, Ramilo O. Rhinovirus—not just the common cold. *Journal of Infection*. 2017;74:S41-S6.
33. To KK, Yip CC, Yuen K-Y. Rhinovirus—from bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017;116(7):496-504.
34. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *New England Journal of Medicine*. 2003;348(13):1256-66.
35. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clinical therapeutics*. 2002;24(12):1987-97.
36. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and viral pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(4):703-21.
37. Gwaltney Jr JM. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *The American journal of medicine*. 2002;112(6):13-8.
38. Pawełczyk M, Kowalski ML. The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(3):16.
39. Piralla A, Mariani B, Rovida F, Baldanti F. Frequency of respiratory viruses among patients admitted to 26 Intensive Care Units in seven consecutive winter-spring seasons (2009–2016) in Northern Italy. *Journal of Clinical Virology*. 2017;92:48-51.
40. Ruuskanen O, Waris M, Kainulainen L. Treatment of persistent rhinovirus infection with pegylated interferon α 2a and ribavirin in patients with hypogammaglobulinemia. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(12):1784-6.
41. Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(3):441-62.
42. Lynch III JP, Kajon AE, editors. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2016: Thieme Medical Publishers.
43. Sandrock C, Stollenwerk N. Acute febrile respiratory illness in the ICU. *Chest*. 2008;133(5):1221-31.

44. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(5):291-300.
45. Mitchell L, Taylor B, Reimels B, Barrett F, Devincenzo J. Adenovirus 7a: A community acquired outbreak in a children's hospital. *Journal of Investigative Medicine*. 1999;47(2).
46. Berciaud S, Rayne F, Kassab S, Jubert C, Faure-Della Corte M, Salin F, et al. Adenovirus infections in Bordeaux University Hospital 2008–2010: clinical and virological features. *Journal of Clinical Virology*. 2012;54(4):302-7.
47. Ryan MA, Gray GC, Smith B, McKeehan JA, Hawksworth AW, Malasig MD. Large epidemic of respiratory illness due to adenovirus types 7 and 3 in healthy young adults. *Clinical infectious diseases*. 2002;34(5):577-82.
48. Kim Y-J, Boeckh M, Englund JA, editors. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
49. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(3):331-9.
50. Greenberg SB, editor Update on human rhinovirus and coronavirus infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2016: Thieme Medical Publishers.
51. Enjuanes L, Zuniga S, Castano-Rodriguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. *Advances in virus research*. 96: Elsevier; 2016. p. 245-86.
52. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(8):2940-7.
53. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *Journal of Clinical Virology*. 2018;101:52-6.
54. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations, October 2004

[Available from:

https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1/en/

55. Epidemic and pandemic-prone diseases MERS situation update, January 2019 [Available from: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2019.html>].
56. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-7.
57. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):523.
58. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New England journal of medicine*. 2001;344(25):1917-28.
59. Branche AR, Falsey AR, editors. Parainfluenza virus infection. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2016: Thieme Medical Publishers.
60. Shah DP, Shah PK, Azzi JM, Chemaly RF. Parainfluenza virus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: a systematic review. *Cancer letters*. 2016;370(2):358-64.
61. Jorquera PA, Tripp RA. Respiratory syncytial virus: prospects for new and emerging therapeutics. *Expert review of respiratory medicine*. 2017;11(8):609-15.
62. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza and other respiratory viruses*. 2016;10(4):268-90.
63. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45(3):331-79.
64. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;162(6):1283-90.
65. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: the influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1717.
66. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(17):1749-59.
67. Broadbent L, Groves H, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus, an ongoing medical dilemma: an expert commentary on respiratory syncytial virus prophylactic and therapeutic pharmaceuticals currently in clinical trials. *Influenza and other respiratory viruses*. 2015;9(4):169-78.

68. Pignotti MS, Carmela Leo M, Pugi A, De Masi S, Biermann KP, Galli L, et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(10):1088-96.
69. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: current knowledge and future challenges. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(39):8684.
70. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(1):43-113.
71. Christensen A, Kesti O, Elenius V, Eskola AL, Døllner H, Altunbulakli C, et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019.
72. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *The Journal of infectious diseases*. 2006;194(9):1276-82.
73. Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, Kaiser R, Plum G, Viazov S, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adult. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(10):1614.
74. Ergul AB, Altug U, Aydin K, Guven AS, Altuner Torun Y. Acute necrotizing encephalopathy causing human bocavirus. *The neuroradiology journal*. 2017;30(2):164-7.
75. Ghietto LM, Majul D, Soaje PF, Baumeister E, Avaro M, Insfrán C, et al. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection. *Archives of virology*. 2015;160(1):117-27.
76. Jubelt B, Lipton HL. Enterovirus/picornavirus infections. *Handbook of clinical neurology*. 123: Elsevier; 2014. p. 379-416.
77. Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. The Emergence of Enterovirus-D68. *Microbiology spectrum*. 2016;4(3).
78. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *The Journal of pathology*. 2015;235(2):217-28.
79. Xiang Z, Wang J, editors. *Enterovirus D68 and human respiratory infections*. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2016: Thieme Medical Publishers.
80. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International journal of infectious diseases*. 2014;25:45-52.
81. Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus-what we know now. *F1000Research*. 2018;7.

82. Esposito S, Mastrolia MV, editors. Metapneumovirus infections and respiratory complications. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2016: Thieme Medical Publishers.
83. Van Den Hoogen BG, Osterhaus D, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. The Pediatric infectious disease journal. 2004;23(1):S25-S32.
84. Hasvold J, Sjoding M, Pohl K, Cooke CR, Hyzy RC. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. Journal of critical care. 2016;31(1):233-7.
85. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi S-H, Sung H, Do K-H. Radiographic and CT features of viral pneumonia. Radiographics. 2018;38(3):719-39.
86. Qureshi NR, Hien TT, Farrar J, Gleeson FV. The radiologic manifestations of H5N1 avian influenza. Journal of thoracic imaging. 2006;21(4):259-64.
87. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. American Journal of Roentgenology. 2014;203(4):782-7.
88. Mayer J, Lehnert N, Egerer G, Kauczor H, Heussel C, editors. CT-morphological characterization of respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia in immune-compromised adults. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2014: © Georg Thieme Verlag KG.
89. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. Radiographics. 2002;22(suppl_1):S137-S49.
90. Choi S-H, Huh JW, Hong S-B, Lee JY, Kim S-H, Sung H, et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. Journal of Clinical Virology. 2015;62:41-7.
91. Peaper DR, Landry ML. Rapid diagnosis of influenza: state of the art. Clinics in laboratory medicine. 2014;34(2):365-85.
92. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: viruses causing acute respiratory tract infections. Clinical microbiology reviews. 2018;32(1):e00042-18.
93. Overview of Influenza Testing Methods [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>.
94. Vabret A, Gouarin S, Joannes M, Barranger C, Petitjean J, Corbet S, et al. Development of a PCR-and hybridization-based assay (PCR Adenovirus Consensus®) for the detection and the species identification of adenoviruses in respiratory specimens. Journal of Clinical Virology. 2004;31(2):116-22.

95. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw P, Engelhard D, Hirsch H, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transplant infectious disease*. 2012;14(6):555-63.
96. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human bocavirus 1 primary infection and shedding in infants. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(4):516-24.
97. Martin ET, Fairchok MP, Kuypers J, Magaret A, Zerr DM, Wald A, et al. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(11):1625-32.
98. von Linstow M-L, Høgh M, Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(10):897-902.
99. A. Hogan C, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. *Expert review of molecular diagnostics*. 2018;18(7):617-29.
100. Haas LE, Thijsen SF, Van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses*. 2013;5(1):87-110.
101. Tarricone R. Cost-of-illness analysis: what room in health economics? *Health policy*. 2006;77(1):51-63.
102. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Cost of illness studies. *Bmj*. 2000;320(7245):1335.
103. Rice DP. Cost of illness studies: what is good about them? *Injury Prevention*. 2000;6(3):177-9.
104. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2015.
105. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf].
106. Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson M-A. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally—a review. *Vaccine*. 2013;31(46):5339-48.
107. Cox F, Cobb M, Chua W, McLaughlin T, Okamoto L. Cost of treating influenza in emergency department and hospital settings. *The American journal of managed care*. 2000;6(2):205-14.

108. Tempia S, Moyes J, Cohen AL, Walaza S, Edoke I, McMorro ML, et al. Health and economic burden of influenza-associated illness in South Africa, 2013-2015. *Influenza and other respiratory viruses*. 2019.
109. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE) [Available from: <https://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/>].
110. Influenza (Seasonal) [Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))].
111. Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC public health*. 2014;14(1):813.
112. Putri WC, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018;36(27):3960-6.
113. Molinari N-AM, 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(27):5086-96.
114. Szucs T, Behrens M, Volmer T. Public health costs of influenza in Germany 1996-a cost-of-illness analysis. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*: 1983). 2001;96(2):63-70.
115. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Archives of internal medicine*. 2003;163(4):487-94.
116. Türel Ö, Gönen İ, Acar E, Hatipoğlu N. Clinical Characteristics and Cost Burden of Children Hospitalized with Pandemic Influenza A (H1N1-2009) in a Tertiary Care Center in İstanbul. *Balkan medical journal*. 2014;31(3):266-7.
117. Pilot estimates of admission rates with confirmed influenza in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN) sites, 2014-2015 influenza season, in regions with known or unknown denominators [Available from: <http://fisabio.san.gva.es/documents/10157/f56ce12f-cb02-46de-9461-774cc8b72e06>].
118. Influenza vaccination rates [Available from: <https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm>].
119. Ahmad Hamidi A, Gelmez Taş B, Gündüz A, Nur Çelebi S, Esen ES, Toprak D, et al. Immunization rates of pneumococcal, influenza and tetanus vaccines and knowledge and attitudes of adult patients who receive inpatient treatment at hospital: Point prevalence study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2018;14(11):2649-53.
120. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2016;25(140):178-88.

121. Hung I, Zhang A, To K, Chan J, Zhu S, Zhang R, et al. Unexpectedly higher morbidity and mortality of hospitalized elderly patients associated with rhinovirus compared with influenza virus respiratory tract infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):259.
122. Fica A, Dabanch J, Andrade W, Bustos P, Carvajal I, Ceroni C, et al. Clinical relevance of rhinovirus infections among adult hospitalized patients. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(2):118-24.
123. Thomas RE. Is influenza-like illness a useful concept and an appropriate test of influenza vaccine effectiveness? *Vaccine*. 2014;32(19):2143-9.
124. Ebell MH, Radke T. Currently Reading Antibiotic Use for Viral Acute Respiratory Tract Infections Remains Common. *The American journal of managed care*. 2015.
125. Keske Ş, Ergönül Ö, Tutucu F, Karaaslan D, Palaoğlu E, Can F. The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2018;37(4):779-83.
126. Afzal Z, Minard CG, Stager CE, Victor LY, Musher DM. Clinical diagnosis, viral PCR, and antibiotic utilization in community-acquired pneumonia. *American journal of therapeutics*. 2016;23(3):e766-e72.
127. Bakaletz LO. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current opinion in microbiology*. 2017;35:30-5.
128. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2640.
129. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:1041.
130. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and other respiratory viruses*. 2017;11(5):372-93.
131. Newall AT, Scuffham PA. Influenza-related disease: the cost to the Australian healthcare system. *Vaccine*. 2008;26(52):6818-23.
132. Levy E. French economic evaluations of influenza and influenza vaccination. *Pharmacoeconomics*. 1996;9(3):62-6.
133. Simmerman JM, Lertiendumrong J, Dowell SF, Uyeki T, Olsen SJ, Chittaganpitch M, et al. The cost of influenza in Thailand. *Vaccine*. 2006;24(20):4417-26.

134. Lavergne MR, Barer M, Law MR, Wong ST, Peterson S, McGrail K. Examining regional variation in health care spending in British Columbia, Canada. *Health Policy*. 2016;120(7):739-48.
135. Panczak R, Luta X, Maessen M, Stuck AE, Berlin C, Schmidlin K, et al. Regional variation of cost of care in the last 12 months of life in Switzerland: small-area analysis using insurance claims data. *Medical care*. 2017;55(2):155.
136. Heijink R, Renaud T. Cost-of-Illness Studies: a five-country methodological comparison. *Questions d'économie de la Santé*. 2009;143:1-6.
137. Lee EC, Viboud C, Simonsen L, Khan F, Bansal S. Detecting signals of seasonal influenza severity through age dynamics. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):587.
138. Chan Y-K, Wong RY, Ip M, Lee NL, You JH. Short communication Economic outcomes of influenza in hospitalized elderly with and without ICU admission. *Antiviral therapy*. 2017;22:173-7.
139. Hekimoğlu CH, Emek M, Avcı E, Topal S, Demiröz M, Ergör G. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory Confirmed Influenza in 2014-2015 Season in Turkey: A Test-Negative Case Control Study. *Balkan medical journal*. 2018;35(1):77-83.
140. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(10):658-66.
141. Tessmer A, Welte T, Schmidt-Ott R, Eberle S, Barten G, Suttorp N, et al. Influenza vaccination is associated with reduced severity of community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2011;38(1):147-53.
142. Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza vaccination modifies disease severity among community-dwelling adults hospitalized with influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(8):1289-97.
143. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6812-22.
144. A Manual and a Supplement for Estimating Disease Burden Associated With Seasonal Influenza [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178801/9789241549301_eng.pdf?sequence=1].
145. Haas J, Braun S, Wutzler P. Burden of influenza in Germany: a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *The European Journal of Health Economics*. 2016;17(6):669-79.

146. Kim Y-W, Yoon S-J, Oh I-H. The economic burden of the 2009 pandemic H1N1 influenza in Korea. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2013;45(5):390-6.
147. Fan VY, Jamison DT, Summers LH. Pandemic risk: how large are the expected losses? *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(2):129.