



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI**

**BİR AY-BEŞ YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA SEPSİS VE
MENENJİT EPİDEMİYOLOJİSİ VE MALİYET
ANALİZİ**

**Dr. ÖZDEN TÜREL
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2009



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI**

**BİR AY-BEŞ YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA SEPSİS VE
MENENJİT EPİDEMİYOLOJİSİ VE MALİYET
ANALİZİ**

**Dr. ÖZDEN TÜREL
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. MUSTAFA BAKIR

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

Çocuk Enfeksiyon Eğitimim süresince kanıta dayalı çalışmayı öğrendiğim, sabırla ve hoşgörüyle tüm bilgi birikimini bizimle paylaşan ve tezimin planlanması ve hazırlanmasında yoğun emeği geçen Sayın Prof Dr. Mustafa Bakır' a;

Marmara Üniversitesi'ndeki eğitimim sırasındaki desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elif Dağlı olmak üzere tüm öğretim üyelerimize;

İhtisasım süresince kıymetli bilgiler edindiğim Doç. Dr. Ahmet Soysal'a ve değerli uzman arkadaşlarıma,

İlgili sağlık kuruluşlarında hasta bilgilerine erişmem konusunda yardımcı olan meslektaşlarıma,

Değerli görüş ve tecrübelerini benimle paylaşan Prof. Dr. Adnan Kısa'ya ve Dr. E. David G McIntosh' a

Desteklerini benden her zaman olduğu gibi ihtisasım süresince de esirgemeyen sevgili aileme

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Özden TÜREL

07/04/2009

ÖZET

Gelir düzeyi yüksek ve düşük olan ülkelerde yedi değerlikli konjuge pnömokok aşısının (KPA-7) maliyet ve yararlılığıyla ilgili çeşitli farmakoekonomik analizler yapılmış olmakla birlikte Türkiye gibi orta gelirli ülkelerde bu konuda yayınlanmış bir araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Türkiye’de pnömokok hastalık yükünün araştırılması ve matematiksel bir kohort model kullanılarak KPA-7’nin verimlilik analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Modelde kullanılan epidemiyolojik ve maliyet verilerinin çoğu İstanbul’da 12 hastanede sepsis, menenjit ve pnömoni tanısıyla tedavi gören 1 ay-5 yaş arasındaki hastalardan elde edilmiştir. Literatürde bildirilen aşı etkinliği verileri kullanılarak ülke genelinde KPA-7 uygulamasıyla önlenebilen pnömokok hastalık sayısı ve maliyet tasarrufu hesaplanmıştır. Ayrıca aşılama sonrası ortaya çıkacak dolaylı etkinin (*herd effect*) yararları gözden geçirilmiştir.

KPA-7’nin çocuklarda primer kohort şeklinde 4 dozda uygulanmasıyla kazanılan yaşam yılı başına maliyeti 3166 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır. İngiltere’deki Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (NICE) bu tür uygulamaların eşik değerini 60.000 Amerikan doları olarak belirtmektedir. Türkiye’de kişi başına düşen milli gelir İngiltere’nin yaklaşık onda biri olduğundan eşik değer 6000 Amerikan doları olarak kabul edilebilir. Aşılamanın yarattığı dolaylı etki de analize dahil edildiğinde kazanılan yaşam yılı başına maliyet %8’lik bir azalma göstererek 2914 Amerikan dolarına düşmektedir. Aşı maliyetinin %50 arttırıldığı ya da pnömonide aşı etkinliğinin %39 yerine %22 olduğu kabul edilerek yapılan duyarlılık analizi sonucunda ise, primer kohortta, kazanılan yaşam yılı başına maliyet sırasıyla 5100 ve 5400 Amerikan dolarına yükselmiş ancak verimlilik korunmuştur.

Bu araştırma, KPA-7’nin ulusal aşı takviminde yer almasının yüksek düzeyde verimli bir sağlık uygulaması olacağını ortaya koymaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, sepsis, menenjit, pnömoni, hastalık yükü, 7 değerlikli konjuge pnömokok aşısı, maliyet etkinlik analizi

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

While pharmacoeconomic analyses of the potential costs and benefits of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) have been performed in high- and low-income countries, they have not been published from middle-income countries. The aim of our study was to determine the disease burden of pneumococcal diseases and to perform cost effectiveness analysis of 7-valent PCV in Turkey using a cohort model.

Much of the epidemiological and cost data used in the model is extrapolated from a study of 12 Istanbul hospitals. By applying published vaccine efficacies the number of pneumococcal diseases prevented by vaccination and cost benefits as well as potential herd protection benefits were calculated.

The base case cost per life-year gained of 7-valent PCV in Turkey when applied in a 4-dose schedule is US\$3.166. The income per capita of Turkey is approximately one-tenth that of the UK. Using one-tenth of the UK NICE standard (US\$ 60.000), the implementation of a universal state-funded pediatric vaccination program using the 7-valent PCV in Turkey would be cost effective. In the sensitivity analysis, for the primary cohort, decreasing the pneumonia efficacy from 39% to 22% leaves the vaccine cost-effective as does increasing the cost of the vaccine by 50% (cost per life year gained US\$ 5400 and US\$ 5100, respectively). Applying herd protection to the model changes the cost per life-year gained to US\$2914, a change of only 8%.

7-valent PCV would be cost-effective if introduced nationally into the Turkish immunization schedule.

KEYWORDS, sepsis, meningitis, pneumonia, disease burden, PCV7 vaccine, cost effectiveness

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu
AOM : Akut otitis media
BOS : Beyin omurilik sıvısı
DALY : Sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları (Disability adjusted life years)
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EMA: Avrupa İlaç Kurumu (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
GAVI : Aşı ve bağışıklama için küresel işbirliği (Global Alliance for Vaccines and Immunisation)
GSMH: Gayrisafi milli hasıla
Hib : *H. influenzae* tip b
ICD : Uluslararası hastalık kodları (International statistical classification of diseases)
İPH : İnvazif pnömokok hastalıkları
KPA-7: 7 değerlikli konjüge pnömokok aşısı
MA : Maliyet analizi
MEA : Maliyet etkililik analizi
MYA : Maliyet yararlanım analizi
MKA : Maliyet kar analizi
NICE : Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (The National Institute for Health and Clinical Excellence)
PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu
QALY : Kaliteye ayarlanmış yaşam yılları (Quality adjusted life years)
TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu
UHY-ME: Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik
YLD : Sakatlıkla kaybedilen yaşam yılı (Years lost with disability)
YLL : Kaybedilen yaşam yılları (Years of life lost)

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

TABLÖLAR

- Tablo 1. Maliyet tipleri
- Tablo 2. Sonuç tipleri
- Tablo 3. Sık kullanılan ekonomik analizler
- Tablo 4. Artımlı maliyet-etkililik oranı
- Tablo 5. Verimlilik analizinde karar kuralları
- Tablo 6. Menenjitte maliyet çalışmaları
- Tablo 7. Türkiye’de 5 yaş altı çocuklarda sağlık ocağı ve hastane bazlı pnömoni teşhis ve tedavi maliyeti
- Tablo 8. ABD’de AOM’ye bağlı doğrudan ve dolaylı maliyetler
- Tablo 9. Türkiye’de sağlık ocağı ve hastane bazlı AOM tedavi maliyeti
- Tablo 10. Dünya genelinde aşı ile korunabilir hastalıklardan ölümler
- Tablo 11. Çeşitli ülkelerde invazif pnömokok hastalık yükü çalışmaları
- Tablo 12. Pnömokok hastalıklarında PZR’nin duyarlılık ve özgünlüğünü inceleyen çalışmalar
- Tablo 13. KPA-7’nin verimlilik çalışmaları (toplumsal bağışıklama hariç)
- Tablo 14. KPA-7’nin verimlilik çalışmaları (toplumsal bağışıklama dahil)
- Tablo 15. KPA-7’nin etkinliği
- Tablo 16. Modelde kullanılan parametreler
- Tablo 17. Menenjit, sepsis, ve pnömonili hastaların yatış merkezine göre dağılımı
- Tablo 18. Menenjit, sepsis, ve pnömonili hastaların sosyodemografik özellikleri
- Tablo 19. Menenjit, sepsis, ve pnömonili hastaların yatış süresi, mortalite ve maliyet bilgileri
- Tablo 20. Menenjitli hastaların sekel gelişimi açısından dağılımı
- Tablo 21. Beş yaş altı çocuklarda birim zaman diliminde pnömokok menenjiti, pnömokok septisemisi, pnömoni ve AOM atak sayıları (100.000 çocukta)
- Tablo 22. KPA-7’nin etkinliği ve Türkiye serotip kapsamı
- Tablo 22. Tedavi maliyetlerinin özeti
- Tablo 23. KPA-7’nin verimlilik analizi sonuçları
- Tablo 24. KPA-7’nin ulusal aşı programı kapsamında uygulanması durumunda maliyeti
- Tablo 25. Duyarlılık analizi – kazanılan yaşam yılı başına maliyet

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Farmakoekonomide analitik yöntemin seçimi
- Şekil 2. Farklı bakış açılarının şekilsel gösterimi
- Şekil 3. Verimlilik analizinde aşamalar
- Şekil 4. Klinik müdahaleler için metodoloji
- Şekil 5. Bir aşının ülke genelinde uygulanmasına karar verirken değerlendirilmesi gerekli konular
- Şekil 6. Çocuklarda *S. pneumoniae* 'ya bağlı hastalık yükü
- Şekil 7. Beş yaş altı çocuklarda İPH'ye neden olan pnömokok serotipleri
- Şekil 8. Türkiye'de 2 yaş altı çocuklarda invazif pnömokok izolatlarının serotip dağılımı
- Şekil 9. Çocuklarda bakteriyel menenjitte bağlı gelişen sekeller
- Şekil 10. ABD'de 1998-2003 yılları kıyaslandığında KPA-7 serotipleriyle meydana gelen İPH insidansında azalmanın gösterilmesi
- Şekil 11. Avrupa Birliği ülkelerinde AOM insidansı
- Şekil 12. KPA-7'nin verimlilik analizinde aşı maliyeti ile kazanılan yaşam yılı başına maliyetin ilişkisi

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar ve Şekiller	v-vi
1. Giriş ve Amaç	1-2
2. Genel Bilgiler	3-28
2.1. Sağlık ekonomisi	3
2.1.1. Temel Bilgiler	3
2.1.2. Sağlık ekonomisinde kavramlar	3-6
2.1.3. Farmakoekonomik çalışmada ana elemanlar	6-10
2.1.4. Sık kullanılan ekonomik analizler	10-19
2.1.5. Sağlık hizmetlerinin finansmanı	19
2.2. Dünyada aşı takvimi konusunda dikkate alınan hususlar	20-24
2.3. Sepsis, menenjit, pnömoni ve AOM'de maliyet çalışmaları.....	25-28
2.3.1. Sepsiste maliyet	25
2.3.2. Menenjitte maliyet	25
2.3.3. Pnömonide maliyet	26
2.3.4. Orta kulak iltihabında maliyet	27-28
2.4. Çocukluk çağı bakteriyel infeksiyonları arasında pnömokokların yeri.....	29-35
2.4.1. İnvazif pnömokok hastalıkları.....	30-34
2.4.2. Pnömoni	34-35
2.4.3. Orta kulak iltihabı.....	35
2.5. Pnömokok infeksiyonlarından korunma.....	36-38
2.6. Pnömokok infeksiyonlarında maliyet ve KPA-7'nin verimliliğini.....	38-41
araştıran farmakoekonomik çalışmalar.....	
3. Gereç ve Yöntemler.....	42-47
3.1. Araştırma evreni ve örneklem.....	42
3.1.1. Hastaların seçimi	42-43

3.1.2. Menenjitli hastaların takibi.....	44
3.1.3. Verilerin toplanması.....	44
3.2. Araştırma Yöntemi.....	44
3.2.1. Hastalık yükü verileri.....	45
3.2.2. Aşının etkinliği.....	46
3.2.3. Serotip kapsamı.....	47
3.2.4. Maliyetler.....	48
3.3. Verilerin değerlendirilmesi.....	48-50
3.4. Araştırmanın etik boyutu.....	50
4. Bulgular	51-58
5. Tartışma.....	59-65
6. Sonuçlar.....	66
7. Kaynaklar.....	67-82
8. Ekler.....	83-98
Ek1. Hasta bilgi formu	83-84
Ek 2. Modelde kullanılan verilerin hesaplaması.....	85-98

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık programlarının planlanmasında en yüksek önceliği, sık görülen ve ciddi hastalıklar ile, koruyucu önlemlerin alınabildiği veya kontrol edilebilir hastalıklar almalarıdır (1). Bir toplumda çeşitli sağlık sorunları açısından risk gruplarının belirlenmesi ve hizmette önceliklerin saptanması için epidemiyolojik verilere ihtiyaç vardır. Kullanılabilir kaynakların finanse edebileceğinden daha fazla sağlık hizmetinin talep edildiği günümüzde sağlık programları arası karşılaştırmalar ve yeni politikaların kabul edilmesinde uygun bilgi sağlama ihtiyacı artmaktadır (2). Son yıllarda, sağlık teknolojilerinin hızlı gelişimi sonucu, çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan araçlar ve ilaçlar için yapılan harcamalar hızla artmakta iken sağlığa ayrılan kaynaklar sınırlı kalmıştır (3). Gelişmiş ülkelerde bile sağlık kaynakları artan ihtiyaca kıyasla kısıtlı olduğundan hastalıkların ekonomik boyutu daha da önem kazanmaktadır (4, 5). Sağlık harcamalarının hızla büyümesi tedavi yöntemlerinin ve sağlık ürünlerinin ekonomik değerlendirilmelerinin yapılmasını gerekli kılmıştır (6,7). Gelişmiş ülkelerde farmakoekonomik analizlere oldukça önem verildiği ve her geçen gün artan bir ivmeyle yaygınlaşmaya başladığı gözlenmesine rağmen ülkemizde bu tip analizler yok denecek kadar azdır.

Türkiye yüksek doğurganlık ve büyüme oranları nedeniyle genç bir nüfusa sahiptir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında yapılan Ulusal Hastalık Yükü (UHY) çalışmasında 5 yaş altı çocuklarda mortalite ve morbidite sebepleri arasında infeksiyonların önemli yer tuttuğu saptanmıştır (8). Pnömonokok infeksiyonları; sepsis, menenjit ve bakteriyemik pnömoni gibi invazif hastalıklar yanında non bakteriyemik pnömoni ve orta kulak iltihabına (AOM) yol açarak sağlık sisteminde önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadırlar (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl 1.6 milyon kişinin pnömonokok hastalıkları nedeniyle hayatını kaybettiğini ve bu ölümlerin 0.7-1 milyonunu, çoğu gelişmekte olan ülkelerde yaşayan, 5 yaş altı çocukların oluşturduğunu belirtmektedir (10). Antibiyotiklere karşı giderek artan direnç gelişimi hastalığın kontrolünde aşıların önemini daha da arttırmaktadır. KPA-7' nin verimliliğini araştıran farmakoekonomik çalışmalar daha çok İngiltere (9), Almanya (11) ve İrlanda (12) gibi batı ülkelerinde yapılmıştır. *Global Alliance for Vaccines*

and Immunisation (GAVI) tarafından dünyanın en fakir 70 ülkesine bu aşının temini için de farmakoekonomik bir modelden yararlanılmıştır (13).

Ülkemizde geçmiş senelerde invazif pnömokok hastalıklarının (İPH) bildirimi etkin bir şekilde yapılmadığından epidemiyolojisi, morbidite ve mortalitesi hakkında bilgiler yetersizdir. Sağlık otoriteleri tarafından kabul edilen hastalıklara ait ön tanıların belirtildiği Uluslararası Hastalık Kodlaması (ICD 10) verileri sağlıklı bir şekilde kaydedilmediği için gerçeği yansıtmamaktadır. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda en iyi profilaktik yol olan aşılanmanın verimliliği ile ilgili veriler mevcut olmadığından kapsamlı bir hastalık yükü araştırmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalık yükü hesaplamalarında, her ne kadar tüm ülkeyi örnekleyen incelemeler daha uygun olsa da, bu yöntemin uygulama gücü bizi, İstanbul gibi bir megapolde hastalık yükü çalışması yaparak bunu tüm ülkeye uyarlama çabasına itmiştir. Bu çalışmada KPA-7'nin Türkiye'de kullanımı ile önlenebilecek olan invazif ve non-invazif pnömokok hastalıklarının maliyet analizinin yapılması hedeflenmiştir. Bu amaçla İstanbul'da önemli referans merkezleri olan hastanelerde 2005 yılı içerisinde 1 ay-5 yaş aralığında görülen menenjit, sepsis ve pnömoni olguları incelenerek bu hastalıkların sıklığı, mortalitesi, menenjite bağlı komplikasyon oranı ve bu hastalıklara bağlı ortaya çıkan yıllık doğrudan tıbbi maliyet belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan diğer araştırmalarda elde edilen verilerin eksik kaldığı yerlerde kendi hastalık yükü ve maliyet araştırmamızın verileri kullanılarak farmakoekonomik analiz yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sağlık Ekonomisi

2.1.1. Temel bilgiler

Sağlık ekonomisi, sağlık hizmetinde kullanılan kaynakların belirli dönemlerdeki miktarını, organizasyonunu, finansmanını, sağlık alanında kullanılmak üzere paylaştırılan kaynakların etkililiğini ve verimliliğini, bireysel ya da ulusal düzeydeki koruyucu, tedavi ve rehabilite edici sağlık hizmetlerinin etkisini inceler (14). Bir toplumda tıbbi müdahalelerin sağlığa olan etkisinin incelenmesi MÖ. 2000 yıllarına dek uzanmaktadır. Hammurabi yasalarında hekimlik yapan kişiye yapılacak ödemeleri ya da yanlış uygulama karşısında hekimden alınacak tazminat miktarını düzenleyici maddeler bulunmaktaydı (15). Ancak, sağlık ekonomisi temel gelişimini 1950'lerden sonra kaydetmiştir. Tedavi yöntemleri gelişiminde ilk başlarda etkinlik gözetilirken, izleyen yıllarda yan etkileri sorgulanmıştır. Hasta ve hekim dışında sağlık harcamalarını ödeyen devlet ya da özel sektöre ait kişiler ortaya çıkmıştır. Bu gelişme tıbbi pratikte tanı ve tedavi etkinliğinin yanı sıra maliyet kavramını da gündeme getirmiştir (2-8).

2.1.2. Sağlık ekonomisinde kavramlar

Sağlık alanında ihtiyaçlara göre önceliklerin saptanması, hizmet etkisinin ölçülmesi, hizmet maliyetlerinin kontrolü, hizmetlerin planlanması ve değerlendirilmesi için sağlık hizmetlerinin somut değerlendirmelere konu olması gerekir. Bu amaçla bir dizi analitik teknik kullanılmaktadır. Böylece daha etkili ve verimli kaynak kullanabilmek için sağlıkla ilgili herhangi bir müdahalede kullanılan girdiler (maliyetler) ile bu müdahalenin çıktıları (sonuç, etki, kazanç, fayda) arasında bir kıyaslama yapılmaktadır (4,6). Maliyet, belirli bir sağlık hizmeti veya belirli bir hizmetler kümesini içerecek şekilde, bir şeyi üretmek için kullanılan kaynakların değeri olarak tanımlanır.

Maliyetler; A. Doğrudan maliyetler, B) Dolaylı maliyetler ve C) Soyut maliyetler olmak üzere üç kategoride sınıflandırılabilir (Tablo 1).

A) Doğrudan maliyetler:

Doğrudan maliyetler, ekonomik analizin konusu olan müdahale veya alternatiflerin uygulanması için hasta, kurum, kamu veya özel geri ödeme sistemi tarafından ödenmesi gereken, ilaç harcamaları, doktor muayene ücretleri, laboratuvar testleri, teşhis işlemleri, istenmeyen etkilerin tedavi maliyetleri ve hastalığın tedavisi için hastanın, doktora veya hastaneye ulaşabilmek için cebinden yaptığı ödemeler ve buna benzer işlemler için harcanan kaynakları ifade etmektedir. Kendi içinde tıbbi ve tıbbi olmayan maliyetler olmak üzere iki alt kategoride sınıflandırılabilir.

B) Dolaylı maliyetler:

Hastanın ve bakımını üstlenen yakınının bu durum nedeni ile kendi işinde yaşadığı zaman kaybı dolaylı maliyet olarak hesaplanır. Hesaplanması her zaman kolay değildir. Örneğin, hastanın verimliliğinin azalması, hastanın erken ölümü nedeniyle kazanılan paranın azalması, hastanın iyileşmesine paralel olarak daha uzun yaşaması sonucu ortaya çıkacak gelecekteki maliyetler dolaylı maliyetlerdir.

C) Soyut maliyetler:

Hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan stres, ağrı gibi psikolojik faktörler, yaşam kalitesi ve tedavinin yan etkileri için harcanan kaynakların ölçüsüdür. Hesaplanması en güç maliyetler bunlardır. Standardize etmek olanaklı değildir. Verimlilik analizinde soyut maliyetler, “Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı (Quality-Adjusted Life Years-QALYs)” gibi bir birim kullanılarak analize dahil edilebilir.

Tablo 1. Maliyet tipleri (6)

Maliyet kategorisi	Örnek
Doğrudan tıbbi maliyetler	Laboratuvar testleri İlaçlar Hastanede yatma giderleri
Doğrudan tıbbi olmayan maliyetler	Nakil giderleri Hastane giderleri (elektrik, su vb.) Personel giderleri
Dolaylı maliyetler	İşgücü kaybı Üretkenlikte azalma Sağlık durumunda değişme Yaşam kalitesi kaybı
Soyut maliyetler	Ağrı İzdırap

Bir sağlık sorununa yönelik uygulanan tedavi yönteminin sonuçları klinik, insancıl ve ekonomik sonuçlar olmak üzere üç farklı kategoride sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.) Ekonomik sonuçlar tedavi yöntem/stratejisinin hastaya, sağlık kuruluşuna, sosyal güvenlik kuruluşlarına ve topluma getireceği mali yükü ifade etmektedir. Klinik sonuçlar tedavi yöntem/stratejisinin bireyin sağlık durumunda (örneğin: ölüm, sakatlık, morbidite vb.) meydana getirdiği kazanımlar olarak ifade edilebilir. İnsancıl sonuçlar tedavi yönteminin kazanımlarının hastanın fonksiyonel durumunda ve yaşam kalitesinde (memnuniyet, genel sağlık, fiziksel fonksiyonları, sosyal fonksiyonlar vb.) meydana getirdiği değişimlerdir (16, 17)

Tablo 2. Sonuç tipleri (16, 17)

Sonuç Kategorisi	Örnekler
Ekonomik sonuç	Maliyet (TL, dolar, vb.)
Klinik sonuç	Mortalite Nüks sayısı Hastalığın göstergesi
İnsancıl sonuç	Yaşam kalitesi Hasta memnuniyeti Hasta tercihleri

2.1.3. Farmakoekonomik çalışmada ana elemanlar

Yapılacak olan herhangi bir farmakoekonomik analizde bulunması gereken ana elemanlar aşağıda sıralanmıştır (16-19):

1) Analiz yönteminin tanımlanması:

Çalışmada hangi farmakoekonomik metodolojik yöntemin kullanıldığının açıklanması gereklidir. Seçilecek farmakoekonomik yöntemin çalışılacak konuya uygun olması gereklidir. Farmakoekonomide alternatif tedavilerin karşılaştırılması söz konusu olduğunda analitik yöntemin seçimi konusunda temel kurallar Şekil 1’de özetlenmiştir

2) Bakış açısının (perspective) belirlenmesi:

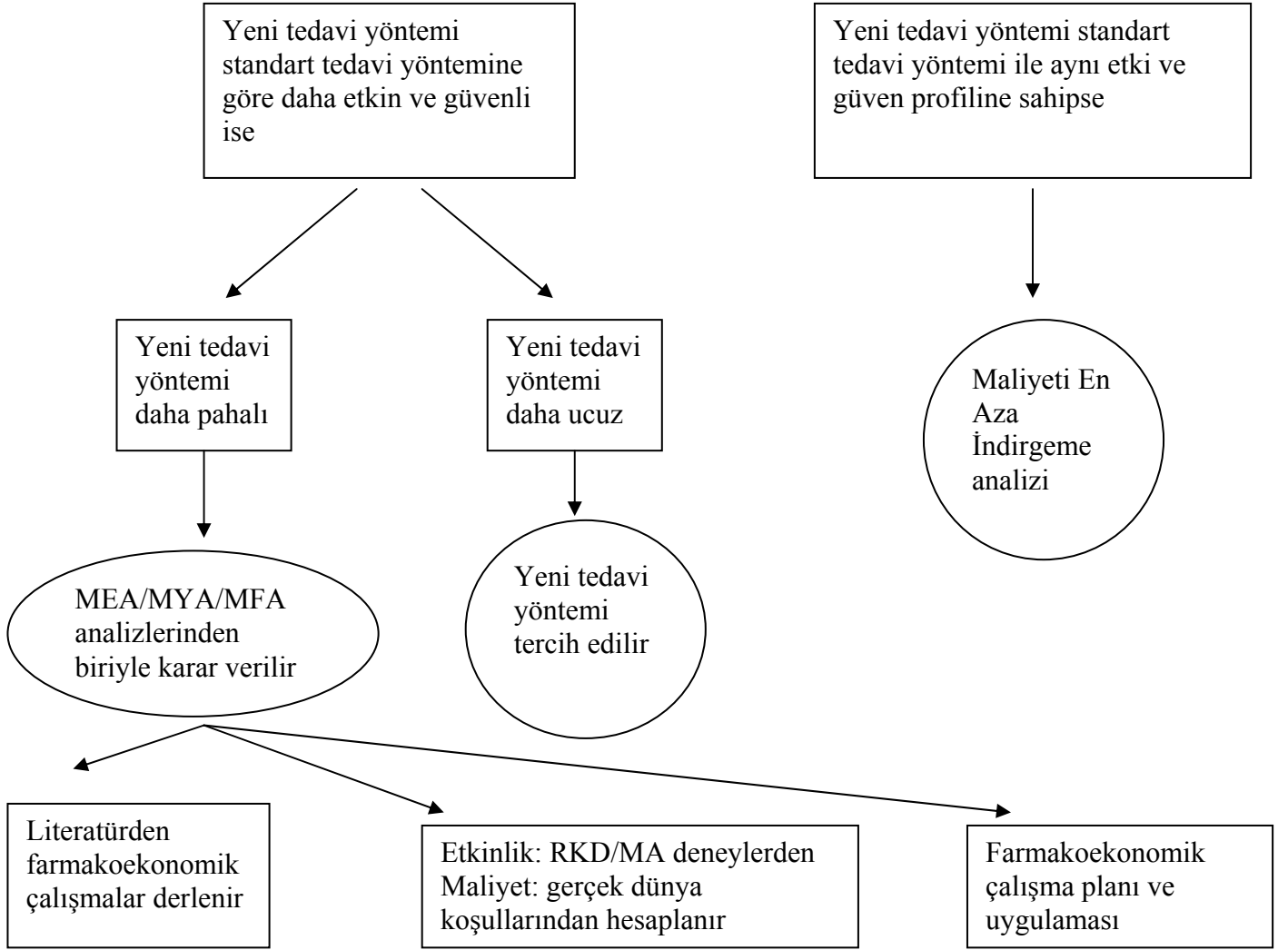
En yaygın kullanılan bakış açıları toplum, hasta, sağlık uzmanları, kurum, sigortacılar, ilaç endüstrisi ve işverenler olarak sayılabilir. Toplumsal bakış açısı (maliyet ve sonuçların tüm bakış açılarını kapsadığından) konuyu en fazla içine alan bakış açısıdır ve bu bakış açısı seçilmelidir (Şekil 2).

3) Maliyet ve sonuçların ölçülmesi:

İncelenen çalışma konusuyla ilgili olan tüm maliyetler değerlendirmede yer almalıdır. Alternatif iki tedavi yöntemi söz konusuysa bu yöntemlerin maliyetleri farklı olabilir (yan etkilerin maliyeti, hastane maliyeti v.b.).

4) Tedavi yönteminin seçimi:

Sağlık sorununa yönelik klinik uygulamalarda uygulanabilir en iyi tedavi yöntemi seçilmelidir.



Sekil 1. Farmakoekonomide analitik yöntemin seçimi (*MEA: maliyet etkililik analizi, MYA: Maliyet Yararlanım Analizi, MFA: Maliyet Fayda Analizi, RKD: Randomize Klinik Deney, MA: Meta Analiz*)(19).



Şekil 2. Farklı bakış açılarının şekilsel gösterimi (18,19).

5) İndirgeme (discounting) oranının seçimi:

Maliyet ve sonuçlar farklı zamanlar içinde doğru uygulanırlarsa karar vericiler aynı zaman çizgisi üzerinde karşılaştırma yapabilirler. Maliyet ve sonuçların indirgenmesi şimdiki değerlerin geleceğe uyarlanması işlemidir. Verimlilikte önerilen indirgeme oranı %3'dür (17). Kaybedilen yaşam yıllarının şu anki net değerini tahmin etmek için gelecekte kaybedilen yaşam yıllarına %3' lük bir zaman indirimi uygulanması önerilir. Bu indirim oranı ile 10 yıllık bir zaman diliminde kazanılan bir sağlıklı yaşam yılı şu anda kazanılan bir yıldan %24 daha az değerlidir. Zamansal seçim ekonomi biliminde sıklıkla kullanılan bir kavramdır. Örneğin enflasyonun %0 olduğu ideal bir ortamda, bireyler tamamen güvenilir bir kaynağın sunduğu 1 milyon liraya gelecek yıldan çok şu an sahip olmayı tercih ederler. Ancak bu para yerine, gelecek yıl 1 milyon 100 bin lira söz verilirse kimileri bir yıl beklemeyi tercih edebilir. Şu anda yapılacak her harcamanın bir fırsat maliyeti vardır. Bu nedenle harcamalar (ya da yatırımlar) mutlak maliyetinin yanında fırsat maliyeti ile de değerlendirilmelidir (18, 19). Bu kavramdan yola çıkarak, günümüzde projelerin ekonomik değerlendirmeleri yapılırken gelecekteki kazanımların iskonto edilmesi standart bir uygulamadır. Sağlık sektörü dışındaki maliyet-kar analizlerinde, gelecekteki tüm maliyet ve karlar, belirlenen oranlarda iskonto edilerek projenin çıktılarının günümüzdeki net değeri hesaplanır. Dolayısıyla gelecek yararlar da iskonto ekonomik analizlerde standart uygulamadır.

Örnek olarak:

- 1000 YTL borç aldığınızı ve 3 yılda 400 YTL'lik dilimler halinde geri ödeyeceğinizi varsayalım. İndirgeme oranı %10 olsun.
- İlk 400 YTL'nin bugünkü değeri $400/1.1 = 363.64$ YTL'dir.
- İkinci 400 YTL'nin bugünkü değeri $400/((1.1)(1.1)) = 330.58$ YTL'dir.
- Üçüncü 400 YTL'nin bugünkü değeri $400/((1.1)(1.1)(1.1)) = 300.53$ YTL'dir
- Geri ödenecek paranın bugünkü değeri ise $363.64 + 330.58 + 300.53 = 994.74$ YTL'dir
- Sonuç: 1000 YTL'yi bugün borç alırsanız 5.26 YTL kazançlı çıkılacaktır

6) Duyarlılık (sensitivity) analizi:

Bir sağlık programının ekonomik değerlendirmesi kapsamlı ve iyi yapılsa bile maliyet ve sonuç verileri çeşitli derecelerde belirsizlik ve potansiyel onyargılar ortaya çıkarabilir. Faklı kaynaklardan (klinik deneyler, deneyimler, gözlemsel çalışmalar vb.) ok sayıda bilginin biraraya getirildiği ve bilginin kesinlik düzeyinin kısıtlı olduğu farmakoeekonomik analizlerde alternatif tedavi yöntemlerinin verimliliği hakkında bazı kuşkular oluşur (17-19). Bu nedenle incelenen sorunun ana elemanlarına ilişkin kısıtlı bilgi verilerek yapılan tahminlere her zaman güvenilmez. Bu kuşkuyu gidermek için standart yöntem olarak duyarlılık analizi uygulanmaktadır. Duyarlılık analizinde verimlilik oranı hesaplanırken bazı kritik parametreler değiştirilir ve oran bu değerlere göre yeniden hasaplanır. Elde edilen yeni oran bir parametredeki değişimin sonuçlara yansımısını ve duyarlılığı ne ölçüde değiştirdiğini gösterir.

2.1.4. Sık kullanılan ekonomik analizler:

Ekonomik değerlendirme, alternatif faaliyetlerin maliyet ve sonuçları açısından karşılaştırmalı olarak analizidir (6, 20, 21). Kullanılan yöntemlere göre 5 temel başlık altında ele alınabilir (Tablo 3).

- 1- Maliyet analizi (cost analysis)
- 2- Maliyeti en aza indirmeye analizi (cost minimisation analysis)
- 3- Maliyet fayda analizi (cost benefit analysis)
- 4- Maliyet etkililik analizi (cost effectiveness analysis)
- 5- Maliyet yararlanım analizi (cost utility analysis)

Maliyet Analizi (MA):

Belirli bir hastalığın tanımlanmış bir toplum üzerinde toplam maliyetinin tahmin edilmesi ve tanımlanmasına yönelik farmakoeekonomik değerlendirme tipidir. MA alternatif tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan bir yöntem değildir.

Tablo 3. Sık kullanılan ekonomik analizler

Analiz	Maliyet Ölçümü	Sonuçların Tanımlanması	Örnek	Sonuçların Ölçümü
Maliyet Minimizasyon Analizi Sonuçlarının aynı olduğu bilinen/varsayılan iki sağlık programının karşılaştırılmasında başvurulabilir. Maliyeti daha düşük olan programın verimliliği daha yüksektir.	Maddi (Parasal)	Tüm konularda aynı	Post-op hastanede kalma süreleri	Yok
Maliyet Etkililik Analizi Sağlık programlarının maliyeti ile önceden belirlenen bir amaca ulaşmada etkililikler karşılaştırılır. Kazanılan yaşam süresi - life-years gained gibi sağlık sonucu tüm seçeneklerde aynıdır. Programların bu sonucu sağlamada başarısı ve maliyetleri farklı olabilir. Programlar karşılaştırılırken, kazanılan yıl başına düşen birim maliyetler hesaplanır.		Seçeneklerin hepsinde bir etki veya ortak sonuç, fakat bu sonucu sağlamada dereceleri farklı	Aşılama ile önlenilen çocuk ölümleri	Doğal birimler (örneğin kazanılan yaşam süresi, sakatlıktan korunan gün sayısı, eklem hasarının önlenmesi gibi)
Maliyet fayda/kazanç analizi Elde edilen sağlık sonuçlarının farklı olduğu uygulamalarda başvurulabilen kazanılan yaşam süresi, önlenen komplikasyonlar gibi sıklıkla parasal tek bir birime dönüştürülerek ortak duruma getirilir ve maliyetleri karşılaştırılır. Daha çok sağlık programlarında önceliklerin belirlenmesi için kullanılır.		Tek veya birden fazla etkinin ortak olması gerekmez. Ortak etkilere, seçenekler aracılığıyla farklı derecelerde ulaşılabilir.	Acil Servisi genişletmek ile yeni bir doktoru işe almak gibi	Parasal. Kazanç ölçümünde kazanç sağlayan kişilere “bu kazancı elde etmek için kaç lira ödersiniz ? ” sorusuyla kazancın değeri sorulur. (Ödeme gönüllülüğü-willingness to pay) İnsan kaynakları yaklaşımı (human capital) ile de kazançtan yararlanacak kişilerin parasal değerleri de ortaya konabilir.
Maliyet Yararlanım Analizi Yararlanım, bir sağlık durumunun seviyesi veya sağlık durumunun seviyesinin yükseltilmesinin değeridir. Kişilerin veya toplumun tercihleri ile ölçülür.			Sağlık durumundan iki kişinin etkilenimi ve tedaviden fayda düzeyleri veya uygulanan tedaviyle yaşam kalitelerindeki artış düzeyi	Sağlıklı gün sayısı QALYler, Sakatlıkla geçirilen gün sayısı DALYler

Maliyeti En Aza İndirgeme Analizi (MEAİA):

Karşılaştırma yapılacak müdahalelerin sonuçlarının eşit olması durumunda yapılabilir. Sonuçlar aynı olduğu için sadece maliyetlere bakılır ve en düşük maliyetli müdahale tercih edilir.

Maliyet fayda analizi (MFA):

Alternatif sağlık programlarının hem maliyetlerini hem de sonuçlarını parasal olarak değerlendirir. Sağlık alanına uygulanan şekli ile MFA’da bir sağlık programının ya da bir hastalığın toplam maliyeti belirlenir. Bu hastalığın ortadan kaldırılması ya da önlenmesinden kaynaklanan yararların bir ölçütü olarak kullanılır ve ulaşılmak istenilen amacın gerçekleştirilmeye değer olup olmadığı araştırılır. Burada temel amaç kazançların maliyetlere göre ağırlıklandırılmasıdır. Eğer kazanç maliyetten fazla ise bu amaç gerçekleştirilmeye değerdir. Bu tür kıyaslamayı yapabilmek için her iki elemanın da parasal olarak tanımlanması gereklidir. Terapötik sonuçlara ve daha da önemlisi bir yaşama, parasal birimlerle değer biçilmesinin etik bulunmaması ve verilere ulaşmanın zor olması nedeniyle farmakoekonomik literatürde yer alan MFA sayısı oldukça azdır.

Maliyet Etkililik Analizi (verimlilik analizi):

Belirli bir amacı gerçekleştirmenin alternatif yollarının kazançlarını (etkililik) ve kaynak girdi gereksinimlerini (maliyet) değerlendirmeyi içerir. Elde edilen faydaların parasal değerlendirmesinin yapılamadığı sektörlerde yaygın olarak kullanılır. Maliyet unsurlarının parasal olarak ifade edilmesine karşılık, sonuçların fiziksel birimlerle ölçüldüğü bir ekonomik değerlendirme yöntemidir.

Bu analiz yöntemi, “bir hastalığı önlemek ve/veya iyileştirmek için, kullanılan alternatif ilaç ve/veya tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla, birinin diğer(ler)ine göre sağladığı ilave yarara karşılık, yine aynı alternatifin diğerlerine göre fazladan para harcanmasına değip değmeyeceği” sorusuna cevap aramaktadır. Faydalar belirli bir sağlık hedefi olarak örneğin bir hastanın kanser tedavisinden sonra beş yıl daha yaşaması (kazanılan yaşam yılı sayısı), konjuge pnömokok aşısı ile önlenen çocuk ölümleri gibi doğal birimler cinsinden ölçülür.

Bir sağlık programı veya hizmet sunum birimi, belirli bir kaynak kümesinin kullanımından daha yararlı etki sağladığında daha verimlidir.

Bu yaklaşım sayesinde sağlık müdahaleleri verimlilik oranlarına göre sıralanabilmekte ve en verimli programlar hükümet tarafından mali destek sağlanacak sağlık öncelikleri olarak seçilmektedir. Verimlilik analizinde kullanılan bazı etkililik değerlendirme ölçütleri şunlardır:

1) Kazanılan Yaşam Yılları (Life Years Gained)

Kazanılan yaşam yılları herhangi bir tedavi/müdahale ile ek olarak kazanılan yaşam beklentisini ifade etmektedir (ay/yıl). Örneğin: A aşısının kullanımı ile yenidoğan 1000 bebeğin ölümü engellenmiş olsun. Bu ülkede doğuştan beklenen yaşam süresinin 75 yıl olduğunu varsayalım. A aşısının uygulanması ile kazanılan yaşam yılları $75 \times 1000 = 75.000$ yıl olarak hesaplanacaktır.

2) Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları (DALY)

Sağlıklı yaşam yılı kaybı olarak da adlandırılabilen DALY, herhangi bir hastalık nedeni ile erken ölümlerden dolayı kaybedilen yaşam yılları (YLL) ile sakat olarak geçirilen yılların (YLD) toplamıdır (22,23).

Örnek 1:

100.000 çocuk A hastalığı nedeni ile 1 hafta normal fonksiyonlarını yerine getirememektedir. A hastalığının sakatlık ağırlığı 0.3'tür. Bu çocukların %2'si 1 yaşında ölmektedir.

- $$\begin{aligned} DALY &= YLL + YLD \\ &= (2000 \times 80) + (100.000 \times 7/365 \times 0.3) \\ &= 160.000 + 575 \\ &= 160.600 \end{aligned}$$

Örnek 2:

- 100.000 yetişkin B hastalığı nedeni ile normal fonksiyonlarını yerine getirememektedir. B hastalığının sakatlık ağırlığı 0.6 dır. Yetişkinlerin %20'si 80 yaşında ölmektedir.

- $$\begin{aligned} DALY &= YLL + YLD \\ &= (20.000 \times 2) + (100.000 \times 2 \times 0.6) \\ &= 40.000 + 120.000 \\ &= 160.000 \end{aligned}$$

DSÖ, kendi verimlilik analizlerinde DALY kullanmaktadır. Ancak hastalık yükü araştırmalarının en güç bileşeni YLD tahminidir. Çünkü veri kaynakları tek değildir, her hastalığın ve sekelinin epidemiyolojisinin anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio):

Artımlı maliyet-etkililik oranı, bir müdahale ile bu müdahaleye alternatif olabilecek başka bir müdahale karşılaştırılırken, sağladıkları faydaların ve maliyetlerinin oranıdır.

Örnek: Kronik bir hastalığın tedavisi için uygulanan, farklı iki ilaç tedavisi yönteminin (A ve B tedavi yöntemleri) karşılaştırıldığını düşünelim. A tedavi yönteminin, bugün standart bir tedavi şekli olduğunu ve bu programın, yıllık ortalama direkt maliyetinin 50.000 YTL olduğunu varsayalım. B tedavi yönteminin de bu hastalık için yeni bir ilaç tedavi yöntemi olduğunu ve bu tedavi yöntemi için, yıllık ortalama direkt maliyetin 65.000 YTL olduğunu varsayalım. Ayrıca, yapılan kontrollü klinik çalışmaların sonuçları, A tedavi yönteminin, bu grup hastalar için ortalama yaşam beklentisini 4.5 yıl artırdığını, B tedavi yönteminin ise, 5.5 yıl artırdığını göstermiş olsun (Tablo 4).

Tablo 4. Artımlı maliyet-etkililik oranı

Tedavi Yöntemi	Tedavi Maliyetleri (YTL)	Etkililik
A	50.000	4.5 yıl
B	65.000	5.5 yıl

Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı

$$= (\text{Maliyet B} - \text{Maliyet A}) / (\text{Etki B} - \text{Etki A})$$

$$= (65.000 - 50.000) / (5.5 - 4.5)$$

Yeni yöntemin artımlı maliyet etkililiği kazanılan yaşam yılı başına 15.000 YTL olarak hesaplanmaktadır.

Verimlilik analizinde müdahalelerin sağlık etkilerinin tahmini, bu müdahalelerin ekonomik maliyetine bölünmektedir (24,25). Verimlilik analizi aşamaları Şekil 3’de gösterilmiştir.

Verimlilik analizi aşağıdaki beş adımı içermektedir:

Aşama 1: Analiz edilecek programın odak, süreçler ve sınırlar açısından belirlenmesi

Yüksek risk altındaki bireylere yönelik hedef belirleme gibi, program tanımında yer alan oldukça küçük farklar, maliyetler ve etkiler üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilirler. Bu nedenlerden ötürü, programın net bir tanımının yapılması büyük önem taşımaktadır.

Aşama 2: Hiçbir şey yapmama (status quo) maliyeti ile karşılaştırıldığında önerilen program altındaki hastalığın önlenmesi ve tedavisi için gerekli olan parasal maliyetin hesaplanması

Genellikle, maliyetler sosyal bir bakış açısından yola çıkılarak hesaplanmaktadır. Maliyetleri katılımcı başına hesaplamak daha uygun olmaktadır.

Aşama 3: Sağlık etkileri veya faydalarının hesaplanması

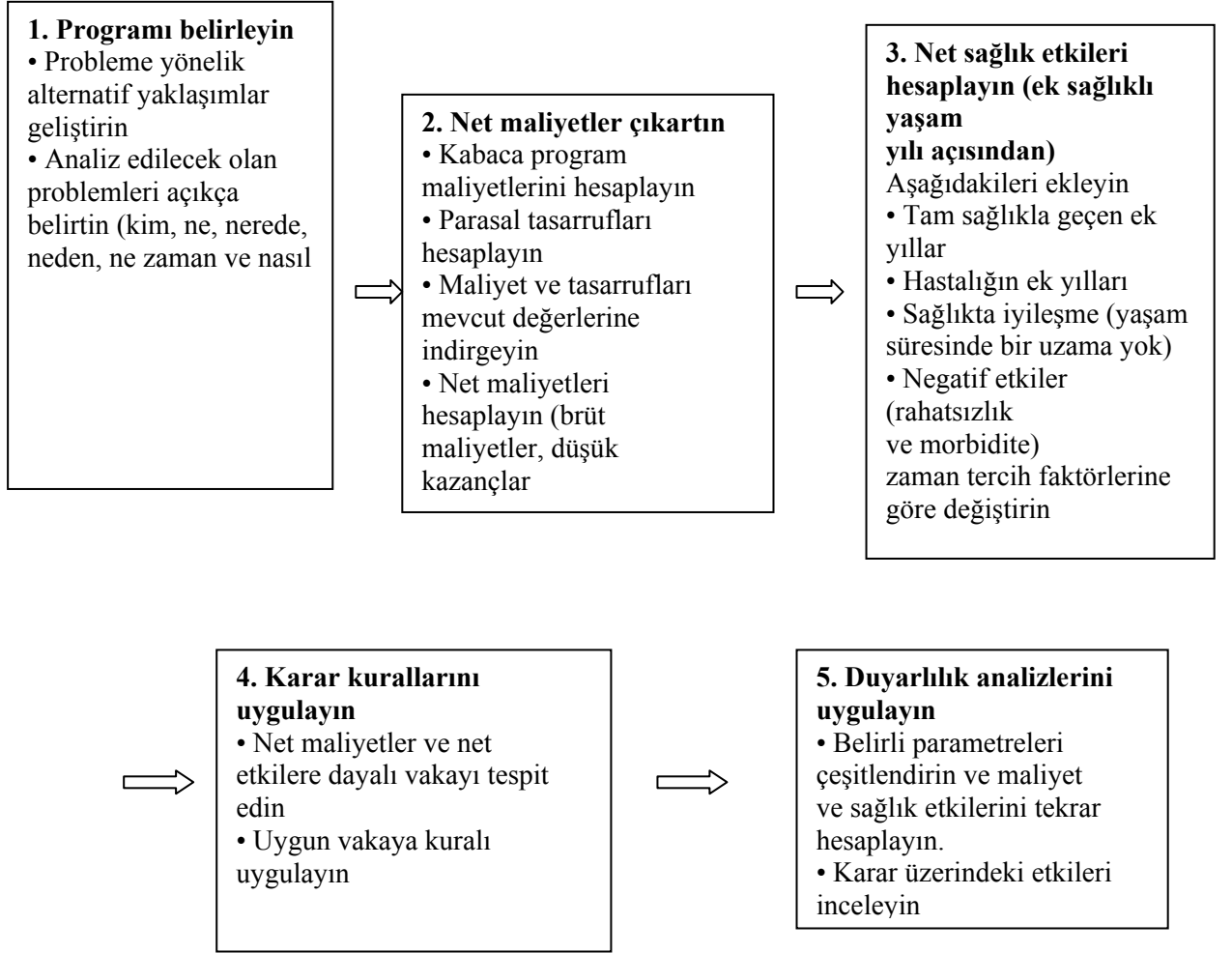
MFA’da faydaların parasal açıdan ifade edilmesi gerekmektedir, ancak MEA faydaların orantılı ölçümünün kullanılmasına olanak tanımaktadır. Kurtarılan yaşamlar, önlenilen komplikasyonlar veya önlenilen hastalık vakaları, olası fayda birimlerine ya da etkililiğe örnek teşkil etmektedir. Klinik müdahaleler için uygulanan metodoloji Şekil 4’ te gösterilmiştir (26).

Aşama 4: Net maliyetler ve net sağlık etkilerine dayanan bir karar kuralının uygulanması

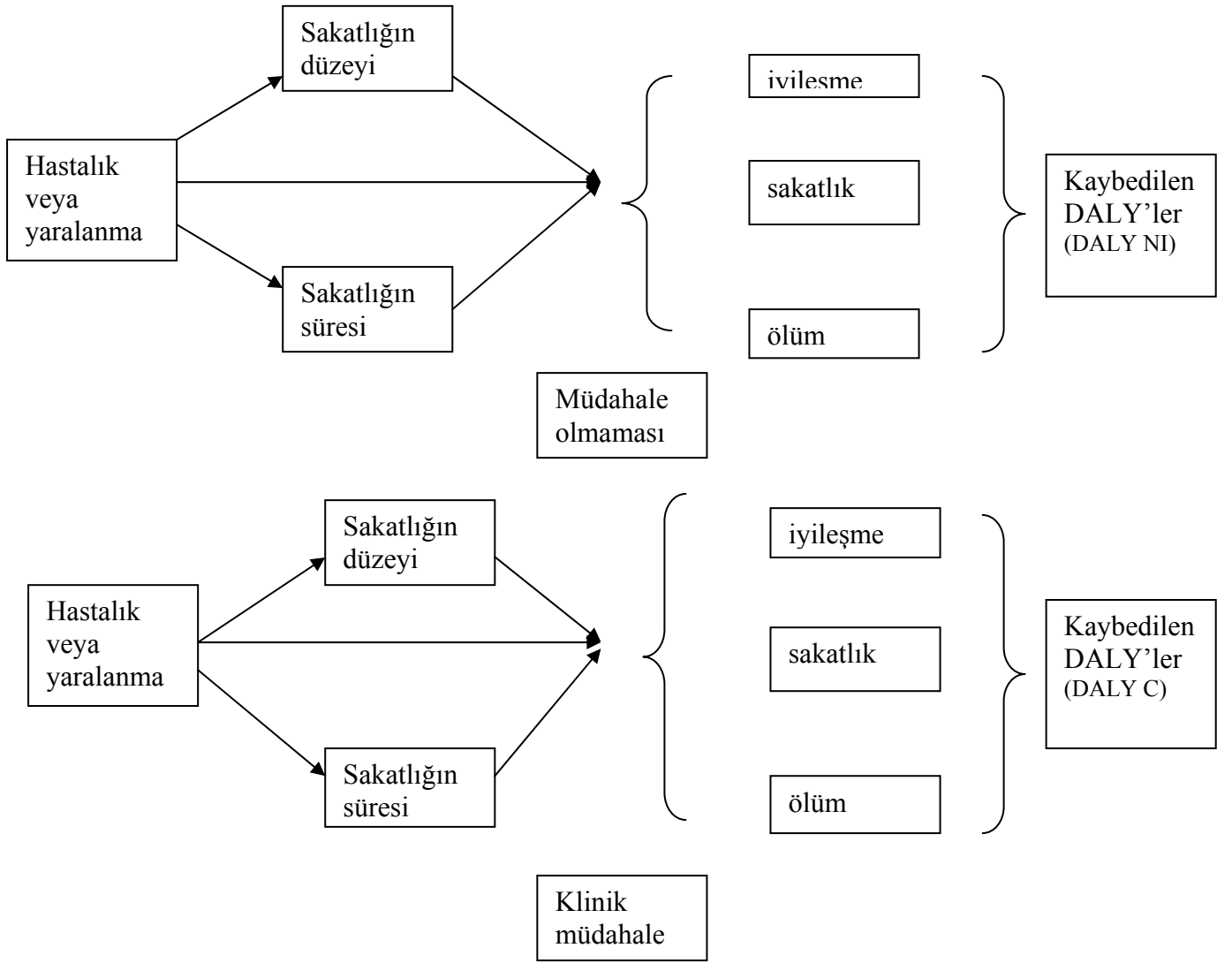
Kural, Tablo 5’de açıklandığı üzere bir müdahalenin kapsamı içerisine giren mantıken olası dört alternatif duruma göre seçilmelidir.

Aşama 5: Bir maliyet etkililik analizinin son aşaması duyarlılık analizinin gerçekleştirilmesidir.

Maliyet ve faydaların tahmin edilmesi için gerekli olan süreçlerin çoğu kesin olarak bilinmeyen veri ve tercih tahminlerine gerek duymaktadır. Örneğin, gelecek indirgeme oranını tam olarak tahmin etmek olası değildir. Görüşler mükemmel sağlıkla geçen yaşam yılı ile sakatlıkla geçen bir yaşam yılı değerine göre değişim gösterebilir (24).



Şekil 3. Verimlilik Analizlerindeki Aşamalar (25)



Şekil 4. Klinik Müdahaleler için Metodoloji (26)

DALY C, klinik müdahale sırasında sağlık durumundan dolayı oluşan DALY'nin kayıplarının miktarıdır. Benzer bir biçimde DALY NI, müdahalenin olmadığı DALY'lerin kayıplarını göstermektedir. Bu ikili arasındaki fark (DALY NI-DALY C) müdahalenin birim başına müdahale etkinliğidir.

Tablo 5. Verimlilik analizinde karar kuralları (25)

Net Etkiler	Net Maliyetler Pozitif	Net Maliyetler Sıfır veya Negatif
Pozitif	Vaka 1: Verimlilik = Net Maliyetler-Net Sağlık Etkileri. Sağlık geliştirilmesi için en etkin programları seçer	Vaka 2: Program ekonomik açıdan değerlidir. Genellikle uygulanmalıdır
Sıfır veya Negatif	Vaka 3: Program faydaları morbidite ve rahatsızlık açısından dengelenmektedir. Program genellikle uygulanmamalıdır	Vaka 4: Verimlilik =Net Maliyetler-Net Sağlık Etkileri. Maliyeti içermesi açısından en etkin programları seçer

Maliyet-Yararlanım Analizi (MYA):

Sağlık hizmetlerinin ekonomik etkililiğini gösteren diğer bir yöntem de MYA'dır. Bu yöntemde yapılan değerlendirme MEA yönteminin eksikliğini gideren bir yöntem olması nedeniyle teknik açıdan üstün bir yöntemdir. Çünkü bu yöntemde belli bir maliyetle elde edilen çıktının kalitesi de dikkate alınmaktadır. Kazanılan yaşam yılı veya gününden hastayı en çok memnun eden faaliyetin seçimi yapılacaktır. Yani sayı değil kaliteyi ön plana alan bir yöntemdir. Bir program yerine bir başka programı işler hale getirmekle kazanılan her bir sağlıklı günün maliyeti kaliteye göre ayarlanmış yaşam süresinin (Quality Adjusted Life Year) maliyeti olarak ifade edilir. Bu tip analizlerde çıktıların ölçütü para değil faydadır. Ancak bu yöntemi kullanmak pratikte kolay değildir. Zira hem kaliteyi, hem de maliyetleri sağlıklı şekilde ölçmek gerekecektir ki bu da her zaman kolay olmaz.

Bir sağlık sonuç ölçümü olarak QALY' nin avantajı aynı zamanda indirgenmiş morbiditeden ve mortaliteden (kalite kazançları) kazanılanları elde etmek ve bunları tek bir ölçümde birleştirmektir.

- 0 en kötü (ölüm)
 - 1 en iyi (mükemmel sağlık)
- 1 kişinin mükemmel sağlık ile 10 yıl yaşaması
- 5 kişinin mükemmel sağlık ile 2 yıl yaşaması
- 4 kişinin 0.5 sağlık ile (tekerlekli sandalyede) 5 yıl yaşaması
- 1 yıl mükemmel sağlık = 1 QALY
 - 1 yıl orta dereceli anjina ile yaşamak = 0.90 QALY
 - 1 yıl bastona bağımlı yaşamak = 0.85 QALY
 - 1 yıl orta dereceli migren ile yaşamak = 0.75 QALY
 - 1 yıl stroke sonrası yatağa bağımlı yaşamak = 0.35 QALY

2.1.5. Sağlık hizmetlerinin finansmanı

Bir ülkenin sağlık düzeyi gelişmişlik düzeyi ile yakından ilişkili olduğundan ulusal gelirdeki sağlık harcamalarının payı da kişi başına düşen ulusal gelirle yakından ilişkilidir. Türkiye’de kişi başına gayri safi yurtiçi hasıla (GSYH) değeri 9333 dolardır ve sağlık harcamaları GSYH’nin %5.7’sini oluşturmaktadır (27). Türkiye’de sağlık hizmetleri işlevsel olarak sınıflandırıldığında koruyucu sağlık hizmetlerinin tüm nüfusa parasız olarak devlet tarafından Sağlık Bakanlığı aracılığıyla sunulduğu görülmektedir. Tedavi hizmetleri ise ücret karşılığında verilmekte ve hizmet bedelini bireyin kendisi ya da bağlı olduğu sağlık güvencesi programı (SSK, Emekli sandığı, Bağkur, v.b.) ödemektedir (28).

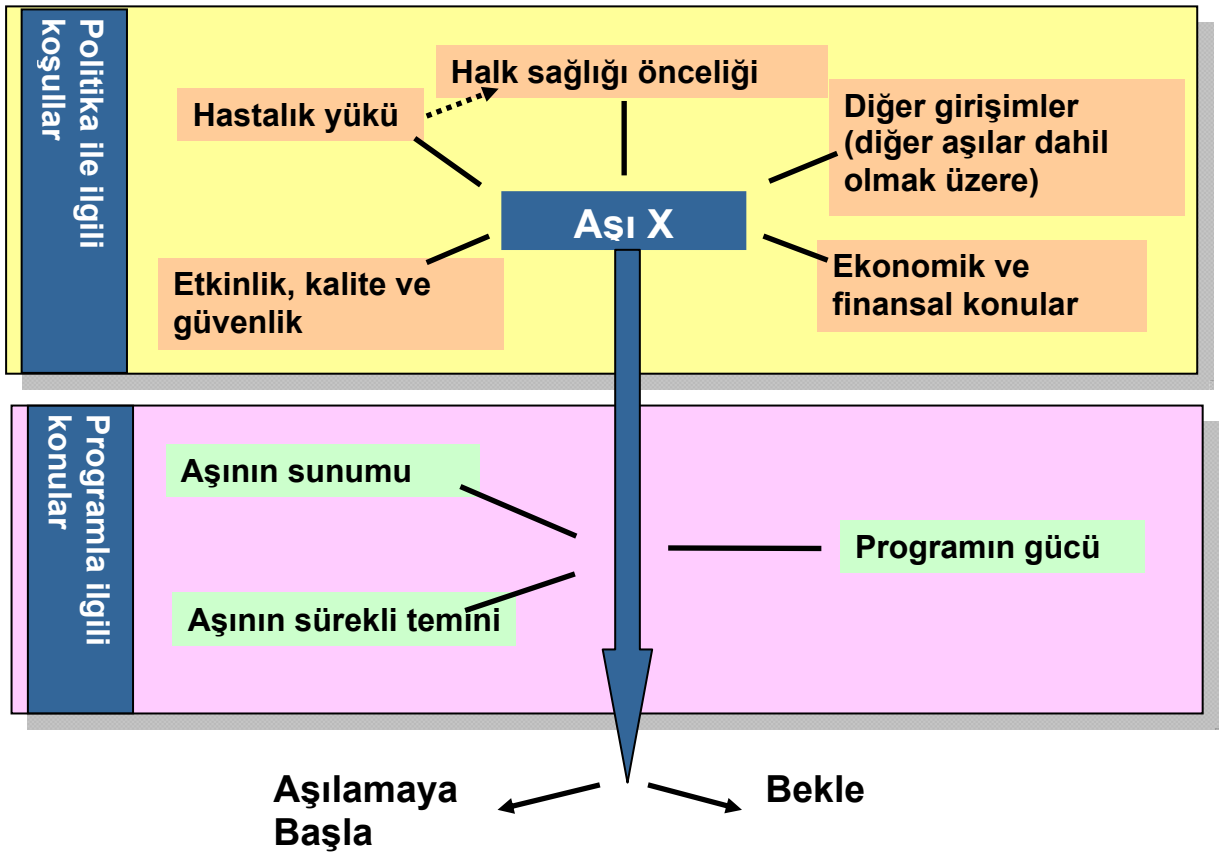
2.2. Dünyada Aşı Takvimi Konusunda Dikkate Alınan Hususlar:

Ulusal aşılama programına yeni bir aşının eklenmesi gündeme geldiğinde karar vericiler akılcı ve mantıklı bir karar verebilmek için sistematik bir değerlendirme yapmalıdır. Bu değerlendirmede gözönüne alınması gereken en önemli faktörler, hastalıkla ilgili olarak o ülkede hastalık yükü açısından bir öncelik olup olmadığı, mevcut aşılama programının bağışıklama oranı ve aşılama altyapısı açısından yeterince güçlü olup olmadığı, yeni aşının verimli olup olmadığı, finansal açıdan aşılamının devamlılığının nasıl sağlanacağıdır. Karar politik olmakla birlikte yapılacak yatırımın ülke insanına getirisi iyi hesaplanmalıdır.

Aşılama hastalıkları ve bunlara bağlı ölümleri önlemede en verimli yaklaşım olmakla birlikte bir ülkede aşı uygulamalarında karar mekanizmaları bilimsel verilere ve bu konudaki sistematik yaklaşımlara dayanmazsa aşı uygulaması başarısız, gereksiz, pahalı veya ülke gerçekleriyle çelişkili olma tehlikesi taşır. Ulusal aşı programlarına yeni bir aşının eklenmesi için DSÖ farklı zamanlarda öneriler yayınlamıştır (29, 30). Bu kılavuzlarda politika ile ilgili koşullar ve ülkenin aşılama programı ile ilgili koşulları açısından aday aşının nasıl değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Şekil 5).

Herhangi bir aşının bir ülkenin aşı takvimine konulması için karar verirken aşağıdaki soruların cevaplanması gerekmektedir:

1. Aşı ile korunulacak hastalık o ülkede halk sağlığı açısından öncelikli bir problem mi? Başka bir deyişle hastalık yükü, yani hastalığın ve komplikasyonlarının sıklığı ve mortalitesi nedir?
2. Etkinliği, güvenliliği ve kalite standardı sağlanmış bir aşı var mı?
3. Hastalığın kontrolünde daha verimli başka yöntemler var mı?
4. Aşılama o ülkede maliyet etkin mi? Aşının net etkisi ne olacak?
5. Ulusal aşı programı yeni bir aşırı eklemek için yeteri kadar güçlü mü?
6. Aşılamaya başladıktan sonra o ülkede aşılama finansal ve aşı sağlanması açısından sürdürülebilir mi?



Şekil 5. Bir aşı'nın ülke genelinde uygulanmasına karar verirken değerlendirilme-si gerekli konular (29, 30).

Bu soruların cevaplanması yeni aşı konusunda karar vericilerin verecekleri kararda akılcı, mantıklı ve kalıcı olmalarına yardımcı olacaktır. Sorular ve nasıl cevaplanacağı aşağıda sırasıyla ele alınmıştır:

1. Aşı ile korunulacak hastalık o ülkede halk sağlığı açısından öncelikli bir problem mi?

Aşılamaya kararı verirken en önemli soru budur. Hastalık yükü konusunda yeterli veri yoksa bu sorunun cevaplanması zordur. Özellikle pnömoni gibi birden fazla patojenin neden olduğu ve etyolojik ajanın çoğunlukla belirlenemediği ve hastalık komplikasyonlarının iyi bilinmediği durumlarda hastalığın toplum için öncelikli olmadığı hissine kapılabilir. Hastalık bildirim sistemlerinin olmadığı veya sağlıklı çalışmadığı ülkelerde yapılacak özel surveyans çalışmaları bile ülkedeki tablonun tamamını gösteremeyebilir. Örneğin *H. influenzae* tip b (Hib) hastalık yükünü hesaplamak için hazırlanmış olan DSÖ protokolü (31)

Hib menenjitisi üzerine odaklanmıştır, oysa ki Hib'e bağlı hastalık yükünün çoğu menenjitisi değil pnömoniye bağlıdır. Sürveyans sisteminin zayıf olduğu ülkelerde hastalık yükü hesaplamada yeni yaklaşım Gambiya (32) ve Şili'de (33) Hib için yapılan aşı çalışmasıdır. Bu çalışmalarda hastalık yükü, aşı ile önlenen hastalık miktarından yola çıkılarak hesaplanmıştır (34). Bu da yapılamıyorsa benzer ülkelerin verilerinden yararlanılabilir. Sonuç olarak hastalık yükünün hesaplanabilmesi için şu sorulardan birinin cevaplanması gerekecektir:

- Rutin morbidite ve mortalite verileri hastalık yükü istatistikleri için yeterli mi?
- Yeterli değilse rutin verilerden hastalık yükünü hesaplamak için sistem geliştirilebilir mi?
- Hastalık yükü ile ilgili özel çalışmalar var mı?
- Özel çalışma yoksa yenisi yapılabilir mi?
- Benzer ülkelerin hastalık yükü verileri mevcut mu ve kullanılabilir mi?

2. Etkinliği, güvenliği ve kalite standardı sağlanmış bir aşı var mı?

Bir aşının üretim süreci oldukça uzun ve zahmetlidir. Aşı üreten ülkelerin sayısı da kısıtlıdır. Aşının immünojenite, reaktogenite ve klinik etkinlik gibi temel parametrelerinin klinik çalışmalarla kanıtlanarak FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) ve EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) gibi kuruluşlarca onaylanmış olmasının yanısıra Amerika Birleşik Devletleri (ABD) veya Avrupa'da kullanılması sonrasında yan etkilerinin önemli düzeyde olmadığı görülmesi yeterlidir.

3. Hastalığın kontrolünde daha verimli başka yöntemler var mı?

Eğer hastalığın kontrolünde alternatif yaklaşımlar var ve daha verimli ise aşılama düşünülmemelidir. Alternatif yöntemlerle aşılamanın maliyetinin karşılaştırılması detaylı ekonomik analizi gerektirir. Bunun için hastalık yükü, aşının klinik etkinliği ve farklı koruma/tedavi yöntemlerinin maliyetlerinin bilinmesi gerekir, böylelikle aşağıdaki sorulara cevap aranır:

- Hastalığın kontrol altına alınmasında başka yöntemler var mı?
- Varsa etkinlik, güvenilirlik, maliyet, yapılabilirlik ve etkinin zamanlaması açısından özellikleri nelerdir?

4. Aşılama o ülkede verimli mi? Aşının net etkisi ne olacak?

Bu sorunun cevaplanabilmesi için hastalık yükü, aşının klinik etkinliği ve güvenliliği gibi bilgilere ihtiyaç vardır. MEA' leri için matematik modeller kullanılmaktadır. Matematik modellerle hastalığın ve komplikasyonlarının sağlık sistemine ve topluma maliyeti hesaplanır. Morbidite ve mortalite verileri modele girilir. Diğer yandan aşılamanın getireceği maliyetler hesaplanır. Aşılamanın taşıyıcılığı ve bulaştırıcılığı azaltmak suretiyle aşılınmayan kişilerdeki koruyucu etkisi (*herd effect*) ve aşının koruyucu etkisinin ortaya çıkacağı zamana dek yapılacak yatırımın bugünkü maliyeti (*discount rate*) matematik modelle hesaplanır. Hastalığın maliyeti ile aşılamanın maliyeti karşılaştırılarak aşının verimli olup olmadığı ortaya konulabilir. Bu modellerde kullanılan bilgilerin bir kısmı mantıklı varsayımlara dayanır. Varsayımların kullanıldığı parametreler daha sonra duyarlılık analizleri ile değerlendirilir. Örneğin, konjuge pnömokok aşısının verimliliği hesaplanırken pnömokokların o ülkede pnömöni ve otitte diğer patojenlere oranla sıklığı tam bilinmeyeceği için matematik modelde %35 verisi kullanıldıktan sonra duyarlılık analizleri ile bu oran %20 veya %50 olsaydı verimliliği nasıl değiştirdi şeklinde yeni bir hesaplama yapılabilir. Matematik modellerle aynı zamanda kaç kişinin hastalıktan, komplikasyonlardan veya ölümden korunabileceği de tahmin edilebilir. Bu modellerde dikkat edilmesi gereken bir konu aşı etkinliği ile aşı etkililiği arasındaki farktır. Aşı etkinliği plasebo kontrollü klinik çalışmalarla ideal koşullarda elde edilen klinik etkinlik olup sahada rutin aşı uygulanması sonucu elde edilen gerçek klinik etkililikten daha yüksektir. Kontrollü klinik çalışmanın yapıldığı ülkede elde edilen etkinlik oranı aşının sahada uygulanacağı toplumda farklı düzeyde olabileceği için matematik modellerde en düşük etkinlik oranları kullanılmalı ve farklı oranlar için duyarlılık analizleri yapılmalıdır.

5. Ulusal aşı programı yeni bir aşıyı eklemek için yeteri kadar güçlü mü?

Bir ülkede yeni aşılardan aşı takvimine eklenmesinden önce mevcut aşı programının bütünü değerlendirilmelidir. Örneğin aşılama oranları düşük olan bir ülkede yeni bir aşı eklemek yerine programın alt yapısı güçlendirilmeli, aşılama oranları kabul edilebilir sınırlara yükseltilmelidir. Örneğin GAVI takvime eklenecek yeni bir aşının finanse edilebilmesi için difteri-boğmaca-tetanoz aşısı için aşılama oranının en az %50 olmasını şart koşmaktadır. Eğer bir ülkede aşılama oranı düşükse, bu oranın

yükseltilmesiyle yeni aşı eklenmesine göre daha fazla hastalık önlenecektir.

Ülkenin bağışıklama oranı kadar aşılama altyapısı da önemlidir. Aşının soğuk zincirde nakli ve saklanması, stok yönetimi, aşı uygulayıcılarının güvenli enjeksiyon konusunda eğitimi, aşısı yapılan hastalıkların sürveyansı gibi konularda yapılacak iyileştirme yeni bir aşının programa eklenmesinden daha önceliklidir.

6. Aşılamaya başladıktan sonra o ülkede aşılama finansal ve aşı sağlanması açısından sürdürülebilir mi?

Aşılamaya başladıktan sonra kesintiye uğramamalıdır. Aşılamada kesintiler hastalığın kontrolünde yıllarca verilen mücadelenin kısa sürede boşa gitmesine, hastalığın taşıyıcılığının ve toplumda sıklığının kısa sürede artmasına ve aşılamaya güvenin azalmasına neden olur. Yeni bir aşı uygulamaya konmadan önce ülkenin Maliye Bakanlığı bu aşının finansının sürekliliğini garanti etmelidir. Aşılamanın uzun vadede sürdürülebilmesi için global piyasada yeterli aşı stokunun bulunması ve üretici firma tarafından bu süreklilik garanti edilmelidir. Ülke takvimine konulacak aşının benzerlerinin de piyasada olması veya üretileceği olasılığının yüksek olması gözönünde bulundurulmalıdır.

7. Aşılamaya programı hakkında algılama nasıl etkilenecektir?

Yeni bir aşı, sağlık çalışanı veya ailenin aşılamaya programına bakışını değiştirebilir. Bu bakış yeni aşının ve ilave klinik ziyaretlerinin gerekliliğine bağlı olarak negatif veya pozitif olabilir. Algılamada değişiklik olduğu takdirde diğer aşılarda da kapsama oranı değişebilir. Bu nedenle yeni aşının güvenliliği, yan etkileri ve mevcut aşılamaya şemasına uyumluluğu gibi özelliklerinin genel olarak aşılamaya değeri konusunda algılamayı nasıl etkileyeceği, fazladan klinik ziyaret gerektirip gerektirmeyeceği, aşının ihtiyaca bağlı olarak mı piyasaya sürüldüğü gibi sorular cevaplandırılmalıdır.

2.3. Sepsis, Menenjit, Pnömoni ve AOM’de maliyet çalışmaları

2.3.1. Sepsiste maliyet

ABD istatistiklerinde yılda 300 bin vakaya sepsis tanısı konduğu ve 510 milyar dolar harcamaya mal olduğu belirtilmektedir (35). Yine ABD’de Angus ve ark. tarafından 1995 yılında yapılan bir çalışmada sepsisin olgu başına maliyeti 22.100 dolar olarak bildirilmiştir (36). Pakistan’da yapılan bir çalışmada çocukluk çağında sepsisin hasta başına maliyeti 681 ABD doları olarak bulunmuştur (37). Literatür tarandığında ülkemizde sepsisin maliyetine yönelik bir çalışma bulunamamıştır.

2.3.2. Menenjitte maliyet

Gelişmiş ülkelerde yapılan maliyet çalışmalarında komplikasyon gelişmeyen akut bakteriyel menenjitte tedavi maliyeti ortalama 5000-10.000 ABD doları arasında değişmektedir (9, 11, 38-42). Latin Amerika ülkelerinde de menenjitin tedavi maliyeti 5000 ABD doları civarındadır (43). Pakistan’da menenjitin olgu başına maliyeti 2043 ABD doları bulunmuştur (37). McIntosh ve ark., menenjit sonrası gelişen işitme hasarının 63.596, beyin hasarının ise 851.383 ABD dolarına mal olduğunu bildirmektedirler (9). Çeşitli ülkelerde yapılan menenjitte maliyet çalışmaları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Menenjitte maliyet çalışmaları (9,11, 40-42)

Çalışma adı	Olgu başına tedavi maliyeti (ABD doları)	
	Sekel yok	Uzun dönem sekel dahil
Wisloff ve ark.	13.382	İşitme hasarı ağır: 13.888 Nörolojik hasar orta: 35.178 Nörolojik hasar ağır: 253.465
Butler ve ark.	7117	İşitme hasarı orta: 25.909 İşitme hasarı ağır: 32.176 Nörolojik hasar hafif: 7117 Nörolojik hasar ağır: 3.918.128
Ray ve ark.	12.273	İşitme hasarı ağır: 69.680 Nörolojik hasar ağır: 358.933
Claes ve ark.	5157	İşitme hasarı ağır: 9408 Nörolojik hasar ağır: 53.655
McIntosh ve ark.	5002	İşitme hasarı ağır: 63.596 Nörolojik hasar ağır: 851.383

2.3.3. Pnömonide maliyet

ABD’de çocuk hastanelerinde tedavi edilen pnömonili olguların maliyeti 5843 dolar, diğer hastanelerde ise 3644 dolar bulunmuştur (44). İspanya’da 1995-1998 yılları arasında yapılan bir çalışmada 5 yaş altı 32.123 çocuğun hastanede yatarak tedavi gördüğü ve bir hasta yatış gününde 237.5 ABD dolarına mal olduğu saptanmıştır (45). Pakistan’da hastanede yatan pnömonili çocuklarda tedavi maliyeti 71 ABD doları, ağır pnömonide ise 235 ABD doları olarak hesaplanmıştır (37). Kenya’da 7 hastanede yapılan bir çalışmada pnömoni maliyeti 177.14 ABD doları bulunmuştur (46). Tayland (47) ve Vietnam’da (48) yapılan çalışmalarda pnömoni maliyetinin ayaktan tedavide 1.7 ABD doları iken hastane yatışı gerektiren olgularda 449 ABD dolarına ulaştığı bildirilmektedir. Ülkemizde Hacımustafaoğlu ve ark. çalışmasında

ağır pnömoni olgularında maliyet 844 ABD doları bulunmuştur (49). Türkiye UHY-ME çalışmasında (8) ise 5 yaş altı çocuklarda hastane bazlı pnömoni teşhis ve tedavi maliyeti olgu başına 390 ABD doları olarak bulunmuştur (Tablo 7)

Tablo 7. Türkiye’de 5 yaş altı çocuklarda sağlık ocağı ve hastane bazlı pnömoni teşhis ve tedavi maliyeti (8)

	Hastane bazlı pnömoni	Sağlık ocağı bazlı pnömoni
İnsidans vakalar	97.200	1.846.801
Ölümler	314	5.974
Maliyet/vaka (ABD doları)	390	27
Toplam maliyet (ABD doları)	30.375.412	40.009.106

2.3.4. AOM’de maliyet

ABD’de 1995 yılında 5.18 milyon AOM olgusu saptandığı ve komplikasyonların maliyeti de eklendiğinde AOM’nin yaklaşık 2.98 milyar dolara malolduğu bildirilmiştir (50). 1997 yılında yapılan Keiser Permanente çalışmasının retrospektif analizinde AOM’ye bağlı direkt tıbbi maliyetin %78’ini poliklinik hizmetlerinin oluşturduğu ve 6.28 milyon dolara malolduğu saptanmıştır (51). Bu çalışmada elde edilen AOM’ye bağlı doğrudan ve dolaylı maliyetler Tablo 8’de gösterilmiştir. Finlandiya’da AOM, yılda 138 milyon Amerikan dolarına mal olmaktadır (52). Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda AOM’nin direkt tıbbi maliyeti İngiltere’de (9) 124, Almanya’da (11) 85, İrlanda’da (12) ise 160 ABD doları olarak bildirilmektedir. Ülkemizde UHY-ME projesi kapsamında AOM’de poliklinik tedavi maliyeti olgu başına 14 ABD doları olarak hesaplanmıştır (8). Yılda 5 milyon çocuğun AOM tanısıyla tedavi gördüğü düşünüldüğünde, sağlık ocağı bazlı tedavinin yaklaşık 60 milyon dolara malolduğu görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 8. ABD’de AOM’ye bağı doğrudan ve dolaylı maliyetler (51)

	Doğrudan tıbbi maliyet (ABD doları)	İşgücü kaybı maliyeti (ABD doları)	Diğer maliyetler** (ABD doları)
Basit AOM*	134	140	19
Komplike AOM	389	594	68
Timpanostomi tüpü+	1869	443	78
Kohlear implant	71158		

* Basit AOM tanımı tekrarlama göstermeyen olgular için kullanılmıştır

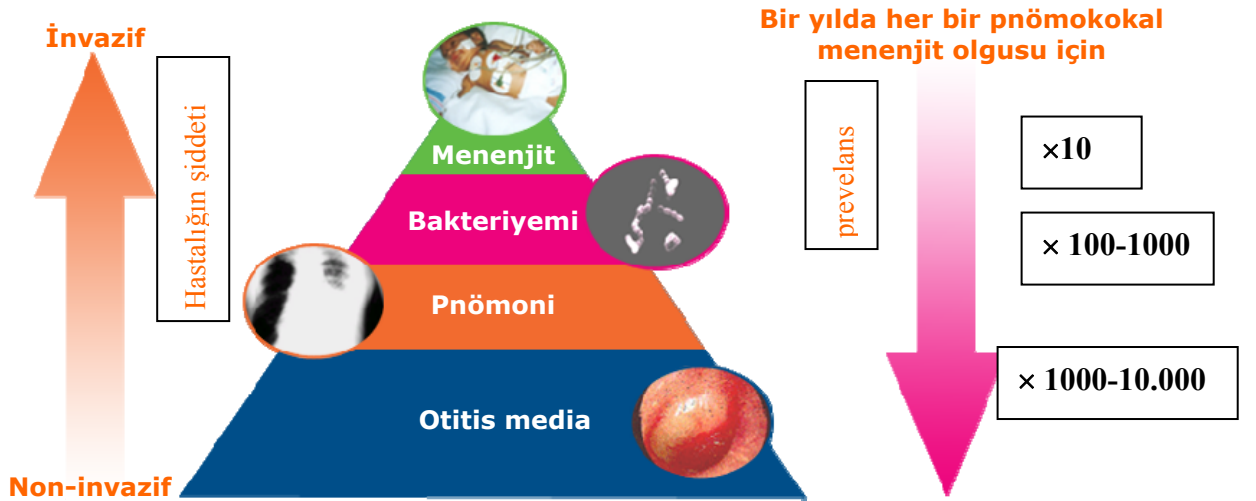
** Diğer maliyetler, hasta çocuğun önceden devam ettiği bakım evine gidememesi nedeniyle ortaya çıkan bakım ücreti, ulaşım, vb. harcamalardan oluşmaktadır.

Tablo 9. Türkiye’de sağlık ocağı ve hastane bazlı AOM tedavi maliyeti (8)

	Hastane bazlı tedavi	Sağlık ocağı bazlı tedavi
İnsidans vakalar	157.770	5.101.238
Maliyet/vaka (ABD doları)	34.26	14.51
Toplam maliyet (ABD doları)	4.324.166	59.215.167

2.4. Çocukluk Çağı Bakteriyel İnfeksiyonları Arasında Pnömonokların Yeri

Streptococcus pneumoniae menenjit, bakteriyemi /sepsis ve bakteriyemik pnömoni gibi invazif infeksiyonların yanı sıra pnömoni, AOM ve sinüzit gibi non-invazif hastalıkların da en önemli etkenidir (53). Pnömonok hastalıkları arasında en sık üst solunum yolu infeksiyonları görülmektedir. Menenjit ve septisemi gibi invazif hastalıklar pnömoni ve AOM'den daha az görülmekle birlikte çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (54) (Şekil 6). ABD'de KPA-7'nin rutin olarak uygulanmaya başlamasından önce pnömonokların yılda 125.000-500.000 pnömoni, 50.000 bakteriyemi, 3.000 menenjit ve 7.000.000 AOM'ye neden olduğu; Ayrıca İPH'ları nedeniyle 40.000 ölümün meydana geldiği bildirilmekteydi (55). Dünya genelinde aşı ile önlenabilir hastalıklar arasında pnömonok hastalığı yol açtığı yıllık ölüm sayısı açısından birinci sırayı almaktadır (56) (Tablo 10). Gelişmekte olan ülkelerde İPH nedeniyle her yıl 5 yaş altında 1 milyondan fazla çocuk hayatını kaybetmektedir (57).



Şekil 6. Çocuklarda *S. pneumoniae* 'ya bağlı hastalık yükü (54)

Tablo 10. Dünya genelinde aşı ile korunabilir hastalıklardan ölümler (56)

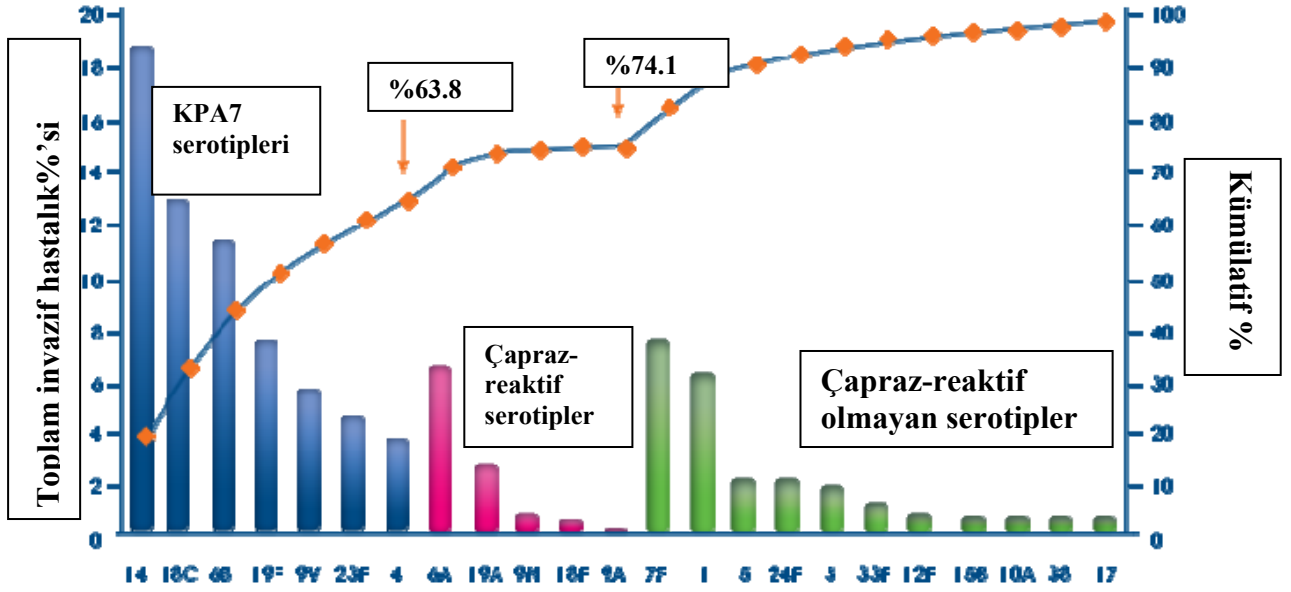
Hastalıklar	5 yaş altı ölümler (000)	Toplam ölümler (000)
Pnömonokok	768	1.612
Kızamık	540	610
Rota virüs	402	449
Hib	386	386
Boğmaca	294	294
Tetanoz	198	213
Sarı humma	15	30
Meningokok	10	26
Japon Ensefaliti	5	14
Difteri	4	5
Hepatit B	< 1	600
Polio	< 1	< 1
Toplam	2.703	4.454

2.4.1. İnvazif pnömokok hastalıkları:

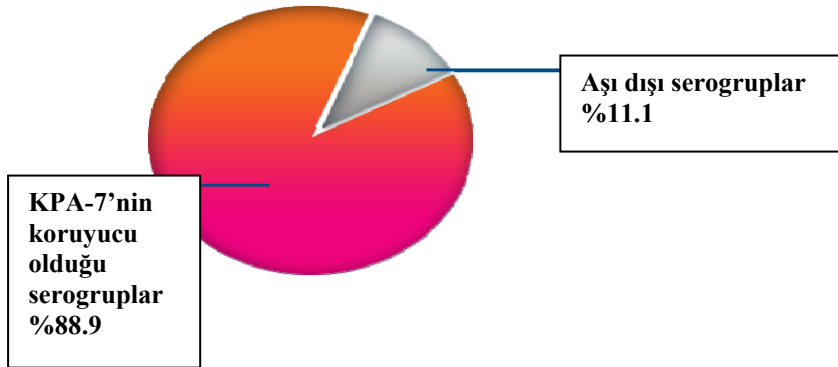
S. pneumoniae, antifagositik etkisi olan kapsülünün sayesinde dokularda çoğalma ve invazyon yeteneğine sahiptir. Kapsül yüzeyindeki kompleks polisakkaritler antijeniktir ve kapsül yapısına göre en az 90 pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Ancak tüm serotipleri invazif değildir ve invazif serotipler ülkelere göre farklılık gösterir. 5 yaş altı çocuklarda invazif infeksiyonların çoğu 11 serogrup 1,3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, 18, 19 ve 23 ile meydana gelmektedir (58) (Şekil 7). Ülkemizde Yalçın ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada invazif infeksiyonlu çocuklardan izole edilen *S. pneumoniae* suşları arasında en sık 19 F, 6B, 23F serotipleri gösterilmiştir (59). İki yaş altı çocuklarda invazif pnömokok izolatlarının %88.9'u KPA-7'de bulunan serogruplardan (KPA-7 serotipleri: %63, çapraz reaktif serotip/serogruplar: %25.9) oluşmaktadır (Şekil 8).

İPH insidansı ve şiddeti topluluklar arasında farklılık göstermektedir. Ancak tüm ülkelerde en yüksek insidans 2 yaş altı çocuklarda ve 65 yaş üstü erişkinlerde görülür (60). Rutin aşılama öncesi 5 yaş altı çocuklarda İPH insidansı, ABD'de 100 binde 65-75 iken İngiltere'de 100 binde 20 olarak tespit edilmiştir (61, 62). Avrupa ülkelerinde kan

kültürlerinin çoğu yatan hastalardan alınmaktadır. Oysa ABD’de ayaktan tedavi edilen 3-36 ay arası ateşli çocuklardan da kan kültürü alınması rutin bir uygulamadır (60). ABD’de bildirilen İPH insidansının Avrupa ülkelerine kıyasla daha yüksek olmasının nedenlerinden biri budur.



Şekil 7. Beş yaş altı çocuklarda İPH’ye neden olan pnömokok serotipleri (58)



Şekil 8. Türkiye’de 2 yaş altı çocuklarda invazif pnömokok izolatlarının serotip dağılımı (59)

Coğrafi konum, etnik köken ve ülkenin gelişmişlik durumu da insidans üzerine etkilidir (60). Gambiya’da 5 yaş altı çocuklarda İPH insidansı 100 binde 240 bulunmuştur (63). İPH’ye bağlı mortalite gelişmiş ülkelerde %2-6.6 iken (64, 65), Güney Afrika’da %19 (66), Mali ve Nijerya’da ise %67 olarak bildirilmektedir (67, 68). Türkiye’de Yalçın ve ark. çalışmasında 93 İPH olgusunda mortalite %10 bulunmuştur (59). Çeşitli ülkelerde yapılan İPH yükü çalışmaları Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Çeşitli ülkelerde invazif pnömokok hastalık yükü çalışmaları (38, 41, 69, 70)

Çalışma	İPH insidansı (100.000’de)		Vaka ölüm hızı (%)	
	Menenjit	Bakteriyemi	Menenjit	Bakteriyemi
Salo ve ark. Finlandiya	0-1 yaş: 5.3 1-2 yaş: 2.4	0-1 yaş: 25 1-2 yaş: 52.5	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş
Butler ve ark. Avustralya	0-1 yaş: 13.7 2-4 yaş: 2.1	0-1 yaş: 67.6 1-2 yaş: 22.8	0-1 yaş: 11.5 2-4 yaş: 7.1	0-1 yaş: 0.4 2-4 yaş: 1.4
Melagaro ve Edmunds İngiltere	0-1 yaş: 14.6 1-4 yaş: 1.6	0-1 yaş: 27.3 1-4 yaş: 10.6	0-1 yaş: 4 1-4 yaş: 4	0-1 yaş: 4 1-4 yaş: 1
De Wals ve ark. Kanada	0-4 yaş: 0.4- 19.3	0-4 yaş: 12.8- 94.8	0-10 yaş: 6.5	0-10 yaş: 2

Pnömokok menenjit insidansı Avrupa ve Amerika’da benzerdir. ABD’de pnömokok menenjit insidansı KPA-7 aşısının rutin kullanımından önce 2 yaş altı çocuklarda 100 binde 6,6 olarak bildirilmekteydi (71). Avrupa’da ise pnömokok menenjit insidansı 5 yaş altı çocuklarda 100 binde 0.3 ile 12 arasında (İngiltere’de 6.9, İspanya’da 6.3, Yunanistan’da 6.0) değişmektedir (72) Türkiye’de bakteriyel menenjitli 59 olgunun incelendiği bir çalışmada vakaların %25.6’sında etken olarak *S. pneumoniae* saptanmıştır (73). Aygün ve ark.’nın çalışmasında 2 ay-16 yaş arası 27 akut bakteriyel menenjit olgusunun %25.9’unda *S. pneumoniae* tespit edilmiştir (74).

Pnömokokların ABD, Avrupa ve Afrika’daki çocuklarda bakteriyel menenjitlerin %25-50’sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (68, 71, 72). Önceden antibiyotik

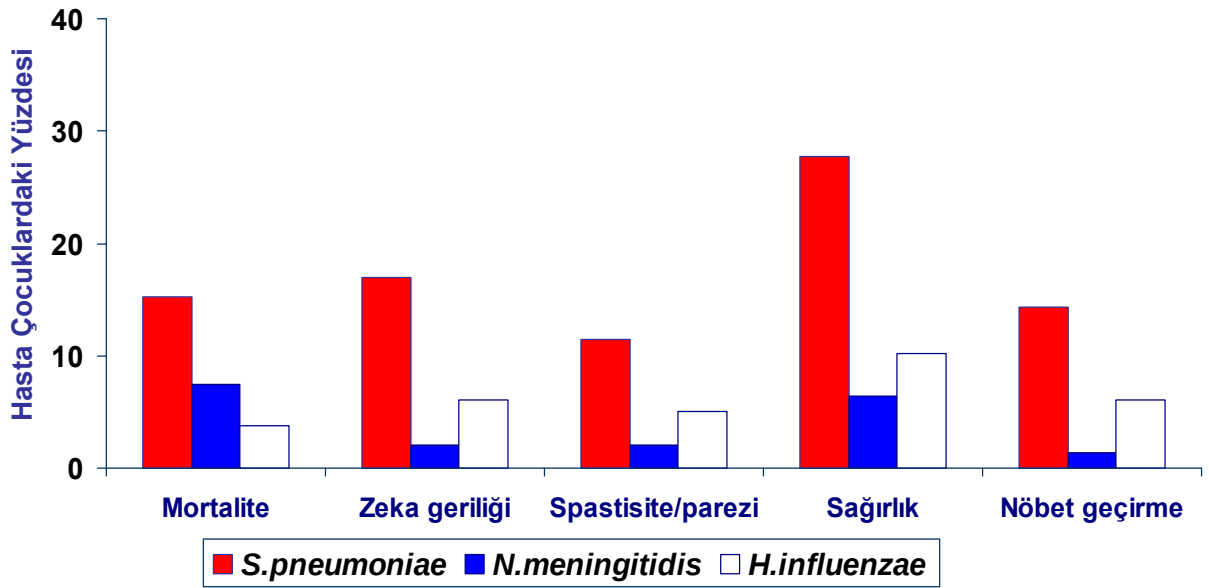
kullanımı, kan ve BOS kültürlerinin uygun şekilde alınmaması ve mikrobiyolojik yöntemlerin yeterince duyarlı olmaması nedeniyle bildirilen İPH insidanslarının gerçeği yansıtmadığı bildirilmektedir (75). Yapılan çalışmalarda oldukça duyarlı ve özgün olduğu bildirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) incelemesiyle çocuklarda etken belirlenemeyen sepsis, menenjit ve pnömoni olgularının önemli bir bölümünün pnömokoklara bağlı olduğu saptanmıştır (Tablo12). Bu çalışmalara göre septisemi olgularının %16- 35'inin (76, 77), menenjit olgularının %45'inin (78), pnömoni olgularının ise %38'inin (79) pnömokoklara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 12. Pnömonokok hastalıklarında PZR'nin duyarlılık ve özgünlüğünü inceleyen çalışmalar (76-79)

	Zhang	Cherian	Dagan	Isaacman
Duyarlılık				
Sepsis	4/5 (%80)		9/9 (%100)	12/21 (%57)
Menenjit		7/8 (%88)	4/4 (%100)	
Pnömoni			3/3 (%100)	
Özgünlük				
Sepsis		10/10 (%100)		
Menenjit				
Pnömoni			17/27 (%63)	
Kültür -, PZR + (*)				
Sepsis	5/31 (%16)			66/190 (%35)
Menenjit		5/11 (%45)		
Pnömoni			13/34 (%38)	

* Etken tespit edilemeyen sepsis, menenjit ve pnömonide PZR ile belirlenen pnömokok hastalık yüzdesi

Pnömonokok menenjitisi sonrası sekel kalma oranı yaklaşık %15'dir (%10- %30) ve sağırılık, nöbet ve diğer nörolojik kusurları içerir (nörolojik sekel gelişme riski %4-16, işitme hasarı gelişimi ise %4-32). Mortalite ise %6-20 oranında ve diğer menenjitlere nazaran daha yüksektir (Şekil 9).



Şekil 9. Çocuklarda bakteriyel menenjitte bağlı ortaya çıkan sekeller (80)

Pnömonokoklar çocuklarda okült bakteriyemi olgularının yaklaşık %80'inden sorumludur (53). ABD'de her yıl 50.000 pnömokok bakteriyemisi olgusu tespit edilmektedir (54). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada çocuklarda tüm kan kültürü pozitif infeksiyonların %15'ini pnömokokların oluşturduğunu bildirilmiştir (81). Yine Finlandiya'da Eskola ve ark. çalışmasında pnömokok bakteriyemi insidansı 100 binde 45 olarak bulunmuştur (82).

2.4.2. Pnömoni

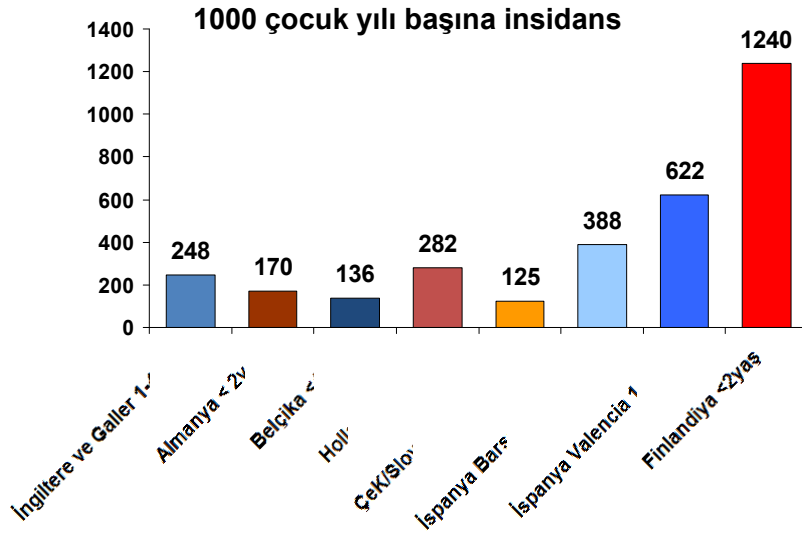
Erişkinlerde toplum kökenli pnömoninin en önemli sebebinin pnömokoklar olduğu bilinmektedir. Çocuklarda ise balgam örneği alınmasındaki zorluklar, kan kültürünün olguların yalnızca %5'inde pozitif olması ve nazofarengeal aspirat kültürlerinin zayıf korelasyonu nedeniyle etkenin belirlenmesi daha güçtür. Finlandiya'da transtorasik yöntemle elde edilen akciğer aspirat kültürü ve PZR testleri ile 26 pnömonili hastanın 17'sinde (%65) *Streptococcus pneumoniae* saptanmıştır (83).

Gelişmiş ülkelerde pnömoniye bağlı ölüm nadir görülmekle birlikte hastane yatışının önemli bir sebebidir (84). *S. pneumoniae*'nin hastaneye yatırılan pnömonili çocukların %17-44'ünde etken olduğu bildirilmektedir (85). Gelişmekte olan ülkelere ise alt solunum yolu infeksiyonlarına (ASYE) bağlı ölüm oranı 10-30 kat daha fazladır

(86). Gambiya’da ASYE sebebiyle hastaneye yatırılan 1-9 yaş çocukların %61’inde *Streptococcus pneumoniae* tespit edilmiştir (87).

2.4.3. AOM

Çocuklarda poliklinik başvurularının en sık nedenlerinden biri AOM’ dir. ABD’de yapılan bir çalışmada 24 aydan küçük bebeklerin %91’inin bir ya da daha fazla kez AOM atağı geçirdiği saptanmıştır (90). Çeşitli ülkelerde görülen AOM insidansları Şekil 10’da gösterilmiştir. AOM, çocuklarda antibiyotik kullanımının da önde gelen sebebidir (55). AOM’lerin %30-55’i pnömokoklara bağlı gelişmektedir ve en sık saptanan serotipler 6A, 6B, 9V, 19F ve 23F’dir. Bu serotipler aynı zamanda antibiyotik direncinin en sık görüldüğü serotiplerdir (50).



Şekil 10. Avrupa Birliği ülkelerinde AOM insidansı (52, 70, 91-96)

2.5. Pnömonokok İnfeksiyonlarından Korunma

Pnömonokok infeksiyonlarının sık görülmesi ve ciddi hastalık tablolarına yol açması nedeniyle korunma ve dolayısıyla aşılama oldukça önemlidir. Antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere rağmen penisilin ve diğer sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimi aşların önemini daha da arttırmaktadır (90). Halen lisanslı 2 tip pnömonokok aşısı mevcuttur:

1) Kapsüler polisakkarid aşılar:

23 valanlı polisakkarid aşı (PPA23), 1980’de üretilen, hem kapsüler hem de hücre duvarı polisakkaritlerini içeren bir aşıdır. Pnömonokok kapsül polisakkaridleri T-bağımsız antijenlerdir. T-bağımsız antijenler olgun B lenfositlerini uyarırken T-lenfositlerini uyarmazlar. Bu nedenle oluşturdukları immün sistem yanıtı, hem uzun süreli, hem de anamnestic yani ikinci uygulama sonrasında belleğe bağlı güçlü bir yanıt oluşturan tipte değildir. Polisakkarid aşılar, 2 yaşından küçük çocuklarda T-bağımsız antijen yanıtının zayıf olmasına bağlı olarak koruyucu bir immün yanıt oluşturmazlar (55).

2) Konjüge pnömonokok aşıları:

Polisakkaridlerin protein ile konjugasyonu, oluşan immün yanıtın T-bağımsızdan T-bağımlı hale dönmesini sağlar. Böylece belirgin bir primer yanıt (oluşan antikorların fonksiyonel kapasitesi yüksektir) ve tekrar karşılaşma sonrasında da güçlü bir bellek yanıt (booster effect) oluşturur. KPA-7, 2 yaş altındaki çocuklarda *S. pneumo-niae*’nın neden olduğu invazif hastalıkların önlenmesi için onaylanmış ilk pnömonokokal konjuge aşıdır; 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerine karşı geliştirilmiştir.

Serotip kapsamı:

KPA-7’de bulunan serotipler ABD, Avustralya ve Kanada’da çocuklarda İPH etkeni olan pnömonokokların %80’ini; Afrika, Avrupa ve Latin Amerika’da %50’sini; Asya’da ise %30’unu kapsamaktadır (60). Türkiye’de Yalçın ve ark. çalışmasında KPA-7’nin, 0-2 yaş çocuklarda İPH’nin %63’ünü, 2-10 yaş arasında ise %34,8’ini kapsadığı belirlenmiştir (59).

Etkinlik:

ABD’de yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada KPA-7’nin etkinliği, aşıda bulunan serotiplerle oluşan İPH’de %97,3, tüm serotiplerle meydana gelen invazif enfeksiyonlarda ise %89,1 bulunmuştur (97). 2000 yılında, KPA-7’nin rutin olarak kullanılmaya başlamasından sonra ABD’de 2 yaş altındaki çocuklarda İPH insidansında %80 azalma meydana gelmiştir (61). Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından 1998-2001 yılları arasında pnömokok hastalık yükünün araştırıldığı bir çalışmada rutin aşılama ile İPH insidansının 100 binde 24,3’ten 17,3’e gerilediği (%69) ve en büyük azalmanın 2 yaş altı çocuklarda izlendiği bildirilmiştir (98). İngiltere’de çocuklarda İPH’lere bağlı olarak gelişen ölümlerin %61’inin KPA-7 ile önlenebileceği öngörülmektedir (75). Yine İngiltere’de yapılan bir başka çalışmada pnömokoklarla meydana gelen sepsis, menenjit ve pnömoni yatışlarının %34, %13 ve %92 oranlarında yetersiz tespit edildiği ve bu olguların %26’sının KPA-7 ile önlenebileceği belirtilmiştir (99).

KPA-7’nin klinik tanı konulmuş pnömoniye karşı etkinliği %6 bulunmuştur (100). Güney Afrika’da dokuz değerlikli KPA’nın kullanıldığı bir çalışmada pnömoniye bağlı yatışlarda %16’lık bir düşüş saptanmıştır (101). Konjuge pnömokok aşılarının radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni olgularında etkinliği ise %17-37 arasında bildirilmektedir (100-102). Grijalva ve ark.’nın çalışmasında ABD’de, 2004 yılında, 2 yaş altı çocuklarda tüm nedenlere bağlı pnömoni sebebiyle hastane yatışlarında %39 azalma saptandığı gösterilmiştir (103).

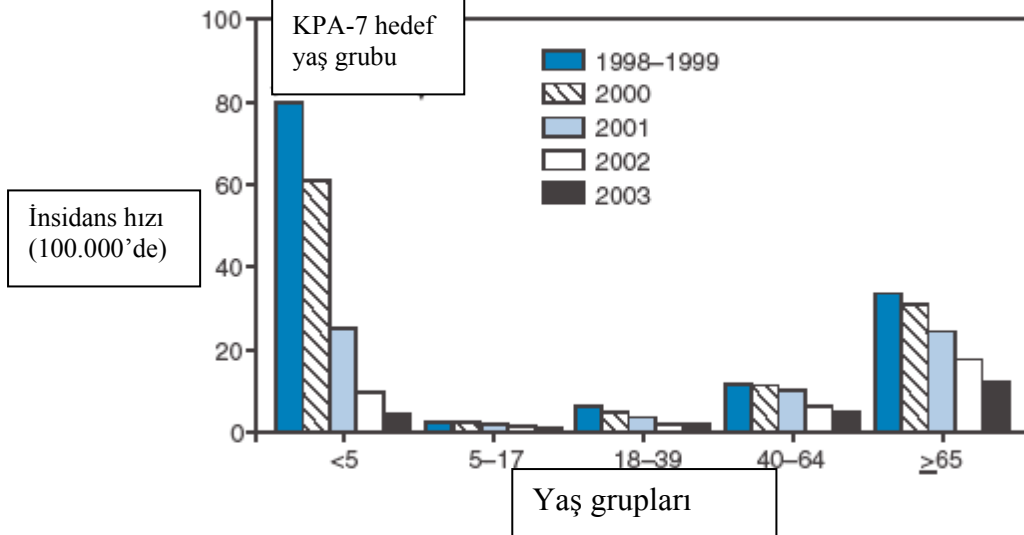
KPA-7’nin tüm otitlerde etkinliği %6, pnömokoklara bağlı otitte %34, aşı serotipleriyle oluşan otitte ise %57 olarak bildirilmektedir (52). Yapılan çalışmalarda KPA-7 uygulaması sonrasında AOM’ye bağlı poliklinik başvurularında %20-43, timpanostomi tüpü uygulamalarında ise %23-28 azalma görüldüğü belirtilmektedir (104-106).

KPA-7, beş yaş altı çocuklarda, hastalığa neden olan antibiyotiğe dirençli suşların oranında da azalma sağlamıştır; Penisiline hassas olmayan suşlarla meydana gelen hastalık oranında %35 azalma meydana gelmiştir (107, 108). Türkiye’de Yalçın ve ark.’nın çalışmasında penisiline orta derecede dirençli izolatların %63’ünün KPA-7’nin içerdiği serotiplerden oluştuğu görülmektedir (59).

Toplumsal immünite

KPA-7'nin nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığında da azalma sağladığı gösterilmiştir (108, 109). Nazofarengeal taşıyıcılıkta azalma toplumda pnömokok yayılımını önleyerek aşılınmayan kişilerde de bağışıklık sağlamaktadır. ABD'de KPA-7 uygulamasıyla aşının hedef yaş grubu dışında da İPH insidansında azalma sağladığı gösterilmiştir (Şekil 11). 2003 itibariyle, KPA-7 ile doğrudan engellenen her bir aşı tipi İPH olgusu için; dolaylı yoldan iki olgunun daha engellendiği saptanmıştır (110).

Şekil 11. ABD'de 1998-2003 yıllarında yaşlara göre KPA-7 serotipleriyle meydana gelen İPH insidans hızında azalma (110)



Tüm yaş gruplarında, 1998-1999 ile 2003 yılı kıyaslandığında, İPH insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir.

İmmünojenisite:

KPA-7 tüm aşı serotiplerine karşı belirgin bir antikor cevabını tetikleyerek bağışıklık sağlamaktadır (111). Ayrıca immünolojik hafıza oluşturabilme yeteneğine sahiptir (112).

2.6. Pnömonokok infeksiyonlarında maliyet ve KPA-7'nin verimliliğini araştıran farmakoeconomik çalışmalar

ABD’de hasta başına düşen maliyet pnömokok menenjitinde 11.081 dolar, pnömokok bakteriyemisinde 2313 dolar, konsolidasyon gösterilen pnömonide 1464 dolar, basit AOM atağında ise 294 dolar olarak bulunmuştur. Yıllık maliyet ise pnömokok menenjitinde 9 milyon, pnömokok bakteriyemisinde 35 milyon, pnömonide 113 milyon dolar iken AOM’de 3-5 milyar doları bulmaktadır (113). Tüm pnömokok infeksiyonları arasında en fazla maliyeti, yüksek atak sayısı nedeniyle, AOM’nin oluşturduğu görülmektedir.

Özellikle batı ülkelerinde, çocuklarda konjuge pnömokok aşısının ekonomik değerlendirmesinin yapıldığı çok sayıda farmakoeconomik çalışma mevcuttur ve kazanılan yaşam yılı başına maliyet 14.000-277.000 Amerikan doları arasında değişmektedir (Tablo 13). Çalışmaların çoğunda aşı etkinliği ABD (97) ve Finlandiya’daki (52) çalışmalara dayandırılarak aşı serotipleriyle meydana gelen invazif hastalıkta %97, tüm invazif hastalıklarda %89, AOM’de %6 ve klinik olarak tanı konulan pnömonide %6 olarak kabul edilmiştir. ABD’de 3.8 milyon çocuğun KPA-7 ile aşılama durumunda 12 bin menenjit ve bakteriyemi, 53 bin pnömoni, 1 milyon AOM olgusunun ve 116 ölümün önlenilebileceği; aşılamanın pnömokok hastalıklarına bağlı doğrudan tıbbi maliyeti 342 milyon dolar azaltacağı tahmin edilmektedir (114). Yine ABD’de Ray ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KPA-7’nin ilk 5 yılda 38.000 İPH olgusunu önlediği tespit edilmiş ve kazanılan yaşam yılı başına maliyet 112.000 dolar olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada toplumsal bağışıklama sonucu elde edilen dolaylı etki de gözönüne alındığında önlenen İPH sayısı 109.000’e çıkmakta, kazanılan yaşam yılı başına maliyet ise 7500 dolara düşmektedir (42) (Tablo 14). İngiltere’de KPA-7 uygulaması ile pnömokoklara bağlı 54.384 infeksiyon atağının ve 29 ölümün engelleneceği belirlenmiş ve kazanılan yaşam başına maliyet 50.400 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır (9). İspanya (115), Kanada (116), Almanya (11) ve İsviçre’de (39) yapılan çalışmalarda KPA-7 ile aşılama verimli bulunmuştur.

Dünyanın en fakir 15 ülkesinde pnömokok aşılama verimliliğinin araştırıldığı bir çalışmada aşı maliyetinin olgu başına 5-10 Amerikan doları olması durumunda DALY başına maliyet 99 Amerikan doları bulunmuş ve verimli bir

müdahale olarak nitelendirilmiştir (13). Finlandiya’da ve Avusturya’da yapılan çalışmalarda ise KPA-7 aşılması dializ, meme kanseri ve servikal kanser taramaları kadar verimli bulunmamıştır (117, 41). Yine Hollanda’da Bos ve ark. (118) meningokok C ya da influenza aşılması gibi faaliyetlerle karşılaştırıldığında KPA-7 aşılmasını verimli bulmamışlardır.

Tablo 13. KPA’nin verimlilik çalışmaları (dolaylı etki hariç)

Ülke	Referans	Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD doları 000)
ABD	Lieu ve ark (119)	176
Kanada	Lebel ve ark. (120)	108
Kanada	De Wals ve ark. (38)	87
Kanada	Moore ve ark. (116)	30 - 63
İsviçre	Ess ve ark. (39)	29 (QALY başına)
İsviçre	Ruedin ve ark. (121)	37 (QALY başına)
Almanya	Claes ve ark. (11)	14 - 71
Finlandiya	Salo ve ark. (69)	277
İspanya	Asensi ve ark. (115)	23
Hollanda	Bos (118)	57
İngiltere	McIntosh ve ark. (9)	50
İngiltere	Melegaro ve ark. (70)	226
Avustralya	Butler ve ark. (41)	147

Tablo 14. KPA'nin verimlilik çalışmaları (dolaylı etki dahil)

Ülke	Referans	Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD doları 000)
ABD	Ray ve ark (42)	7.5
İngiltere	McIntosh ve ark. (122)	9
İngiltere	Melegaro ve Edmunds (70)	11

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırmada matematiksel bir model kullanılarak çocuklarda KPA-7'nin uygulanması ve uygulanmaması durumlarında ortaya çıkan hastalık sayısı, ölümler ve maliyetler karşılaştırılarak aşının verimliliği araştırılmıştır. Modelde kullanılan verilerin hazırlanmasında İstanbul'daki 12 hastaneden elde edilen bilgiler yanında UHY-ME çalışması (8) ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) raporlarından (123) yararlanılmıştır. Yeterli veri bulunmayan durumlar için uzman görüşü ve literatürde yer alan kaynaklar kullanılmıştır.

3.1. Araştırma Evreni ve Örneklem

İstanbul'da 12 hastanede tedavi gören 1 ay-5 yaş arası çocukların 10 yaşına kadar takip edildiği varsayılarak oluşturulan araştırma kohortu 10 seneyi kapsamaktadır. Türkiye'de yıllık doğum kohortu 1.4 milyondur. Modelde kullanılan verilerin çoğu İstanbul'da 12 hastanede menenjit, sepsis ve pnömoni tanısıyla tedavi gören çocuklardan elde edilmiştir. Bu hastaneler 13 milyonluk İstanbul nüfusunun %65'ini kapsamaktadır. İstanbul ise 70 milyonluk Türkiye nüfusunun %19'unu oluşturmaktadır. Hastanelerin seçiminde çocuklarda sepsis, menenjit ve pnömoni hastalıklarının tedavi edilebildiği en büyük üniteler olma özelliği yanında verilerin ulaşılabilir nitelikte olması ve hastane yönetimi tarafından çalışmaya izin verilmesi faktörleri göz önünde bulundurulmuştur.

3.1.1. Hastaların seçimi:

İstanbul'da 1 Ocak 2005-31 Aralık 2005 tarihleri arasında sepsis, menenjit ve pnömoni tanısıyla yatırılarak tedavi edilen ve yaşları 1 ay- 5 yaş arasında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu belirlenirken aşağıda tanımlanan ulusal ve uluslararası klavuzlarda (124, 125, 126) kabul edilen sepsis, bakteriyel menenjit ve pnömoni tanımları kullanılmıştır.

Sepsis

Uluslararası Çocukluk çağı Sepsis Konferansı 2005 tanımlarına göre (124); Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile birlikte kanıtlanmış (kültür pozitifliği) ya da klinik olarak şüphelenilmiş enfeksiyon bulunan hastalar sepsis olarak tanımlanmıştır.

Akut bakteriyel menenjit

DSÖ, 2003 yılı aşı ile önlenabilir hastalıkların sürveyansı raporları (125) uyarınca; Bakteriyel menenjit, klinik bulgular (ani başlayan ateş, baş ağrısı ve ense sertliği, meningeal irritasyon bulguları, bilinç değişiklikleri gibi bulgulardan biri) yanında etkenin beyin omurilik sıvısı (BOS) veya kanda kültür, gram boyama ya da antijen testi ile gösterilmesi; etken gösterilemeyen durumlarda BOS bulanıklığı veya BOS'ta mm³'de >100 lökosit olması veya BOS'ta mm³'de 10-100 lökosit olması yanında BOS glukoz < 40mg/dl veya BOS protein >100mg/dl olması olarak tanımlanmıştır.

Pnömoni

Türk Toraks Derneği Pediatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu 2008 Raporu'na göre (126) çocuklarda toplum kökenli pnömoni, önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir çocukta ortaya çıkan öksürük, takipne veya solunum güçlüğü gibi akut olarak başlayan solunumsal belirtilerin varlığı ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik tablo olarak tanımlanmıştır.

3.1.2. Menenjitli hastaların Takibi:

Akut bakteriyel menenjit tanısıyla çalışmaya alınan hastalar MÜTF Pediatrik Enfeksiyon Bölümü, Pediatrik Nöroloji Bölümü ve Odyoloji bilim dallarına davet edilerek fizik muayene, odyolojik ve nörogelişimsel testlerle sekel yönünden incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların odyometrik değerlendirme testleri Odyoloji Bilim Dalı'nda görevli uzmanlar tarafından yapılmıştır. Koklear fonksiyonun değerlendirilmesinde tarama aracı olarak Echocheck Otoakustik Emisyon cihazı kullanılmıştır. Pediatrik nöroloji uzmanlarınca hastalara Denver II testi uygulanmış ve herhangi bir alanda 5 ya da daha fazla gecikmesi olan olgular anormal olarak değerlendirilmiştir.

3.1.3. Verilerin toplanması

Çıkış tanılarının kaydedildiği protokol defterleri, hastane otomasyon kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek elde edilen sosyodemografik ve maliyet bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir (Ek 1). Döner sermaye ve eczane kayıtlarından hastaların hastanede yattıkları süre içinde ortaya çıkan doğrudan tıbbi maliyetleri (ilaçlar, laboratuvar testleri, hastanede yatmanın maliyeti vb.) ilaç ve toplam faturalandırma olarak iki ayrı grupta belirlenmiştir. Hastanın yatış statüsü evraklı (Emekli Sandığı, Sosyal Sigortalar Kurumu-SSK, Bağkur, Yeşil kartlı) ve ücretli şeklinde sınıflandırılmıştır. Maliyetler Amerikan doları olarak hesaplanmıştır.

3.2. Araştırma Yöntemi

Analiz, MS-Excel 2000'de oluşturulan Markov kohort model (Simplified Prevenir Economic Model Version 5.9 28 Nov 2002) (9) kullanılarak yapılmıştır. Markov modelleri, zaman içerisinde tekrar eden kritik olayların ve bu olaylarla ilgili olarak ortaya çıkan klinik durumların analizinde, geleneksel karar ağacı modellerinden daha faydalı olabilirler (127). Model 10 yıllık bir perspektife sahiptir ve en az 10 yıl süreyle devam eden bir koruma öngörmektedir. Verimlilik ölçütü olarak kazanılan yaşam yılı

başına net maliyet kullanılmıştır. Net maliyet aşılamanın oluşturacağı ek maliyetten aşılama ile sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımındaki azalma sonucu ortaya çıkan maliyet tasarrufunun çıkarılmasıyla elde edilmiştir.

Araştırma kohortu 6 aylık yaş bantlarından oluşmaktadır. 6 aydan küçük çocuklar ise ayrıca 0-2, ve 2-6 aylık olmak üzere gruplandırılmıştır. Her bir yaş bandında aşılama olması ve olmaması durumlarına göre dört hastalığın (pnömokok menenjit, pnömokok septisemisi, tüm nedenlere bağlı pnömoni ve tüm nedenlere bağlı AOM) hastalık yükü verileri (insidans, mortalite) ve maliyetleri tanımlanmıştır. KPA-7 ile önlenecek vakalar ve ölümler ile bunun sonucu olarak elde edilecek maliyet tasarrufu hesaplanarak aşının verimlilik analizi yapılmıştır. Hesaplamalar primer aşılamanın (2. aydan itibaren 3 dozda ve 2. yıl içinde 4. doz) yanı sıra yakalama aşılama için de aşağıdaki şemaya göre yapılmıştır.

- a) Yakalama bebek (6-12 ay): 2 doz + 1 rapel (2.yılda)
- b) Yakalama çocuk 1 (12-18 ay): 2 ay arayla 2 doz
- c) Yakalama çocuk 2 (18-24 ay): 2 ay arayla 2 doz

Verilerdeki makul ölçülerde oluşabilecek farklılıkların modelde elde edilen sonuçları ne ölçüde etkileyebileceğini ölçmek amacıyla hastalık insidansı, aşı etkinliği ve aşı maliyeti gibi önemli parametreler için tek yönlü duyarlılık testleri yapılmıştır. Modelde kullanılan verilerin hesaplanması EK 2’de gösterilmiştir.

3.2.1. Hastalık yükü verileri

İstanbul’da 12 hastanede elde edilen verilerin ülke geneline uyarlanmasıyla çocuklarda pnömokok menenjit, pnömokok septisemisi ve pnömoni insidansı bulunmuştur.

Menenjitte etken saptanamayan vakaların %36’sının, sepsiste ise %16’sının pnömokoklara bağlı olduğu kabul edilmiştir (128, 76). Hastanede yatarak tedavi gören pnömonilerin tüm pnömoni olgularının %25’ini oluşturduğu varsayılmıştır (uzman görüşü). İstanbul’da 12 hastanede pnömoni tanısıyla yatarak tedavi gören olgu sayısından yola çıkarak Türkiye’de toplam pnömoni (ayaktan ve yatarak tedavi gören) sayısı bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı, 2004 yılı istatistiklerinde 30.476 hastanın AOM ve mastoidit tanısıyla yatarak tedavi gördüğü belirtilmektedir (129). UHY-ME çalışmasında

ise Türkiye’de AOM sebebiyle tedavi edilecek olgu sayısı 5.6 milyon olarak tahmin edilmiştir (8). Çelişkili verilerden dolayı çalışmamızda, Avrupa ülkeleri’nde bildirilen bu yaş grubunda yaklaşık her üç çocuktan birinin AOM atağı geçireceği bilgisine dayanarak (52, 70, 96), 1.6 milyon vaka analize dahil edilmiştir. Pnömonokok menenjitinde mortalite 2 yaşına kadar %5.4, 2 yaş üstünde %4.5; pnömonokok sepsisinde ise 1 yaşına kadar %2, 1 yaşından sonra %1.4 olarak kabul edilmiştir (99). TUİK verilerine göre 2005 yılında 5 yaş altı ölüm sayısı 13.253’tür (123). UHY-ME sözel otopsi araştırması (130) raporuna göre toplam ölümlerin %14’ü pnömoniye bağlıdır. Bu bilgilerden yola çıkarak pnömonide vaka ölüm hızı %6.2 olarak hesaplanmıştır.

3.2.2. Aşının etkinliği

KPA-7’nin invazif pnömonokok hastalıkları üzerindeki etkinliği, geniş kapsamlı bir çalışmada aşı serotipleriyle ortaya çıkan İPH’de %97,4 olarak belirlenmiştir (97). Modelde pnömonokok sepsisi ve pnömonokok menenjitinde aşı etkinliği için bu oran kullanılmıştır. Pnömonide aşı etkinliğinde 2 yaş altı çocuklarla ilgili ABD kaynaklı son ulusal etkililik verilerine göre %39 rakamı esas alınmıştır (alt sınır %22, üst sınır 52). Bu rakam ilgili çalışmanın etkinlik sonucunun %95 güven aralığına göre ortalamasını teşkil etmektedir ve geniş ölçekli klinik çalışmalarda bildirilen aralık içindedir (103). Aşının tüm sebeplere bağlı AOM üzerindeki etkisi Finlandiya’da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak %6 şeklinde kullanılmıştır (52). Modelde, Hib aşısı ile ilgili immünojenisite verileri dikkate alınarak (131), aşı etkinliğinin 5 yaşına kadar %1, daha sonraki yıllarda %3 oranında azalma göstereceği öngörülmüştür. KPA-7 aşısının etkinliği Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. KPA-7'nin etkinliği

Hastalık	Etkinlik	Kaynak
Septisemi ve menenjit (aşı serotiplerine karşı etkinlik)	%97.4	Black S ve ark (97)
Pnömoni (tüm nedenlere bağlı pnömoni)	%39	Grijalva CG ve ark. (103)
AOM (tüm nedenlere bağlı AOM)	%6	Eskola ve ark. (52)

3.2.3. Serotip kapsamı

Türkiye’de yaşıa göre serotip kapsama oranı bu konuda ölkemizde yapılan en son ve en geniş kapsamlı çalışma göz önüne alınarak 0-2 yaş grubu için %63, 2 yaş üstü %35 olarak kabul edilmiştir (59) (Tablo 16).

Tablo 16. Modelde kullanılan parametreler

Parametre	Değer	Kaynak
Türkiye yıllık doğum kohortu	1.4 milyon	TUİK (123)
Aşı serotip kapsama oranı	< 2 yaş: %63 2-10 yaş: %35	Yalçın I ve ark. (59)
Aşı uygulanma oranı	%86	Uzman görüşü*
Aşı maliyeti	Doz başına 30 ABD doları, Aşı uygulama maliyeti: 4 ABD doları	
İndirgeme oranı	%3	NICE** (132)

*Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri ile yapılan görüşmede aşılama oranı en düşük olan bölgede %86 olarak bildirilmiştir.

** The National Institute for Health and Clinical Excellence

3.2.4. Maliyetler

12 hastaneden elde edilen veriler doğrultusunda yatarak tedavi gören menenjit, sepsis ve pnömonili hastaların vaka başına birim maliyeti bulunmuştur. Ayaktan tedavi edilen pnömoni ve AOM maliyetlerinin hesaplanmasında ise UHY-ME projesi verilerinden yararlanılmıştır (8). Hastalıkların maliyeti vaka sayısı ile vaka başına birim maliyetin çarpımıyla elde edilmiştir.

Menenjite bağlı olarak ortaya çıkan sekellerin maliyeti de analize dahil edilmiştir. Ağır ve kalıcı sağırılık olasılığı %15.5, beyin hasarı olasılığı %9.7, nörolojik hasar olasılığı %6, tekrarlayan konvülsiyon olasılığı ise %7 olarak kabul edilmiştir (80, 133, 134). Bu sekellerin uzun dönemde oluşturduğu maliyetler İngiltere’de sağırılık için olgu başına 60.602 İngiliz sterlini, beyin hasarında ise olgu başına 811.290 İngiliz sterlini olarak bildirilmektedir (135) Türkiye’de kişi başına düşen milli gelirin İngiltere’dekinin yaklaşık %8-10’u olması nedeniyle araştırmamızda sekel maliyetinin hesaplanmasında İngiltere verilerinin 1/10’u kullanılmıştır.

3.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Analizde veriler aşağıdaki basamaklara göre değerlendirilmiştir.

- 1) Hastalığa ait birim maliyetin hastalık sayısı ile çarpılması ile **4 hastalığın toplam maliyeti**, aşılama olan ve olmayan durumlar için ayrı olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetlere aşılama olan grupta aşılama maliyeti, aşılama olmayan grupta ise hastalığın sebep olduğu sekeller nedeniyle ortaya çıkan uzun dönem maliyetler ilave edilerek toplam maliyetler bulunmuştur.

- 2) **Aşı ile önlenbilir hastalıkların sayısı**

Pnömonokok sepsisi (sepsislerin %16’sı) $\times$ **serotip kapsamı** (0-2 yaş grubu için %63, 2 yaş üstü %35) $\times$ **aşı etkinliği** (%97,4) $\times$ **aşı uygulanma oranı** (%86)

+

Pnömonokok menenjiti (menenjitlerin %36'sı) × **serotip kapsamı** (0-2 yaş grubu için %63, 2 yaş üstü %35) × **aşı etkinliği** (%97,4) × **aşı uygulanma oranı** (%86)

+

Pnömoni (radyolojik doğrulanmış) × **aşı etkinliği** (%39) × **aşı uygulanma oranı** (%86)

+

AOM × **aşı etkinliği** (%6) × **aşı uygulanma oranı** (%86)

formülüyle bulunmuştur.

- 3) Pnömonokok hastalıklarına bağlı mortalite oranları (pnömonokok menenjitinde 2 yaşına kadar %5.4, 2 yaş üstünde %4.5; pnömonokok sepsisinde ise 1 yaşına kadar %2, 1 yaşından sonra %1.4, pnömonide %6.2, AOM'de 0) kullanılarak **aşılama ile önlenen ölümler** bulunmuştur.
- 4) Model hastalık olmadığı durumda yaşam beklentisinin 78 yıl olduğunu, hastalığa bağlı ölümlerin ise ortalama 3 yaşında ortaya çıktığını varsaymaktadır. Aşılama ile önlenen ölümler, 75 sayısı ile çarpıldığında **kaybedilen yaşam yılı sayısı** bulunmuştur.
- 5) Aşılanan ve aşılanmayan gruptaki toplam maliyetler arasındaki farkın kazanılan yaşam yılına bölünmesi ile **kazanılan yaşam yılı başına aşılama maliyeti** elde edilmiştir. Verimlilik ölçütü olarak kazanılan yaşam yılı başına maliyet kullanılmıştır.

İngiltere'deki Ulusal Sağlık ve Mükemmellik enstitüsü (NICE) bu tür müdahalelerin eşik değerini 60.000 ABD doları olarak belirtmektedir (132). Türkiye'de kişi başına düşen milli gelirin İngiltere'dekinin yaklaşık %8-10'u olması nedeniyle araştırmamızda verimlilik için eşik değer olarak 6000 Amerikan doları alınmıştır. Ayrıca aşılama sonrası ortaya çıkacak dolaylı etkiyi (*herd effect*) ölçmek için modelin toplumsal bağışıklama dahil olan uyarlaması (122) kullanılmıştır. Erişkinlerde pnömonokok hastalıkları insidansı ve mortalitesi tahmininde UHY-ME çalışması verileri kullanılmıştır (8). Aşılanmanın, 20-39 yaş, 40-64 yaş ve 65 yaş üstü erişkinlerde ortaya

ıkan pnömokok hastalıklarında sırasıyla %32, %8 ve %18 oranlarında azalma sağlayacağı öngörülmüştür (98). Erişkin hasta tedavi maliyeti hesaplanmasında İngiltere verilerinin (136) 1/5'i kullanılmıştır.

3.3. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma  ncesi Sağlık Bakanlığı araştırma izni ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı alınmıştır. Araştırma kapsamındaki Bezmi Alem Vakıf Guraba Eğitim Hastanesi (EH), Zeynep Kamil EH, Bakırköy Kadın Doğum ve  ocuk Hastalıkları EH, Haseki EH, Haydarpaşa Numune EH, şişli Etfal EH, Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göztepe EH, Okmeydanı EH, Yakacık  ocuk Hastanesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi ve Marmara Üniversitesi Hastanesi Başhekimliklerinden de gerekli izinler alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 12 hastanede, 1 ay- 5 yaş arasında 293 menenjit, 78 sepsis ve 1440 pnömoni olgusu tespit edilmiştir. 1440 pnömoni olgusunun 975'inde akciğer grafisinde infiltrasyon saptanmıştır (radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni). Olguların yatış merkezine göre dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların yatış merkezine ve hastalığa göre dağılımı

Merkez (merkez no)	Hastalık türü		
	Menenjit	Sepsis	Pnömoni
	n (%)	n (%)	n (%)
VGH (1)	10 (3.4)	1 (1.3)	85 (5.9)
ZKH (2)	42 (14.3)	19 (24.4)	68 (4.7)
KDH (3)	25 (8.5)	5 (6.4)	186 (12.9)
HEH (4)	21 (7.2)	11 (14.1)	176 (12.2)
BEH (5)	56 (19.1)	7 (9.0)	219 (15.2)
GEH (6)	31 (10.6)	8 (10.3)	109 (7.6)
HNH (7)	25 (8.5)	7 (9.0)	191 (13.3)
ŞEH (8)	41 (14)	13 (16.7)	202 (14)
MÜTF (9)	5 (1.7)	4 (5.1)	30 (2.1)
CTF (10)	17 (5.8)	3 (3.8)	13 (0.9)
OEH (11)	20 (6.8)	0	46 (3.2)
YÇH (12)	0	0	115 (8)
TOPLAM	293 (100)	78 (100)	1440 (100)

Örneklem çerçevesinde ve hastalık türüne göre hastaların cinsiyet, yaş ve Sosyal Güvenlik Kurumu bilgileri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan sepsis, menenjit ve pnömonili hastaların yatış süresi, mortalite ve maliyet bilgileri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellikler	Hastalık		
	Menenjit	Sepsis	Pnömoni
	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet			
Erkek	200 (68.3)	44 (56)	871 (60.5)
Kadın	93 (31.3)	34 (43)	569 (39.5)
Yaş			
1-6ay	97 (33.1)	46 (59)	511 (35.5)
7-24	100 (34.1)	22 (28.2)	609 (42.4)
25-36	26 (8.9)	2 (2.6)	133 (9.2)
37-60	70 (23.9)	8 (10.3)	185 (12.9)
Sağlık Güvencesi			
Evraklı	215 (73.4)	38 (60.3)	655 (45.5)
Ücretli	45 (15.4)	32 (39.7)	140 (9.7)
Bilinmiyor	33 (11.3)	15 (19.2)	645 (44.8)

Tablo 19. Menenjit, sepsis, ve pnömonili hastaların yatış süresi, mortalite ve maliyet bilgileri

Tedavi parametresi	Menenjit	Sepsis	Pnömoni
Yatış süresi (gün) *	12± 6	9.3± 7.5	7± 6
Mortalite (%)	2 (0.8)	15 (19.2)	3 (0.2)
Olgu başına toplam tedavi maliyeti (ABD doları)	1000	500	325

*ortalama±SD

Menenjitli hastaların 141'ine (%48) sekel gelişimi açısından işitme testi, nörolojik muayene ve denver testi uygulanmıştır. Hastaların %24.8'inde bir ya da daha fazla sekel tespit edilmiştir. Sekelli hastaların özellikleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Menenjitli hastaların sekel gelişimi açısından dağılımı

Özellikler	Kategoriler	n	%
Sekel gelişimi	Yok	103	75,2
	İşitme kaybı	11	8.4
	Nöromotor gerilik	14	10.7
	Nörogelişimsel testlerde gerilik	19	14.5
	Hidrocefali	14	5.6

Türkiye'de yıllık doğum kohortu 1.4 milyondur. Model 10 yıllık kohort süresince, her yıl 555 pnömokok menenjit, 2333 pnömokok sepsisi, 29.901 radyolojik olarak doğrulanmış pnömuni ve 5.070.068 AOM olgusu gelişeceğini tahmin etmiştir. Pnömokok menenjitinde 5 yaş altı çocuklarda yıllık insidans 100 binde 1-3, pnömokok sepsisinde ise 4 yaşına kadar 100 binde 3, beş yaşından sonra ise 100 binde 0.5 olarak hesaplanmıştır. Beş yaş altı çocuklarda AOM insidansı ise binde 275 olarak bulunmuştur. Dört pediatrik hastalığın insidans hızları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Beş yaş altı çocuklarda birim zaman diliminde pnömokok menenjit, pnömokok septisemisi, pnömoni ve AOM atak hızı (100.000 çocukta)

Üst yaş sınırı (ay)	Pnömokok menenjit	Pnömokok septisemisi	Pnömoni (tüm sebepler dahil)	AOM (tüm sebepler dahil)
2	4	7.5	343	33000
6	5	15	557	33000
12	5	22.5	457	33000
18	5	22.5	264	33000
24	5	22.5	264	33000
30	3	12.5	43	33000
42	3	12.5	43	33000
48	3	12.5	43	33000
54	3	12.5	43	33000
60	3	12.5	43	33000

Olgu başına tedavi maliyetleri; pnömokok menenjitinde 1000 Amerikan doları (uzun dönem sakatlıklar dahil edildiğinde 18.864 Amerikan doları), pnömokok sepsisinde 500 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır. Yatarak tedavi gören 7500 olgunun maliyeti (325 Amerikan doları/olgu) ile ayaktan tedavi edilen 22.500 olgunun maliyetinin (75 Amerikan doları/olgu) ortalaması alınarak pnömonide olgu başına maliyet 137.5 Amerikan doları bulunmuştur. AOM’de olgu başına maliyet 30 Amerikan doları olarak alınmıştır. Aşılama maliyeti ise primer kohort için 144.5 milyon Amerikan doları olarak hesaplanmıştır (aşı maliyeti doz başına 30 Amerikan doları, aşı uygulama maliyeti her doz için 4 Amerikan doları). Modelde yer alan enfeksiyonların maliyetleri Tablo 22’de gösterilmiştir.

KPA-7 primer kohort şeklinde 4 dozda uygulandığında çocuklarda yılda 241.808 hastalık olgusunun ve 559 ölümün önleneceğini öngörülmektedir (208 pnömokok menenjit, 906 pnömokok septisemisi, 8338 pnömoni ve 232.355 AOM). Aşılama ile toplam 41.952 yaşam yılı kazanılmaktadır (Tablo 23).

Verimlilik analizi sonucunda KPA-7’nin primer kohort şeklinde 4 dozda uygulanması durumunda kazanılan yaşam yılı başına direkt maliyet 3166 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır. Yakalama aşılama şemasına göre maliyet analizi yapıldığında 12 ay ve üzerinde aşılama başlandığı durumlarda maliyetin arttığı görülmektedir. KPA-7’nin verimlilik analizi sonuçları Tablo 24’de gösterilmiştir.

Aşılamanın yarattığı dolaylı etki (*herd effect*) de analize dahil edildiğinde kazanılan yaşam yılı başına maliyet 2914 Amerikan dolarına inmektedir (%8’lik azalma).

Tablo 22. Tedavi maliyetlerinin özeti (ABD doları)

Sağlık durumu	Pnömonok menenjit	Pnömonok septisemisi	Pnömoni (tüm sebepler dahil)	AOM (tüm sebepler dahil)
Tedavi maliyetleri	1000	500	137.5	30
Sakatlık olasılığı				
Sağırılık	%15.5	0	0	0
Beyin hasarı	%9.7	0	0	0
Fokal nörolojik defisit	%6	0	0	0
Kronikleşmiş nöbetler	%7	0	0	0
Uzun dönem maliyet –Sakatlık başına				
Sağırılık (her bir sağır çocuk için)	12.120			
Beyin hasarı (her bir beyin hasarlı çocuk için)	162.258			
Fokal nörolojik defisit (çocuk başına-10 yıl ve üzeri)	3016			
Kronikleşmiş nöbetler (çocuk başına, 10 yıl ve üzeri)	948			
Uzun dönemli maliyet-enfeksiyon başına	17.864	0	0	0
Toplam sağlık Harcaması (akut + uzun dönem, vaka başına)	18.864	500	137.5	30

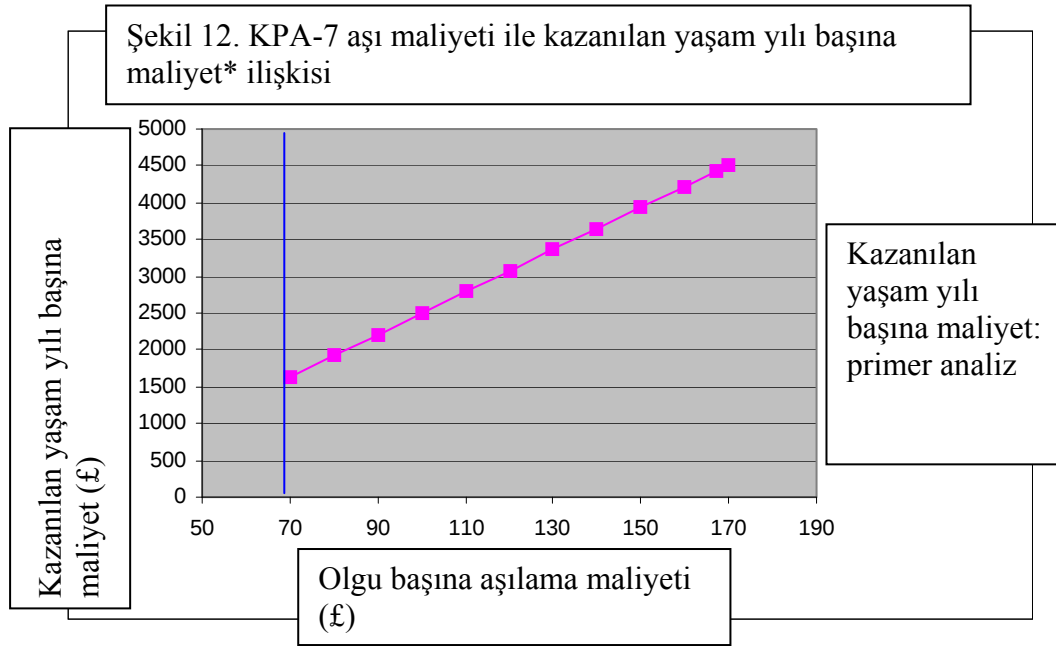
Tablo 23. KPA-7'nin primer kohort şeklinde uygulanması durumunda elde edilen verimlilik analizi sonuçları

	Aşılama yok	Aşılama var	Fark
Pnömonokok septisemisi (n)	2333	1426	-906
Pnömonokok menenjitisi (n)	552	345	-208
Pnömonokok pnömonisi (n)	29.901	21.563	-8338
Otitis media (n)	5.070.068	4.837.713	-232.355
Dört hastalığın maliyeti (milyon ABD doları)	146.8	138.6	-4.1
Aşılama (ABD doları)	0.0	144.4	144.4
Uzun dönem maliyetler (milyon ABD doları)	9.2	4.84	-3.6
Toplam maliyet (milyon ABD doları)	156	288.8	132.8
Çocukta aşılama ile önlenen ölümler (n)	1923	1363.9	-559.4
Çocukta kaybedilen yaşam yılları	144.242	102.290	-41.952
Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD doları)		3166	

Tablo 24. KPA-7'nin ulusal aşı programı kapsamında uygulanması durumunda kazanılan yaşam yılı başına maliyet

Kohort	Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD doları)	Ulusal aşılama programı maliyeti (milyon ABD doları)
Primer	3166	144
Yakalama bebek	3090	54
Yakalama çocuk 1	2854	36
Yakalama çocuk 2	4774	36

Primer kohort şeklinde bir çocuğun aşılınması 68 İngiliz sterlinine (136 Amerikan doları) mal olmaktadır. Aşı maliyeti arttıkça kazanılan yaşam yılı başına maliyet de artmaktadır (Şekil 12).



*İngiliz sterlini (£)

Duyarlılık analizi sonuçları değerlendirildiğinde kazanılan yaşam yılı başına maliyet fazla değişmemiştir. Aşı maliyetinin %50 arttırıldığı ya da pnömonide aşı etkinliğinin %39 yerine %22 olduğu kabul edildiğinde, primer kohortta, kazanılan yaşam yılı başına maliyet sırasıyla 5100 ve 5400 Amerikan dolarına yükselmiş ancak verimlilik korunmuştur (Tablo 25).

Tablo 25: Duyarlılık Analizi – Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ortalama (ABD doları 000))

Parametre	Primer aşılama	Yakalama bebek	Yakalama çocuk 1	Yakalama çocuk 2
Menenjitte bağlı hastane yatışı %50 arttırıldığında	3.1	3.0	2.8	4.7
Menenjitte bağlı hastane yatışı %50 azaltıldığında	3.2	3.2	2.9	4.9
Yıllık bakteriyemi/septisemi insidansı %50 arttırıldığında	3.1	3.0	2.8	4.6
Yıllık bakteriyemi/septisemi insidansı %50 azaltıldığında	3.2	3.2	2.9	4.6
Pnömoniye bağlı hastane yatışı %50 azaltıldığında	3.1	3.1	2.8	4.8
Pnömonide aşı etkinliği %39’dan %22’ye azaltıldığında	5.4	5.3	4.8	8.0
AOM insidansı %50 azaltıldığında	3.2	3.2	3.0	4.9
Öngörülen yıllık aşı etkinliğinde azalma 2 katına çıkarıldığında	3.2	3.1	2.9	4.8
Aşı maliyeti %50 arttırıldığında	5.1	5.0	4.7	7.8

5. Tartışma

Verimlilik analizi, kısıtlı kaynakların en etkili kullanımını tespit eden bir yöntemdir (24). Sağlık hizmetlerinin sunumunda kullanılan kaynaklar her ülkede sınırlı olduğundan devletin hangi sağlık hizmetlerine mali destek sağlayacağına dair seçimler her zaman yapılmalıdır. Hangi müdahalelerin maliyetlerine değer olduklarını anlayabilmek için sağlık planlayıcıları verimlilik metodolojisini kullanmaktadırlar. Bir çok göstergeye göre Türk sağlık sektörü sağlık çıktılarını elde etme konusunda düşük performans göstermektedir (137). Sağlık Bakanlığı, hastalık yükünün tespiti için rutin değerlendirme sisteminin kurulmasını, sağlık müdahalelerinin verimliliğini araştırmak amacıyla yerel kapasitenin geliştirilmesini ve maliyet çalışmaları yapılmasını önermektedir. Çalışmamız Türkiye’de çocuklarda pnömokok infeksiyonlarının maliyetini ve aşılamanın verimliliğini inceleyen ilk araştırmadır. Bu tip araştırmalar daha önce yüksek ve düşük gelirli ülkelerde yapılmıştır. Türkiye gibi orta gelir düzeyindeki ülkeler arasında ilk olması çalışmamızın önemini arttırmaktadır.

ABD’de, 2000 yılında, KPA-7’nin rutin olarak kullanılmaya başlamasından sonra 2 yaş altındaki çocuklarda İPH insidansında %80 azalma meydana gelmiştir (61). Bir çok ülkede ise aşı maliyeti yanında toplumda pnömokok hastalıklarının insidansının tam olarak bilinmemesinden dolayı aşı takvimine alınması zaman almaktadır. Etkili bir aşılama ile pnömokok hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesinin yanı sıra antibiyotik kullanımı, antibiyotik direnci, hastane yatışı ve menenjitte ortaya çıkabilecek beyin hasarı gibi uzun dönem sekellerden de korunma mümkündür. Farmakoeconomik analizler bu etkilerin ölçümünü sağlayarak aşılamanın toplumsal faydalarını da ortaya koyabilir.

Son yıllarda, özellikle bir çok batı ülkesinde KPA-7’nin verimliliğini araştıran farmakoeconomik çalışmaların yapıldığı gözlenmektedir. 2002-2006 yılları arasında yapılan 15 ekonomik analizin tümünde matematiksel bir model kullanılmıştır (92). Çalışmaların bir kısmında ülkeye özgü pnömokok hastalık insidansı, mortalitesi ve serotip kapsama oranı gibi verilerin kullanıldığı, bazılarında ise diğer ülkelerde yapılmış çalışmalardan yola çıkarak aşının getireceği faydalar hakkında tahminlerde bulunulduğu

görülmektedir. Çalışmamızda, İstanbul'da 12 hastanede elde edilen bilgiler yanında UHY-ME çalışması verileri kullanılarak ülke genelinde pnömokok hastalıklarında insidans hesaplaması yapılmıştır.

Verimlilik analizlerinde başlangıç noktası hastalık yükünün belirlenmesidir (138). Ülkemizde pnömokok hastalıklarının epidemiyolojisi hakkında yeterli veri yoktur. Ayrıca geri bildirim eksikliği de insidans verilerinin gerçek sayının çok altında olmasında bir faktördür. Kanra ve ark. tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjitli 59 olgunun %25.6'sının *S. pneumoniae*' ya bağlı olduğu bulunmuştur (73). Ceyhan ve ark. tarafından 1 ay- 17 yaş arası 243 bakteriyel menenjitli çocuğun incelendiği bir çalışmada olguların %22.5'inde etken olarak *S. pneumoniae* tespit edilmiş ve Türkiye'de bakteriyel menenjit insidansı 100 binde 3.5 olarak hesaplanmıştır (139). Çalışmamızda beş yaş altı çocuklarda pnömokok menenjit insidansı 100 binde 1-3, pnömokok sepsisi insidansı ise 100 binde 3 bulunmuştur. İspanya (100 binde 2.4) (140) ve Yunanistan (100 binde 6) (72) gibi ülkelerden bildirilen pnömokok menenjit insidansları da benzerlik göstermektedir. Pnömokok bakteriyemi insidansı İngiltere'de 100 binde 6.7 (141), Almanya'da 100 binde 6.9 olarak bildirilmekle birlikte bir çok çalışmada gerçek insidansın çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir (142). İtalya'da kültüre ek olarak moleküler yöntemlerin de tanıda kullanılmasıyla İPH insidansı 100 binde 11.5'den 51.8'e yükselmiştir (143). Çocukluk çağı pnömonilerinde ve AOM'de etken belirlemek oldukça güçtür. Bu nedenle çalışmamızda tüm nedenlere bağlı pnömoni ve tüm nedenlere bağlı AOM insidansları kullanılmıştır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme yüzdesi %29 olarak belirlenmiştir (144). UHY-ME çalışmasında 5 yaş altı alt solunum yolu enfeksiyonu sebebiyle tedavi edilecek olgu sayısının 1,9 milyon olduğu tahmin edilmektedir (8). Çalışmamızda, Türkiye'de 5 yaş altı çocuklarda radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni sayısı 30.000, birim zaman diliminde atak hızı 100 binde 43-557 olarak hesaplanmıştır. Pnömoni insidansı Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD gibi endüstrileşmiş ülkelerde, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde 21-296 atak/100 çocuk/yıl olarak bildirilmektedir (145). Çalışmamız-da AOM insidansı 1000'nde 275 olarak bulunmuştur. Avrupa Birliği

ülkelerinde AOM insidansı 1000 çocuk yılı başına 125-1240 arasında değişmektedir (52, 70, 91-96).

Menenjit sonrası gelişen sekeller nadir görülmekle birlikte hastalık yükünü belirlemede önemli faktörlerdir. İstanbul'da 12 hastanede tedavi gören menenjit olguları incelendiğinde işitme hasarı %7.7, nöromotor gerilik %8.7, nörogelişimsel testlerde gerilik %17.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların yalnızca %48'inde sekel gelişimi araştırılabildiğinden, bu sayıların gerçek rakamları yansıtmayabileceği düşünülerek, analizde literatürde belirtilen sekel oranları kullanılmıştır (sağırılık %15, beyin hasarı %9.7, nörolojik hasar %6, tekrarlayan konvülsiyon %7) (80, 133, 134).

Pnömonokların invazif serotipleri ülkelere göre farklılık göstermektedir. ABD'de 0-2 yaş çocuklarda İPH'ye neden olan pnömonokların %88,9'u, KPA-7 'de bulunan serogruplardır (146). Türkiye'de yaşa göre serotip kapsama oranı 2006'da Yalçın ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre 0-2 yaş grubu için %63, 2 yaş üstü %35 olarak kabul edilmiştir (59). Yakın bir bölge ülkesi olan Suudi Arabistan'da aşının 0-2 yaş grubu çocuklarda potansiyel kapsama oranının %62 olduğu bildirilmiştir (147).

Çalışmamızda olgu başına tedavi maliyetleri; pnömonok menenjitinde 1000 (uzun dönem sakatlıklar dahil edildiğinde 18.864), pnömonok sepsisinde 500, pnömonide 137.5, AOM'de ise 30 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır. Pakistan' da 2006 yılında yapılan bir çalışmada olgu başına maliyetleri sepsiste 721, menenjitte 2098, hastanede tedavi edilen pnömonide 71-236 (orta-ağır), ayaktan tedavi edilen pnömonide ise 13.44 Amerikan doları olarak belirtilmektedir (37). Pnömonok menenjitinin ortaya çıkardığı uzun dönemli sekellerin maliyetinin tahmininde Türkiye'de kişi başına düşen milli gelirin İngiltere'nin yaklaşık %8-10'u olması nedeni ile İngiltere maliyetlerinin 10'da biri kullanılmıştır (sağırılık:12.120, beyin hasarı: 162.258 Amerikan doları). Almanya'da yapılan bir çalışmada işitme kaybının olgu başına 114.900, çoklu sekellerin ise 65.445 Amerikan dolarına mal olduğu bildirilmektedir (148).

Çalışmamızda KPA-7 uygulaması ile çocuklarda yılda 208 pnömonok menenjiti, 906 pnömonok septisemisi, 8338 pnömoni ve 232.355 AOM olgusunun önleneceği sonucu elde edilmiştir. Almanya'da yapılan bir farmakoeconomik çalışmada tüm çocukların aşılansıyla yılda 95 pnömonok menenjiti, 370 pnömonok septisemisi,

16.000 pnömoni ve 198.000 AOM olgusunun önleneceği tahmin edilmiştir (148). İngiltere’de yılda 54.384 pnömokok hastalık olgunun ve 29 ölümün önleneceği öngörülmüştür (9). Gelişmekte olan 72 ülkede 3-29 aylık çocuklarda yapılan bir çalışmada ise KPA-7 ile ayaktan tedavi edilen pnömonilerin %7’sinin, pnömoniye bağlı hastane yatışlarının %35’inin, pnömokok menenjitlerinin %22’sinin, 1.16 milyon potansiyel hastane yatışının ve 262.000 ölümün önlenebileceği belirtilmiştir (13).

Bu çalışmada yapılan verimlilik analizi, KPA-7’nin ulusal aşı takviminde primer kohort şeklinde dört doz olarak uygulanması durumunda çok iyi düzeyde maliyet etkili bir sağlık müdahalesi olacağını ortaya koymaktadır (Kazanılan yaşam yılı başına maliyet = 3166 Amerikan doları, 1583 İngiliz sterlini). İngiltere’deki Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (NICE) sağlık sektöründe yapılan müdahalelerin verimlilik açısından eşik değerini 30.000 İngiliz sterlini olarak belirtmektedir (132). Türkiye’de kişi başına GSMH, İngiltere’nin 1/10’u kadardır. Bu sebeple verimlilik sınırı 3000 İngiliz sterlini olarak kabul edilebilir. DSÖ Sağlık Örgütü Makroekonomiler ve Sağlık Komisyonu (Commissions on Macroeconomics and Health) tarafından önerilen kriterlere göre de bir ülkede önlenebilen DALY gayrisafi milli hasıladan daha düşükse çok maliyet etkin, gayrisafi milli hasılanın 3 katından daha azsa bile hala maliyet etkin olarak kabul edilmektedir (149). Çalışmamızda elde edilen rakam, DSÖ’nün verimlilik sınırı için önerdiği kişi başına düşen yıllık mili gelir temelinde değerlendirildiğinde “çok maliyet etkin, uygulama hemen başlatılmalıdır” önerisi kapsamında değerlendirilmelidir.

Ülkemizde sağlık ürünleri ve tedavi yöntem/ programlarına yönelik maliyet analizi çalışmaları neredeyse yok denecek kadar azdır. Çelik ve ark. çalışmasında Ankara’da astım hastalığının doğrudan tıbbi maliyeti yılda 1465 Amerikan doları olarak bulunmuştur (150). Diğer çalışmalarda DALY başına tedavi maliyeti akciğer kanserinde 6141 Amerikan doları, hepatit C’de ise 6638 Amerikan doları olarak bildirilmektedir (8).

Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya’da yapılan çalışmalarda kazanılan yaşam yılı başına maliyet 14-277 bin Amerikan doları seviyelerinde hesaplanmıştır (138). On beş çalışmanın sonuçlarını içeren Beutels ve ark. derlemesi incelendiğinde çalışmaların bir kısmının maliyet yararlanım analizi olup sağlık çıktısı olarak DALY (Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları) veya QALY’yi (Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılları) kullandığı, verimlilik analizlerinde ise çıktıların, bizim araştırmamızda da olduğu gibi, kazanılan yaşam yılı cinsinden ifade edildiği görülmektedir (92). QALY,

kazanılan yaşam yılı yanında yaşam kalitesini de içerdüğinden daha kapsamlı bir ölçüttür. Ancak pnömokok hastalıkları arasında sekele yol açan menenjit ve çalışmamızda da menenjit sonrası gelişen sekeller analize dahil edilmiştir. Bu sebeple elde edilen verimlilik ölçütü yeterlidir. Beutels ve ark.'nın derlemesinde KPA-7 uygulamasının verimliliğini belirleyen ana faktörün aşı maliyeti ve toplumsal bağışıklama ile ortaya çıkan dolaylı etki (*herd effect*) olduğu sonucuna varılmıştır (92). İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada da aşının maliyet etkin hale gelebilmesi için aşı fiyatının 2/3 oranında azaltılması gerektiği belirtilmiştir (70). Yine Sinha ve ark. çalışmasında maliyet yararlılıktaki belirleyici etmenin, çocukluk çağı mortalite oranlarının düşük olduğu ülkelerde aşı maliyeti olduğu, diğer ülkelerde ise aşı maliyeti ve etkinliğinin eşit derecede etki gösterdiği belirtilmiştir (13).

Maliyet analizlerinde en yaygın kullanılan bakış açıları toplum, hasta, sağlık uzmanları, kurum, sigortacılar, ilaç endüstrisi ve işverenler olarak sayılabilir (19). Çalışmamızda maliyetler ödeyici perspektifinden incelenmiştir; yalnızca direkt tıbbi maliyetler hesaplanmıştır. Üretkenlikte kayıp gibi dolaylı maliyetlerin de hesaplandığı sosyal perspektif kullanılan araştırmalar daha fazla bilgi sağlamakla birlikte daha az sayıdadır (38, 118). Bazı çalışmalarda dolaylı maliyetlerin verimlilik sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (40, 151).

Ulusal KPA-7 aşılmasıyla çocuklarda aşıda bulunan pnömokok serotipleri-nin taşıyıcılığının azaldığı ve bulaştırıcılığın önlenmesi yoluyla erişkinlerde de pnö-mokok hastalıklarının azaldığı gözlenmiştir (109, 110). Aşının, aşılanmayan kişilerde oluşturduğu bu dolaylı etkinin incelendiği çalışmalar 2003 yılından itibaren yapılmaya başlamıştır. ABD'de KPA-7'nin ilk 5 yılda 38.000 İPH olgusunu önlediği ve kazanılan yaşam yılı başına maliyetinin 112.000 dolar olduğu, analize dolaylı etki dahil edildiğinde ise maliyetin 7500 dolara düştüğü belirtilmiştir (42). İngiltere'de de KPA-7'nin ulusal aşılama programına dahil edilmesiyle erişkinlerde 1168 ölümün ve 7147 ağır pnömokok hastalığının önlenebileceği ve kazanılan yaşam yılı başına 9000 Amerikan doları olarak hesaplanan maliyetin oldukça maliyet etkin bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir (122).

Aşının verimliliğini arttırabilecek bir diğer faktör aşı dozlarının azaltılması-dır. Norveç'te yapılan bir çalışmada KPA-7 aşısı 4 doz olarak uygulandığında maliyet etkin bulunmazken, 3 doz ile de aynı koruyuculuğa ulaşılabileceği varsayıldığında verimli hale

geçmiştir (40). Ancak bir çok Avrupa ülkesinde ve ABD’de 4 dozluk aşılama önerilmektedir. Çalışmamızda 4 dozluk primer aşılama yanında, 6-12 aylık, 12-18 aylık ve 18-24 aylık çocuklar için yakalama dozlarının uygulanma durumları çeşitli senaryolar şeklinde irdelenmiş ve hepsi maliyet etkin bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları iki yönüyle ilginçtir: ABD’de KPA-7 uygulaması sonrası ortaya çıkan dolaylı etkinin, doğrudan etkiden daha fazla olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle toplumsal bağışıklama ile aşılanmayan kişilerde aşılanan çocuklardan 2 kat daha fazla invazif pnömokok hastalığı önlenmiştir (152). Bazı araştırmalarda, çocukluk çağı rutin aşılama programlarına KPA-7’ nin dahil edilmesinin aşı fiyatından dolayı başlangıçta verimli olarak gözükmediği ancak dolaylı etki de analizde yer aldığı verimli hale geldiği gözlenmiştir (12, 70, 148). Çalışmamızda ise toplumsal bağışıklamanın faydası %8 gibi düşük bir düzeyde kalmıştır. Elde edilen sonuç Türkiye’nin genç bir nüfusa sahip olması ve erişkinlerdeki yaşam beklentisinin nispeten daha kısa olmasıyla açıklanabilir. Gelişmiş ülkelerde nüfus piramidi üstte ve altta geniş, ortada daralan bir yapı gösterirken, Türkiye’de üçgen şeklinde, yani artan yaşlarda giderek küçülen bir yapıdadır. Bu da hedef kitle olan bebek ve çocukların aşılanmasının önemini vurgulamaktadır. İkinci önemli veri duyarlılık analizi sonuçlarıdır. Çalışmada kullanılan verilerin çoğunun İstanbul’daki 12 hastaneden elde edilmiş olması ve bu verilerin tüm ülkeyi yansıtmayabileceği düşünülerek hastalık insidansları yanında aşı etkinliği ve aşı maliyeti gibi önemli parametrelerde duyarlılık analizi yapılmıştır. Ancak duyarlılık analizleri değerlendirildiğinde sonuçlarda önemli bir değişiklik olmamıştır. Pnömonide aşı etkinliği %39 yerine %22 kabul edildiği (Grijalva ve ark. çalışmasında %95 güven aralığına göre alt sınırı teşkil etmektedir) ya da aşı maliyetinin %50 arttırıldığı durumlarda dahi, primer kohortta, aşının verimliliğini koruduğu görülmüştür. Bu da çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmanın ayrıca bir takım kısıtlılıkları da vardır; Analize yalnızca doğrudan maliyetler alınmış, dolaylı maliyetler katılmamıştır. Aşı kapsama oranı %86 olarak kabul edilmiştir. Pnömokok bakteriyemi/septisemili olgu sayısı 17 olarak görülmektedir. Oysa Türkiye’de hastanede tedavi gören sepsisli çocukların bir çoğunda etkenin pnömokok olduğu tahmin edilmektedir. Pnömonili çocukların %25’inin hastaneye yatırıldığı varsayılmıştır. Bu rakam şüphe uyandırabilir. Ancak Türkiye’de yıllık doğum sayısının

1.4 milyon olduğu düşünöldüğünde 5 yaş altı çocuklarda 30.000 radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni olması gerçekçi görünmektedir.

Bir toplumda kullanılan sağlık hizmetinin faydalı olabilmesi için uygulaması ucuz ve etkinliğı yüksek olmalıdır. Aşılar bir çok infeksiyon hastalığını azaltmada maliyet etkin yaklaşımlardır. İlk bakışta pahalı gözükse de uzun dönemde maliyet etkin hale gelmektedir (119). Bir hastalığın önlenmesi, yatak ücreti, laboratuvar testleri ve antimikrobiyal tedavi gibi giderlerin de önlenmesini sağlar. Ayrıca sekelli bir bireyin topluma getirdiğı yük de önlenmiş olur. Gelecekte KPA-7 uygulamasıyla antibiyotik kullanımında ve antibiyotik direncinde azalma, serotip replasmanının etkileri ve çapraz etkileşim gibi konuların da irdelendiğı modeller ile yapılacak verimlilik çalışmaları faydalı olacaktır.

7. SONUÇLAR

- 1) Pnömonokok hastalıkları Türkiye’de çocuklarda önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Model, yılda 2333 pnömokok sepsisi, 552 pnömokok menenjit, 29.901 pnömoni ve 5.070.068 AOM geliştiğini ortaya koymuştur.
- 2) KPA-7’nin, çocukluk çağı ulusal aşı takviminde 4 dozda uygulanması durumunda, çocuklarda yılda 208 pnömokok menenjit, 906 pnömokok septisemisi, 8338 pnömoni ve 232.355 AOM olgusu önlenmektedir.
- 3) KPA-7 aşılması ile pnömokok sepsisi, pnömokok menenjit ve pnömoniyeye bağlı 559 çocuk ölümü önlenmekte ve 41.952 yaşam yılı kazanılmaktadır.
- 4) Genel olarak değerlendirildiğinde KPA-7’nin çocukların yaşam süresini uzattığı ve çocuk ölümlerinin yanı sıra erişkin ölümlerini de azalttığı görülmektedir.
- 5) Kazanılan yaşam yılı başına direkt maliyet 3166 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır. Aşılamanın yarattığı dolaylı etki de analize dahil edildiğinde kazanılan yaşam yılı başına maliyetin 2914 Amerikan dolarına düştüğü görülmektedir.
- 6) Bu analizin sonuçları çocuklarda KPA-7 uygulanmasının oldukça verimli bir sağlık müdahalesi olacağını göstermiştir. DSÖ’nün verimlilik sınırı için önerdiği kişi başına düşen yıllık mili gelir temelinde değerlendirildiğinde “çok maliyet etkin, uygulama hemen başlatılmalıdır” önerisi kapsamında değerlendirilmelidir.
- 7) Duyarlılık analizi sonuçları incelendiğinde verimlilik üzerine fazla bir etki tespit edilmemiştir. Aşı maliyetinin %50 arttırıldığı ya da pnömonide aşı etkinliğinin %39 yerine %22 olduğu kabul edildiğinde, primer kohortta, kazanılan yaşam yılı başına maliyet sırasıyla 5100 ve 5400 Amerikan dolarına yükselmiş ancak verimlilik korunmuştur.

8. KAYNAKLAR

- 1) Münevver Bertan, Hilal Özcebe. Bölge sağlık yönetiminde epidemiyolojiye giriş. 8. basım, Barok Matbaacılık, Ankara 2001.
(www.sabem.saglik.gov.tr/Akademik_Metinler/goto.aspx?id=1140)
- 2) Hunink M, Glasziou P. Decision Making in Health and Medicine. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001.
- 3) Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Cost of illness studies. Br Med J 2000; 320:1335-1336.
- 4) Çiligirolu N. Sağlık Ekonomisi. Halk Sağlığı Temel Bilgiler s.391-419, 2. Basım, Güneş kitabevi, Ankara, 1997.
- 5) DiMasi JA, Cağlarcan E, Wood-Amany M. Emerging role of pharmacoeconomics in the research and development decision-making process. Pharmacoeconomics 2001;19:753-766.
- 6) Çağlar Çuhadarolu. Sağlık Ekonomisinde Kavramlar. Ankem Dergisi 1999;13:447-450.
- 7) Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the evaluation of Health Care Programmes, Oxford University Press, York, USA, 1997.
- 8) T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet-Etkililik Projesi, Maliyet-Etkililik Final Rapor, Aralık 2004.
(<http://www.tusak.saglik.gov.tr>)
- 9) McIntosh EDG, Conway P, Willingham J, et al. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 2003;21:2564-2572.
- 10) Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunisation-WHO position paper.
(<http://www.who.int/wer>)

- 11) Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21:587-600.
- 12) Tilson L, Usher C, Butler K. et al. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland. *Value in Health* 2008;11(8):898-903.
- 13) Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet* 2007;369:389-396.
- 14) Robinson R. Economic evaluation and health care. What does it mean? *BMJ*. 1993;307(6905):670-673
- 15) Singer C, Underwood EA. *A Short History of Medicine*, 2nd Edition, Clarendon press, Oxford, 1962.
- 16) Janknegt R. Using health outcomes data to inform decision-making: Formulary committee perspective. *Pharmacoeconomics* 2001;19 (Supplement 2.):49-52.
- 17) Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW. *Health Care Cost, Quality and Outcomes*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes. Research Press, Lawrenceville NJ, 2003.
(http://www.ispor.org/publications/lexicon_index.asp)
- 18) Venturini F, Johnson KA. Introduction to Pharmacoeconomic Principles and Application in Pharmacy Practice, *CJHP (California Journal of Health-System Pharmacy*, January/February 6-15, 2002.
- 19) Drummond MF, McGuire A. *Economic Evaluation in Health Care*. 2nd edition, Oxford, New York: Oxford University Press, 1997.
- 20) Ağırbaş İ, Tatar M. Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme teknikleri. (www.sabem.saglik.gov.tr)
- 21) Tokat M. Sağlık Ekonomisi.
(www.husep.hacettepe.edu.tr/Belgeler/Saglik%20Ekonomisi%20Mtokat.pdf)
- 22) Murray CJL, Acharya AK. Understanding DALYs. *J Health Economics* 1997;16:703-730.

- 23) Fidan D. Sağlık Sisteminde akılcı kaynak aktarımı için hastalık yükü kavramı ve DALY ölçütü. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- 24) Halk Sağlığı Anabilim Dalı doktora tezi, İzmir 2000.
- 25) Wong H, Bitran R and Asociados BY. Designing A Benefits Package, World Bank (1999).
- 26) Brenzell, L (1993). Selecting an Essential Health Package of Health Services Using Cost-Effectiveness Analysis: A Manuel for Developing Countries
- 27) Cowley P, Bodabilla L, Musgrove P & Saxenian H 1994. Content and Financing of an Essential National Package of Health Services, Global Assessments In The Health Sector, World Health Organization, 171-181
([www. oecd.org/data](http://www.oecd.org/data)).
- 28) Tokat M. Türkiye Sağlık Harcamaları ve finansmanı 1998. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, 2001
- 29) Vaccine introduction guidelines. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Geneva: WHO, 2005.
(http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777_screen.pdf)
- 30) Assessing new vaccines for national immunization programmes. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2000.
(www.wpro.who.int)
- 31) Global programme for vaccines and immunization. Generic protocol of population-based surveillance of Haemophilus influenzae type b. Geneva: World Health Organization, 1996.
- 32) Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, et al. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. Lancet 1997; 349:1191-1197.
- 33) Levine OS, Lagos R, Munoz A, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by Haemophilus influenzae type b. Pediatr Inf Dis J 1999; 18:1060-1064.
- 34) Mulholland EK, Adegbola RA. The Gambian Haemophilus influenzae type b vaccine trial: what does it tell us about the burden of Haemophilus influenzae type b disease? Pediatr Infect Dis J 1998;17:123-125.

- 35) Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991;226:124-125.
- 36) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 2001. Epidemiology of severe sepsis in The United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med*;29:1303-1310.
- 37) Hussain H, Waters H, Omer SB, Khan A, et al. The cost of treatment for child pneumonias and meningitis in the Northern Areas of Pakistan. *Int J Health Plan Mgmt* 2006;21:229-238.
- 38) De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21(25-26):3757-3764.
- 39) Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinösch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003;21(23):3273-3281.
- 40) Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006;24:5690-5699.
- 41) Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004;22:1138-1149.
- 42) Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:494-501.
- 43) Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22:268-78.
- 44) Merenstein D, Englestone B, Diener-West M. Lengths of stay and costs associated with children's hospitals. *Pediatrics* 2005;115:839-844.
- 45) Gil A, San-Martin M, Carasso P, Gonzales A. Epidemiology of Pneumonia Hospitalizations in Spain, 1995-1998. *J Inf*. 2002;44:84-87.

- 46) Ayieko P, Akumu AO, Griffiths UK, English M. The economic burden of inpatient paediatric care: household and provider cost for treatment of pneumonia, malaria and meningitis. *Cost Eff Resour Alloc* 2009;7:3
- 47) Rattanadilok Na, Bhuket T, Nawanoparatkul S, Suwanjutha S, Teeyapaiboonsilpa P. Economic burden in management of acute lower respiratory infection, patients' perspective: a case study of Takhli District Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1241–1245
- 48) Toan NV, Khe ND, Hojer B. Expenditure and payment sources for treating acute respiratory infections in rural Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:682–688.
- 49) Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotising pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2004;93:1172-1177.
- 50) Marcy M, Takata G, Chan LS, Shekelle P, Mason W, Wachsmen L, Ernst R, Hay JW, Corley PM, Morphey T, Ramicone E, Nicholson C. Management of acute otitis media. *Evid Rep Technol Assess* 2000;15:1-4.
- 51) Capra AM, Lieu TA, Black SB, Shinefield HR, Martin KE, Klein JO. Costs of otitis media in a managed care population. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:354-355.
- 52) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-409.
- 53) Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJ. *Streptococcus pneumoniae*: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1193-212.
- 54) Centers for Disease control and Prevention, Advisory Committee On Immunisation Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.
- 55) Centers for Disease control and Prevention, Advisory Committee On Immunisation Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-35.
- 56) http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html

- 57) World Health Organisation. Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study. The WHO Young Infants Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:17-22.
- 58) Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-121.
- 59) Yalçın I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001–2004. *Eur J Pediatr* 2006;165:654-657.
- 60) Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-952.
- 61) American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:527-537.
- 62) Ispahani P, Slack RC, Donald FE, Weston VC, Rutter N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation. *Arch Dis Child* 2004;89:757-62.
- 63) O'Demsey TJ, McArdle TF, Lloyd Evans N, et al. Pneumococcal Disease among children in a rural area of West Africa. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:431-437.
- 64) Dawis CW, McIntyre PB. Invasive pneumococcal infections in children, 1981-92: A hospital based study. *J Pediatr Child Health* 1995;31:317-322.
- 65) Robinson KA, Baughman B, Rothrock SG, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in The United States, 1995-1998. *JAMA* 2001;285:1729-1735.
- 66) Hussey G, Schaaf F, Hanslo D, et al. Epidemiology of postneonatal bacterial meningitis in Cape-Town children. *S Afr. Med J* 1997;87:51-56.
- 67) Pecoul B, Varaine F, Keita M, et al. Long acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 1991;338:862-866.

- 68) Peltola H. Burden of meningitis and other severe bacterial infections of children in Africa: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2001;32:64-75.
- 69) Salo H, Sintonen H, Nuorti JP, Linna M, Nohynek H, Verho J, Kilpi T. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:821-32.
- 70) Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004;22:4203-4214.
- 71) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997;337:970-976.
- 72) McIntosh EDG, Fritzell B, Fletcher MA. Burden of pediatric invasive pneumococcal disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134:1-13.
- 73) Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, et al. Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to propose pneumococcal coverage. *Acta Pediatr Jpn* 1998;40:437-440.
- 74) Ceyhan M, Yildirim İ, Balmer P, Borrow R, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1089-1096.
- 75) McIntosh EDG, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine?. *Arch Dis Child* 2002;86:403–406.
- 76) Zhang Y, Isaacman DJ, Wadowsky RM, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* in whole blood by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33:596–601.
- 77) Isaacman DJ, Zhang Y, Reynolds EA, et al. Accuracy of a polymerase chain reaction-based assay for detection of pneumococcal bacteraemia in children. *Pediatrics* 1998;101:813–816.
- 78) Cherian T, Lalitha MK, Manoharan A, et al. PCR-enzyme immunoassay for the detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in cerebrospinal fluid samples from patients with culture-negative meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:3605–3608.
- 79) Dagan R, Shriker O, Hazan I, et al. Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36:669–673.

- 80) Baraff et al. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-394.
- 81) Saarinen M, Takala AK, Koskenniemi E. Spectrum of 2836 cases of pediatric invasive infections. Results of a prospective nationwide 5 year surveillance in Finland. *Clin Infect Dis* 1995;21:1134-1144.
- 82) Eskola J, Takala AK, Kela E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268:3323-3327.
- 83) Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H, et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiologic methods. *Clin Infect Dis* 2002;34:583-590.
- 84) Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonon E. Aetiology of community acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J pediatr* 1993;152:24-30.
- 85) Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
- 86) Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: global estimates. *World Health Stat. Q* 1986;39:138-144.
- 87) Forgie LM, Campbell H, Lloyd-Evans N, et al. Etiology of acute lower respiratory infections in children in a rural community in Gambia. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:466-473.
- 88) Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-991.
- 89) Forgie LM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Etiology of acute lower respiratory infections in Gambian children: I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:33-41.
- 90) Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Kurs-Lasky M, Janosky JE. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics*. 1997;99:318-333.
- 91) Adam D, Scholz H. Value of pneumococcal vaccination in infants and young children. *Klin Padiatr* 2001;213:109-113.

- 92) Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convinsing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination-a review (2002-2006). *Vaccine* 2007;25:1355-1367.
- 93) Plasschaert AI, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription and specialist referrals for otitis media in children:1995-2003. *Pediatrics* 2006;117:1879-1886.
- 94) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-748.
- 95) Riquelme PM, Rincon VP, Garcia RL, Tusset CJ, Bravo TR, Fernandez PC. Acute otitis media in a pediatric primary care unit. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:408-412.
- 96) Garces SM, Diez DJ, Alvares de Labiada T, Planelles V, et al. Epidemiology and burden of acute otitis media in Valencia (Spain). *An Pediatr (Barc)* 2004;60:125-132.
- 97) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
- 98) Whitney, CG, Farley, MM, Hadler, J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737.
- 99) McIntosh EDG. How many episodes of hospital care might be prevented by wide spread uptake of pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child* 2003;88:859–861.
- 100) Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-815.

- 101) Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9 valent pneumococcal vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-1348.
- 102) Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and pneumococcal invasive disease in Gambia: randomised double blind placebo controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139-1146.
- 103) Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-1186.
- 104) Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118:865-73
- 105) Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008;121:253-60
- 106) Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, Barth RD, Nuorti JP, Griffin MR. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119:707-15
- 107) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-1463.

- 108) Cohen R, Levy C, Rocque F, Gelbert N, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 ;25(11):1001-1007.
- 109) Dagan R, Melamed R, Muallem M, et al. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine, *J Infect Dis* 1996;18:1218-1226.
- 110) Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in United States, 1998—2003. *MMWR* 2005;54:893-897
- 111) Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:604-611.
- 112) Ahman H, Kayhty H, Lehtonen H, Leroy O, Froeschle J, Eskola J. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine is immunogenic and able to induce memory. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:211-216.
- 113) Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-489.
- 114) Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, et al. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine* 2000 suppl 1;19:83-86
- 115) Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S, Casciano R, Vento M. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004;7:36-51.
- 116) Moore D, Bigham M, Patrick D. Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia *Can Commun Dis Rep*. 2003;29:97-104.

- 117) Petit G, De Wals P, Law B, Tam T, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis* 2005;37:821-832.
- 118) Bos JM, Rümke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25:2614-2630.
- 119) Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, Miller MA. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children *JAMA* 2000;283(11):1460-1468.
- 120) Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis* 2003;36:259-268.
- 121) Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies *Vaccine* 2003;21:4145-4152.
- 122) McIntosh EDG, Conway P, Willingham J, et al. Pneumococcal pneumonia in the UK – how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005;23:1739-1745
- 123) Türkiye İstatistik Kurumu. Sağlık istatistikleri. Hastanelere yatan hastaların seçilmiş 150 hastalık nedenine göre dağılımı.
(www.tuik.gov.tr)
- 124) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- 125) WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine preventable diseases 2003.
(www.who.int/vaccines-documents)
- 126) Türk Toraks Derneği Pediatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu, Çocuklarda Toplum kökenli Pnömoni Raporu 2008.
(<http://www.toraks.org.tr/>)

- 127) Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13:322-38.
- 128) Marcos MA, Martinez E, Almela M, Mensa J, Anta MTJ. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet*. 2001;357:1499-1500.
- 129) Sağlık Bakanlığı Planlama ve Araştırma Koordinasyon Kurulu Başkanlığı. Sağlık istatistikleri 2004.
(<http://www.saglik.gov.tr>)
- 130) T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi, Sözel Otopsi Araştırması ara raporu, Aralık 2003.
- 131) Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen-Morris J, Griffiths H, Ramsay ME, Deeks JJ, Moxon ER. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000;284:2334-2340.
- 132) National Institute for clinical Excellence Guide to Methods of Technology Appraisal, 2004.
(www.nice.org.uk)
- 133) Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at 5 years. *BMJ* 2002;323:1-5.
- 134) Pikis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Andrianopoulos P, et al. Long term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr* 1996;35:72-78.
- 135) McIntosh ED. Brain damage. The burden of incurred litigation costs due to pneumococcal meningitis in the UK 1980-1999. In: Abstracts of the 20th Annual meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases. Vilnius, Lithuania, 29-31 May 2002

- 136) Source of NHS reference costs, 2002.
(<http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/06/98/00/04069800.pdf>)
- 137) World Bank (2002). Turkey: Reforming the Health Sector for Improved Access and Efficiency, Document of the World Bank, Report No24358-TU
- 138) McIntosh ED. Cost effectiveness studies of pneumococcal vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2004;4:433-442.
- 139) Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg J Infect Dis* 2008;14:1089-1096.
- 140) Diez Domingo J, Pereiro I, Morant A, et al. The group for the study of Invasive Diseases Epidemiology of Invasive S pneumoniae infections in children in Spain, 1996-1998. *J Infection* 2002;45:139-143.
- 141) Laurichesse H, Grimaud O, Waight P, Johnson AP, George RC, Miller E. Pneumococcal bacteraemia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995. *Commun Dis Public Health*. 1998;1:22-27.
- 142) Von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, et al. Prediction of potential benefit of different pneumococcal vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis* 2002;21:1017-1023.
- 143) Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Massai C, Becciolini L, de Martino M, Resti M. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *J Med Microbiol*. 2008;57:1205-1212.
- 144) Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık

- Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü. Ankara: Türkiye; 2004; 136-139.
- 145) McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003: 219-225.
- 146) Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis 2000;30:100-21
- 147) Shibl AM. Distribution of serotypes and antibiotic resistance of invasive pneumococcal disease isolates among children aged 5 years and under in Saudi Arabia (2000-2004). Clin Microbiol Infect. 2008;14:876-879.
- 148) Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. Eur J Health Econ. 2008;9:7-15.
- 149) Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. Cost Effectiveness and Resource allocation 2003;1:8.
- 150) Celik GE, Baybek S, Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, Harmancı E, Misirligil Z. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. Respiration 2004;71:587-593
- 151) De Graeve D, Beutels P. Economic aspects of pneumococcal pneumonia: a review of the literature. Pharmacoeconomics. 2004;22:719-740.

- 152) CDC. Direct and Indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease- United States, 1998-2003. MMWR 2005;16(36):893-897.

EK 1. Hasta veri toplama formu

ADI SOYADI:

TARİH:

DOĞUM TARİHİ:

YAŞI:

CİNSİYETİ: K ☐ E ☐

EV ADRESİ:

TEL:

SAĞLIK GÜVENCESİ:

ŞİKAYETİ:

☐ ateş ☐ öksürük ☐ baş ağrısı ☐ kusma ☐ halsizlik ☐ emmeme
☐ iştahsızlık ☐ döküntü ☐ havale geçirme
☐ bilinç değişikliği ☐ uykuya meyil

HİKAYESİ:

Şikayetlerin başlamasından sonra hastaneye başvurana kadar geçen zaman:

Önceden antibiyotik kullanma öyküsü: E ☐ H ☐

EVET ise adı, süresi ve uygulama yolu

ÖZGEÇMİŞ:

Altta yatan kronik hastalık

FİZİK MUAYENE:

Ateş:

Döküntü:

Fontanel bombeliği:

Şuur bulanıklığı:

Ense sertliği:

Meningeal irritasyon bulguları:

Kraniyal sinir tutulumu:

Dakika solunum sayısı:

Takipne

Taşikardi

Retraksiyon

Wheezing

Krepitan raller

Syanoz

Oksijen saturasyonu:

Hipotansiyon

LABORATUVAR BULGULARI

Lökosit : Hb: Trombosit:
CRP: Sedim:
AST : ALT : BUN: kreatinin:
PT: PTT:
BOS incelemesi var mı? : E ☐ H ☐
Kaç kez LP yapılmış?
Görünüm : bulanık berrak Travmatik LP
Hücre sayısı: %PNL:
Protein:
Glukoz: Kan şekeri:
Gram inceleme:
BOS kültürü:
Kan kültürü:

RADYOLOJİK İNCELEMELER

Akciğer grafisi:
Toraks BT:
Kranyal BT:
Kranyal MR:

PROGNOZ

Nörolojik seke
Sağırılık
Nörogelişimsel testlerde gerilik
Ölüm

MALİYET İNCELEMESİ

İlaçlar maliyeti:
Toplam tedavi maliyeti

EK 2. Modelde kullanılan verilerin hesaplanması
A. Pnömonokok menenjitli insidansının hesaplanması

Yaş	Türkiye’de pnömokok menenjitli olgu sayısı (n)	Tüm menenjitler arasında pnömokok menenjiti yüzdesi (%)
Açıklamalar	(1)	(2)
<28 gün	25	36,0%
1,<2 ay	35	36,0%
2,<3 ay	35	36,0%
3,<6 ay	40	36,0%
6,<12 ay	70	36,0%
12, <24 ay	140	36,0%
24, <36 ay	70	36,0%
36, <48 ay	70	36,0%
48, <60 ay	70	36,0%
60,<120 ay	0	36,0%

Üst yaş sınırı (ay)	Türkiye Nüfusu (000)	Türkiye’de pnömokok menenjitli olgu sayısı (n)	Birim zaman diliminde atak hızı (1000’de)
Açıklamalar	(3)	4	5
2	233	60,0	0,04
6	467	75,0	0,05
12	700	70,0	0,05
18	700	70,0	0,05
24	700	70,0	0,05
30	700	35,0	0,03
36	700	35,0	0,03
42	700	35,0	0,03
48	700	35,0	0,03
54	700	35,0	0,03
60	700	35,0	0,03
66	700	0,0	0,00
72	700	0,0	0,00
78	700	0,0	0,00
84	700	0,0	0,00
90	700	0,0	0,00
96	700	0,0	0,00
102	700	0,0	0,00
108	700	0,0	0,00
114	700	0,0	0,00
120	700	0,0	0,00

Açıklamalar	
(1)	İstanbul'daki 12 hastanenin yaklaşık olarak 5 yaş altında 1 milyon çocuğa hizmet verdiği varsayılmıştır
(2)	Marcos MA, et al. Lancet 2001; 357: 1499-1500
(3)	Türkiye nüfusu 70 milyon, Türkiye doğum kohortu 1.4 milyon ; İstanbul nüfusu Türkiye'nin 1/5'i; çalışma grubunu oluşturan 12 hastane İstanbul'daki duyarlı grubun 65%'ini temsil etmektedir
(4)	Tahmin edilen hasta sayısının altı aylık alt gruplara bölünmesiyle bulunmuştur
(5)	Nüfusa göre hastalık sayısı zaman dilimine göre hesaplanmıştır

B. Pnömonokok sepsisi insidansının hesaplanması

Yaş	Hastanede yatan sepsisli olgu sayısı (n)	Birim yaş diliminde yıllık insidans (100 000'nde)
Açıklamalar	(1)	(2)
<2 ay	24	45
2-5 ay	25	45
6-11 ay	50	45
12-17 ay	50	45
18-23 ay	38	45
24-47 ay	38	25
48-59 ay	38	25
60-119 ay	1	0,5

Üst yaş sınırı (ay)	Yıllık vaka hızı (1000'de)	Birim zaman diliminde atak hızı (1000'de)
Açıklamalar	(3)	(4)
2	0,450	0,0750
6	0,450	0,1500
12	0,45	0,225
18	0,45	0,225
24	0,45	0,225
30	0,25	0,125
36	0,25	0,125
42	0,25	0,125
48	0,25	0,125
54	0,25	0,125
60	0,25	0,125
66	0,005	0,0025
72	0,005	0,0025
78	0,005	0,0025
84	0,005	0,0025
90	0,005	0,0025
96	0,005	0,0025
102	0,005	0,0025
108	0,005	0,0025
114	0,005	0,0025
120	0,005	0,0025

Açıklamalar	
(1)	Sağlık Bakanlığı hastalık yükü, 2000
(2)	İstanbul'daki 12 hastanede tespit edilen sepsisli hastaların yaş gruplarına göre dağılımı kullanılarak Türkiye'de sepsis insidansı bulunmuştur.
(3)	Kohorttaki hasta sayısının 100'e bölünmesiyle bulunmuştur
(4)	Bir yılda 1000 hastada görülen atak hızının birim zamana bölünmesiyle bulunmuştur

C. Pnömoni insidansının hesaplanması

Yaş	Türkiye’de hastanede yatan radyolojik olarak kanıtlanmış pnömonili olgu sayısı (n)	Pnömonili hastalar arasında hastanede yatarak tedavi edilenlerin yüzdesi (%)
Açıklamalar	(1)	(2)
<28 gün	250	25,0
1,<2 ay	950	25,0
2,<3 ay	950	25,0
3,<6 ay	1000	25,0
6,<12 ay	1600	25,0
12, <24 ay	1850	25,0
24, <36 ay	300	25,0
36, <48 ay	300	25,0
48, <60 ay	300	25,0
60,<120 ay	1	25,0

Üst yaş sınırı (ay)	Türkiye Nüfusu (000)	Türkiye’de pnömonili hasta sayısı (yatan+ayaktan tedavi edilen) (n)	Birim zaman diliminde vaka hızı (1000’de)
Açıklamalar		(3)	(4)
2	233	4800	3,4
6	467	7800	5,6
12	700	6400	4,6
18	700	3700	2,6
24	700	3700	2,6
30	700	600	0,4
36	700	600	0,4
42	700	600	0,4
48	700	600	0,4
54	700	600	0,4
60	700	600	0,4
66	700	0	0,0
72	700	0	0,0
78	700	0	0,0
84	700	0	0,0
90	700	0	0,0
96	700	0	0,0
102	700	0	0,0
108	700	0	0,0
114	700	0	0,0
120	700	0	0,0

Açıklamalar	
(1)	İstanbul’da 12 hastanede radyolojik olarak konfirme edilmiş 975 pnömoni olgusu tüm ülkeye uyarlanarak Türkiye’de yaş gruplarına radyolojik olarak konfirme edilmiş yatan pnömonili hasta sayısı hesaplanmıştır
(2)	Yatarak tedavi olan pnömonilerin toplam pnömonilerin %25’i olduğu varsayılmıştır (uzman görüşü)
(3)	Türkiye’de toplam pnömoni sayısı hesaplanmıştır
(4)	Nüfusa göre toplam olgu sayısı zaman dilimine göre hesaplanmıştır

D. AOM insidansının hesaplanması

Üst yaş sınırı (ay)	Birim zaman diliminde vaka hızı (1000'nde)
Açıklamalar	(1)
2	330,0
6	330,0
12	330,0
18	330,0
24	330,0
30	330,0
36	330,0
42	330,0
48	330,0
54	330,0
60	330,0
66	1,0
72	1,0
78	1,0
84	1,0
90	1,0
96	1,0
102	1,0
108	1,0
114	1,0
120	1,0

Açıklamalar	
(1)	Türkiye’de 5 yaş altı çocuklarda yılda 1.6 milyon AOM olgusu tespit edildiği gözönünde bulundurularak hesaplanmıştır.

E. Dört hastalığın insidans hızları
(birim zaman diliminde insidans hızları 1000 hastada)

Üst yaş sınırı (ay)	Bakteriyemi	Menenjit	Pnömoni	Otitis Media
2	0,075	0,043	3,43	330,0
6	0,150	0,054	5,57	330,0
12	0,225	0,050	4,57	330,0
18	0,225	0,050	2,64	330,0
24	0,225	0,050	2,64	330,0
30	0,125	0,025	0,43	330,0
36	0,125	0,025	0,43	330,0
42	0,125	0,025	0,43	330,0
48	0,125	0,025	0,43	330,0
54	0,125	0,025	0,43	330,0
60	0,125	0,025	0,43	330,0
66	0,003	0,000	0,00	1,0
72	0,003	0,000	0,00	1,0
78	0,003	0,000	0,00	1,0
84	0,003	0,000	0,00	1,0
90	0,003	0,000	0,00	1,0
96	0,003	0,000	0,00	1,0
102	0,003	0,000	0,00	1,0
108	0,003	0,000	0,00	1,0
114	0,003	0,000	0,00	1,0
120	0,003	0,000	0,00	1,0

F. Mortalite bilgileri

Üst yaş sınırı (ay)	Pnömoniye bağlı ölümler	Pnömonili hasta sayısı	Olgu başına ölüm oranı
Açıklamalar	(1)		
2	250	4800	0,0521
6	395	7800	0,0506
12	365	6400	0,0570
18	335	3700	0,0905
24	260	3700	0,0703
30	60	600	0,1000
36	60	600	0,1000
42	43	600	0,0717
48	26	600	0,0429
54	26	600	0,0429
60	26	600	0,0429
66	1	0	2,5000
72	1	0	2,5000
78	1	0	2,5000
84	1	0	2,5000
90	1	0	2,5000
96	1	0	2,5000
102	1	0	2,5000
108	1	0	2,5000
114	1	0	2,5000
120	1	0	2,5000

Üst yaş sınırı (ay)	Pnömonok bakteriyemisi	Pnömonok menenjitisi	Pnömoni	AOM
Açıklamalar	(2)	(2)	(1)	(3)
2	0,025	0,034	0,0521	0
6	0,025	0,034	0,0506	0
12	0,025	0,034	0,0570	0
18	0,025	0,034	0,0905	0
24	0,025	0,034	0,0703	0
30	0,025	0,025	0,1000	0
36	0,025	0,025	0,1000	0
42	0,025	0,025	0,0717	0
48	0,025	0,025	0,0429	0
54	0,025	0,025	0,0429	0
60	0,025	0,025	0,0429	0
66	0,025	0,025	2,5000	0
72	0,025	0,025	2,5000	0
78	0,025	0,025	2,5000	0
84	0,025	0,025	2,5000	0
90	0,025	0,025	2,5000	0
96	0,025	0,025	2,5000	0
102	0,025	0,025	2,5000	0
108	0,025	0,025	2,5000	0
114	0,025	0,025	2,5000	0
120	0,025	0,025	2,5000	0

Açıklamalar	
(1)	TUİK 2007 verilerine göre 5 yaş altı ölüm sayısı 13.253 olarak bildirilmektedir. Bu ölümlerin %14'ü pnömoniye bağlıdır (WHO/UNICEF raporu 2004). Pnömoni ölümleri: 13253x0.14=1855. Ortalama vaka ölüm hızı %6.2
(2)	Pnömonok menenjitinde 2 yaşına kadar %5.4, daha sonra %4.5, pnömonok sepsisinde 1 yaşına kadar %2, 1-2 yaş %1.4 (McIntosh, et al. Arch Dis Child 2002;86:403–406)
(3)	AOM'ye bağlı ölüm olmadığı düşünülmüştür.

G. Maliyetlerin özeti (para birimi ABD doları)

Sağlık durumu	Pnömonokok menenjit	Pnömonokok septisemisi	Pnömoni (tüm sebepler dahil)	AOM (tüm sebepler dahil)
Tedavi maliyetleri	1000	500	137.5	30
Sakatlık olasılığı				
Sağırılık	%15.5	0	0	0
Beyin hasarı	%9.7	0	0	0
Fokal nörolojik defisit	%6	0	0	0
Kronikleşmiş nöbetler	%7	0	0	0
Uzun dönem maliyet –Sakatlık başına				
Sağırılık (her bir sağır çocuk için)	12.120			
Beyin hasarı (her bir beyin hasarlı çocuk için)	162.258			
Fokal nörolojik defisit (çocuk başına-10 yıl ve üzeri)	3016			
Kronikleşmiş nöbetler (çocuk başına, 10 yıl ve üzeri)	948			
Uzun dönemli maliyet-enfeksiyon başına	17.864	0	0	0
Toplam sağlık Harcaması (akut + uzun dönem, vaka başına)	18.864	500	137.5	30

Açıklamalar	
(1)	Pnömonokok menenjit ve bakteriyemisi tedavi maliyetleri İstanbul'daki 12 hastanenin verilerinden elde edilmiştir. Pnömoni tedavi maliyeti hastanede yatan 7500 olgunun ve ayaktan tedavi edilen 22500 olgunun ortalaması alınarak hesaplanmıştır (yatan hastaların tedavi maliyeti İstanbul'daki 12 hastanenin verilerinden, ayaktan hastaların tedavi maliyeti ise UHY-ME projesi verilerinden elde edilmiştir). AOM tedavi maliyeti yine UHY-ME projesi verilerinden elde edilmiştir
(2)	1 ile yanı
(3)	Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1993; 12: 389-394.
(4)	Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at 5 years. <i>BMJ</i> 2001;323: 1-5.
(4a)	Pikis et al. <i>Clin Pediatr</i> 1996; 35(2):72-8
(5)	İngiltere verilerinin onda biri alınarak elde edilmiştir. McIntosh et al. <i>Vaccine</i> 2003
(6)	İngiltere verilerinin onda biri alınarak elde edilmiştir. McIntosh et al. <i>Vaccine</i> 2003
(7)	İngiltere verilerinin onda biri alınarak elde edilmiştir. McIntosh et al. <i>Vaccine</i> 2003

H. Özetler

Temel veriler	Açıklamalar	
İndirgeme oranı (maliyetler)	%3	(1)
Doz başına aşı maliyeti (ABD doları)	30,00	(2)
Aşı uygulama maliyeti (ABD doları)	4	(3)
Pnömonokok enfeksiyonlarına bağlı kaybedilen yaşam yılı	75	(4)

Kohortun özellikleri

Açıklamalar	Büyüklik	Kapsama oranı	İnjesiyon sayısı (n)	Çocuk başına maliyet (ABD doları)
	(5)	(6)		(7)
Primer	1400	86%	4	120
Yakalama bebek	700	86%	3	90
Yakalama çocuk 1	700	86%	2	60
Yakalama çocuk 2	700	86%	2	60

Kohort	Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD doları)	Ulusal aşılama programı maliyeti (milyon ABD doları)
Açıklamalar	8	9
<i>Primer</i>	3166	144
Yakalama bebek	3090	54
Yakalama çocuk 1	2854	36
Yakalama çocuk 2	4774	36

(1)	Uzman görüşü
(2)	Uzman görüşü
(3)	Aşı uygulama, transport, ve saklama maliyetleri (Kaynak: Uzman görüşü)
(4)	Bir çocuğun hayatınının kurtarılması ile kazanılan yaşam yılı (Ortalama yaşam beklentisinin 78 yıl olduğu ve aşılama olmadığı takdirde enfeksiyona bağılı olarak 3 yaşında öleceğı varsayılmıştır) .
(5)	Türkiye doğum kohortuna göre.
(6)	Aşının uygulanacağı hasta sayısı (Uzman görüşü)
(7)	Hasta başına aşılama maliyeti (doz sayısı * doz başına maliyet + aşı uygulama maliyeti formülüyle bulunmuştur)
(8)	(Aşılama olduğunda toplam maliyet - Aşılama olmadığında toplam maliyet) /kazanılan yaşam yılı formülüyle bulunmuştur
(9)	Hasta başına aşılama maliyeti- açıklama(7) *kohort büyüklüğü