

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN'İN
MALİYET-MİNİMİZASYON ANALİZİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Ecz. Aylin ACAR

Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Selen YEĞENOĞLU

ANKARA
2006

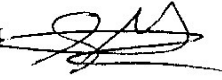
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mehmet TOKAT
Hacettepe Üniversitesi



Danışman: Yrd. Doç. Dr. Selen YEĞENOĞLU
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Sedef KIR
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Serhat ÜNAL
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY
Ankara Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. ORER

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarımındaki değerli katkılarının yanı sıra, mesleki anlamda bilgi ve tecrübelerini de esirgemeyen, değerli tez danışmanım “Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı öğretim üyesi” **Yrd. Doç. Dr. Selen Yeğenoğlu’na**, “Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı başkanı” **Prof. Dr. Sedef Kır’a**,

Tezimin hazırlanmasındaki, değerli katkılarından dolayı “Hacettepe Üniversitesi (H.Ü.) Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı” **Prof. Dr. Serhat Ünal’a**, “H.Ü. Hastanesi Enfeksiyon Ünitesi hemşiresi” **Uzm. Hemşire Nimet Şimşek’e**, “H.Ü. Hastanesi 86 no’lu İç Hastalıkları Kliniği baş hemşiresi” **Hemşire Hatice Kalkay Yeşil’e**,

Hastalara ait fatura ve hasta dosyası bilgilerini edinmeye yardımcı olan “H.Ü. Döner Sermaye İşletmesi Müdürlüğü Fatura Tahakkuk müdürü” **Mehmet Çalık’a**, “H.Ü. Tıbbi Malzeme Bürosu çalışanı” **Ecz. Ahmet Özalp Lokumcu’ya**, “H.Ü. Arşiv ve Araştırma Bölümü Arşiv müdürü” **Sait Aydın’a**, arşiv memurları **Ziya Bulut ve Nevzat Ayyıldız’a**,

Tez verilerimin istatistiksel analizinin yapılmasındaki yardımları için “H.Ü. Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi” **Öğr. Gör. Dr. Erdem Karabulut’a**, Öğrenciliğimden bu yana bana hep güvenen ve inanan, daha da önemlisi bunu her zaman hissettirmeyi başaran ve bana her konuda destek olan değerli hocalarım, **Prof. Dr. A. Ahmet Başaran’a** ve **Doç. Dr. Bülent Gümüşel’e**,

Bugüne kadar bana sonsuz emeği geçen ve beni “ben” yapan değer yargılarını bana kazandıran, sevgili annem **Mevlûde Acar** ve sevgili babam **Sami Acar’a**, yaptığım çalışmaları büyük bir merak ve dikkatle takip eden sevgili kardeşim **Emre Acar’a** ve artık ailemin önemli bir parçası olan, hiçbir zaman desteğini, bilgisini, sevgisini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili nişanlım “Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Farmasi Bilim Dalı öğretim üyesi” **Yrd. Doç. Dr. Mesut Sancar’a**, her zaman yanımda olduklarını hissettiren **arkadaşlarıma**, değerli katkıları için **tüm hocalarıma**,

teşekkür ederim.

ÖZET

Acar, A. Vankomisin ve Teikoplanin'in maliyet-minimizasyon analiziyle karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programı Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 2006.

Ülkemizde ve özellikle dünyanın pek çok gelişmekte olan ülkesinde sağlık hizmetleri için ayrılan bütçeler sınırlıdır. Bu nedenle, ilaçların akılcı bir biçimde kullanılabilmesi için, etkililik ve güvenirliliğin genel değerlendirmesinin yanı sıra ilaçla ilgili ekonomik değerlendirmelerin de yapılması gerekmektedir. Son yıllarda, metisiline dirençli stafilokokların artması, gram-pozitif bakterilerin daha sık olarak infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmaları nedeniyle, bu tip infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin kullanımı artmıştır. Bu çalışmanın amacı, hastane yöneticisinin perspektifinden bakılarak, vankomisin ve teikoplaninin maliyetleri ve etkililikleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmasıdır. 16.07.2003-22.11.2004 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde yatarak 21'i vankomisin ve 49'u teikoplanin kullanılarak tedavi edilen 70 hastanın verileri, maliyet-minimizasyon analizi kullanılarak, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan ekonomik değerlendirmelerde, ilk ilaç tedavisi olarak teikoplanini kullanan hastalarda, hasta başına ortalama tedavi maliyeti 1961.32 YTL (1480.58 ABD \$) olarak hesaplanırken, vankomisin için hasta başına ortalama tedavi maliyeti 1714.83 YTL (1294.50 ABD \$) olarak hesaplanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre, vankomisin veya teikoplanin arasında hasta başına ortalama maliyetler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($z=-1.198$, $p=0.231$). Bununla birlikte, hastane yöneticisinin, hastane formüllerinde hangi ilacın yer alacağına karar verirken, vankomisinle görülen yan etkilerin daha fazla olduğunu ve teikoplaninin günde bir kez kullanıma olanak tanınması gibi avantajlara sahip olduğunu da göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Teikoplanin, vankomisin, maliyet-minimizasyon analizi, farmakoekonomi, hastane formülleri.

ABSTRACT

Acar, A. Comparative cost-minimization analysis of Vancomycin and Teicoplanin. Hacettepe University Institute of Health Sciences, M.Sci. Thesis in Pharmacy Management and Legislation Programme, Ankara, 2006. In our country and especially in many developing countries budgets allocated for health-care is limited. Thus, in addition to general efficacy and safety assessment of drugs, economic assessments must be done for rational drug use. In recent years, because of increasing number of methicillin resistant staphylococcus and higher incidence of gram positive bacteria as a source of infection, use of glycopeptides in the treatment of these infections has been increased. The aim of this study is to determine costs and effects of two glycopeptide antibiotic therapy options - vancomycin or teicoplanin – in the treatment of gram positive hospital infections from the perspective of the health-care provider by using a pharmacoeconomic assessment methodology. The data including 70 inpatients' (29 vancomycin and 41 teicoplanin) findings who had been treated and monitored in Hacettepe University Hospital between 16 July 2003 and 22 November 2004 were retrospectively evaluated by using cost-minimization analysis. According to the economic evaluations, the average treatment cost per patient was 1961.32 YTL (1480.58 ABD \$) for teicoplanin and 1714.83 YTL (1294.50 ABD \$) for vancomycin. Statistical analysis showed that there is no significant difference between teicoplanin and vancomycin in terms of costs ($z = -1.198$, $p = 0.231$). However, when hospital directors are deciding on which drug to include in the hospital formulary, they should consider that the ADRs due to the vancomycin use are observed more. Another point that should be considered is teicoplanin has an advantage of administering only one dose per day.

Key Words: Teicoplanin, vancomycin, cost-minimization analysis, pharmacoeconomy, hospital formulary.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaçlar	3
1.2. Hipotezler	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Akılcı İlaç Kullanımı Penceresinden Farmakoekonomi ve Hastane Formüllerleri	5
2.1.1. Akılcı İlaç Kullanımı	5
2.1.2. Temel İlaçlar Listesi	7
2.1.3. Terapötik Kılavuzlar ve Farmakoekonomik Analiz Kılavuzları	7
2.1.4. Hastane Formüllerleri ve Farmakoekonomik Değerlendirmeler	8
2.2. Ekonomi, Sağlık Ekonomisi Kavramları ve Türkiye Sağlık Harcamaları	12
2.2.1. Ekonomi Kavramı	12
2.2.2. Sağlık Ekonomisi Kavramı	12
2.2.3. Türkiye Sağlık Harcamaları ve Bu Harcamalarda İlaç Harcamalarının Yeri	13
2.2.4. İlaç Fiyatlarının Artış Nedenleri	14
2.3. Farmakoekonomi	15
2.3.1. Tanım	15
2.3.2. Farmakoekonominin Tarihsel Gelişimi	16
2.3.3. Farmakoekonomi ile İlgili Terimler	16
2.3.4. Farmakoekonomide Sonuç (Çıktı) Birimleri	18

2.3.5. Farmakoeconomik Analiz Basamakları	18
2.3.6. Farmakoeconomik Analizde “Perspektif”	19
2.4. Farmakoeconomik Analiz Yöntemleri	20
2.4.1. Maliyet-Kar Analizi (Cost-Benefit Analysis)	20
2.4.2. Maliyet- Fayda (Yarar) Analizi (Cost-Utility Analysis)	20
2.4.3. Maliyet-Minimizasyon Analizi (Cost-Minimisation Analysis)	21
2.4.4. Maliyet-Etkililik Analizi	21
2.4.5. Diğer Farmakoeconomik Analiz Yöntemleri	24
2.5. Maliyet-Etkililik Analizi Verilerinin Değerlendirilmesi	24
2.5.1. Ekonomik Model Oluşturma (Economic Modelling)	24
2.5.2. İndirgeme (Discounting)	25
2.5.3. Duyarlılık Analizi (Sensitivity Analysis)	25
2.6. Maliyet-Etkililik Analizi Sonuçlarının Sunulması	26
2.6.1. Maliyet-Etkililik Oranı (Cost-Effectiveness Ratio)	27
2.6.2. Marjinal Maliyet-Etkililik Oranı (Marginal Cost-Effectiveness Ratio)	27
2.6.3. Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)	27
2.7. Bakteremi, Katater ve Gram-Pozitif Hastane Enfeksiyonları	29
2.7.1. Bakteremi ve Katater Enfeksiyonları	29
2.7.2. Gram-Pozitif Hastane Enfeksiyonları	30
2.8. Gram-Pozitif Bakterilere Karşı Etkili Olan Antibiyotikler	30
2.8.1. Vankomisin	31
2.8.2. Teikoplanin	33
2.8.3. Vankomisin ile Teikoplanin’in Karşılaştırılması	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Gereç	36
3.2. Yöntem	37
3.2.1. Problemin Tanımlanması	37
3.2.2. Analizin Yönü	37
3.2.3. Çalışma Dışında Tutulma Kriterleri	37
3.2.4. Analizin Perspektifi	38

3.2.5. Alternatiflerin ve Sonuçların Belirlenmesi	38
3.2.6. Farmakoekonomik Analiz Yönteminin Belirlenmesi	38
3.2.7. Maliyet Hesaplamaları	39
3.2.8. İstatistiksel Analizler	41
3.2.9. Duyarlılık Analizi	41
3.2.10. Süre ve Maliyet	42
4. BULGULAR	43
4.1. Çalışma Kapsamındaki Hastaların Özellikleri	43
4.2. Hastaların Tedavi Maliyetlerini Ödeyen Kurumlara Göre Dağılımı	44
4.3. İlaçların Klinikte Kullanımlarıyla İlgili Bulgular	45
4.3.1. Seçilen İlk İlaç Tedavileri (İİT)	45
4.3.2. Hastaların Tedavisinde Kullanılan Glikopeptid Dozları	45
4.3.3. Hastaların Glikopeptid Tedavisi Sırasında Kullanılan Yükleme Dozları	46
4.3.4. Hastaların Hastanede Kalış Süreleriyle İlgili Bulgular	46
4.3.5. İlaçların Kandaki Düzeylerinin İzlenmesiyle İlgili Bulgular	47
4.3.6. Hastalardan Glikopeptid Kullandıkları Süre İçerisinde Lokal ve/veya Kan Kültür Örneği Alınma Durumları	48
4.3.7. Hastaların Tedavisinde Glikopeptid Dışında Kullanılan Diğer İlaçların Sayıları	49
4.3.8. Hastaların Tedavisi Esnasında Glikopeptid Kullanımına Bağlı Olarak Görülen Advers İlaç Reaksiyonları (AİRler)	49
4.4. İlaçların Etkililiklerin Değerlendirilmesi	50
4.5. Maliyet Analizi	51
4.5.1. İlacı Edinme Maliyetlerinin Hesaplanması	51
4.5.2. İlacın Hazırlanması ve Uygulanması Maliyetlerinin Hesaplanması	51
4.5.3. İlacın Kandaki Düzeyini İzleme Maliyetlerinin Hesaplanması	52
4.5.4. Advers Olayların Tedavi Maliyeti	52
4.5.5. Hastanede Kalış Maliyetlerinin Hesaplanması	52
4.5.6. Hasta Başına Ortalama Maliyetler	53
4.6. Duyarlılık Analizi	54
5. TARTIŞMA	55

5.1. Maliyet Analizi	59
SONUÇ	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	
Ek 1: Etik Kurul Onayı	
Ek 2: Hasta Kayıt Formu	
Ek 3: Özet Form	
Ek 4: Aylin Acar Özgeçmiş	

SİMGELER VE KISALTMALAR

\$	Dolar
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
Ar-Ge	Araştırma-Geliştirme
C. difficile	Clostridium difficile
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Food and Drug Administration
GSYİH	Gayri Safi Yurt İçi Hasıla
İEİS	İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
İİT	İlk İlaç Tedavisi
i.m.	İntramüsküler
i.v.	İntravenöz
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
MHWL	Ministry of Health, Labor and Welfare
NICE	United Kingdom's National Institute for Clinical Excellence
QALY	Quality-Adjusted Life Year (Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı)
QOLS	Quality of Life Scale (Yaşam Kalitesi Ölçeği)
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
SGP	Satınalma Gücü Paritesi
SSK	Sosyal Sigortalar Kurumu
TEB	Türk Eczacıları Birliği
TL	Türk Lirası
TTB	Türk Tabipleri Birliği
VRE	Vankomisine rezistan enterokok
VRSA	Vankomisine rezistan Staphylococcus aureus
YTL	Yeni Türk Lirası

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Farmakoeconomik analizde çeşitli perspektiflerden bakıldığında maliyetler ve çıktılar	19
2.2. Maliyet-etkililik analizinde karşılaştırılacak ilaçların özellikleri ve sonuçlar	23
2.3. Temel farmakoeconomik analiz yöntemlerine ilişkin maliyet ve sonuç birimleri	24
2.4. Maliyet-etkililik analizinin olası sonuçları ve olası kararlar	26
2.5. Vankomisin farmakokinetik özellikleri	31
4.1. Çalışma kapsamındaki hastaların özellikleri	44
4.2. Hastaların tedavi maliyetlerini karşılayan kurumlar	45
4.3. İlk ilaç tedavisi olarak teikoplanin veya vankomisin kullanan hastaların hastanede kalışlarıyla ilgili bilgiler	47
4.4. Seçilen ilk ilaç tedavisine göre lokal örnek alınma ve lokal örnekte üreme olup olmama durumu	48
4.5. Seçilen ilk ilaç tedavisine göre kan kültür örneği alınma ve kan örneğinde üreme olup olmama durumu	49
4.6. Hastalarda görülen AİR türleri ve bu AİR'lerin ortaya çıkmasına neden olan ilaçlar	50
4.7. Glikopeptid tedavisinin etkililiğinin ilk ilaç tedavisine göre dağılımı	51
4.8. İlaçların kutu fiyatları ve birim fiyatları	51
4.9. İlaçların uygulanması sırasında kullanılan tıbbi malzemelerin birim fiyatları	52
4.10. Oda türleri ve birim fiyatları	53
4.11. Seçilen ilk ilaç tedavisine göre hasta başına ortalama maliyetler ve toplam maliyetler içindeki yüzdeleri	54

1. GİRİŞ

İlaçla tedavi maliyetleri yıldan yıla artış göstermektedir. Hasta, hastanede yattığı süre içinde oluşan toplam tedavi maliyetlerinde, ilaç maliyetinin oranı, markete yeni ve pahalı ilaçlar girdikçe, daha da artmaktadır (1).

Örneğin, harcama eğilimleri açısından ele alındığında, Türkiye’de son yıllarda sadece kişi başına ilaç harcaması değil, toplam sağlık harcaması içinde ilaç harcamalarının da payı artmıştır. Ülkemizde kamu kurumları ortalama olarak toplam harcamalarının %40’tan fazlasını ilaca ayırmakta ve bu oran son yıllarda %50’ye yaklaşmaktadır (2).

Dünya ilaç pazarının büyük bir bölümünü temsil eden Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa Birliği (AB) ülkeleri ve Japonya’da da durum pek farklı değildir. Şöyle ki; Amerika’da, reçetelenmiş ilaç giderleri, 2000 yılında bir önceki yıla göre %15, 2001’de ise 2000 yılına göre %18 ve 2002’de %12.3’lük bir artış göstermiştir (3). Diğer taraftan, son yirmi yıl içinde AB ülkelerinde de toplam sağlık harcamaları ve paralelinde ilaç harcamalarında oldukça büyük artışlar gözlenmiştir (4). Öte yandan, Japonya’nın sağlık bütçesi de toplumun hızlı bir şekilde yaşlanıyor olması, buna bağlı biçimde, sağlık sigorta sistemini destekleyen genç kesimin sayısının azalıyor olması ve bu durumun doğal sonucu olarak; sağlık güvencesi sağlayan ve sağlık harcamalarını ödeyen kurumların bu azalan geri ödeme düzeylerine karşılık, artan bir sağlık hizmeti vermekle yükümlü olmaları nedeniyle zor durumda kalmaktadır (5).

Bununla birlikte, sağlık için ayrılan bütçenin önemli bir bölümünü oluşturan ilaç harcamalarını mercek altına aldığımızda, antibiyotiklerin, tüketimleri açısından Türkiye’de ilk sırada ve dünyada da kardiyovasküler ilaçlardan sonra ikinci sırada yer alıyor olmaları, bu grup ilaçların, akılcı ilaç kullanımı temelinde oluşturulmuş kılavuzlar kullanılarak, tercih edilmesi gerekliliğini gündeme getirmektedir (6).

Tüketimlerinin ve maliyetlerinin ötesinde, klinikte kullanımları açısından düşündüğümüzde, Alexander Fleming’in penisilini bulmasından günümüze kadar yaklaşık elli yıldır, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde, antibiyotiklerin kullanımı tıbbın en önemli konularının başında gelmektedir. Antibiyotiklerin kullanımı konu olunca, mutlak şekilde vurgulanması gereken çok önemli bir nokta vardır: Antibiyotikler, yanlış kullanıldıklarında direnç oluşma riski nedeniyle, halen

kullanılmakta olan tüm ilaçlar içerisinde, bir kişide kullanıldığında tüm toplumu ilgilendiren sonuçlar doğurabilen tek ilaç grubudur (7).

Örneğin, günümüzde, stafilokoklar ve enterokoklar başta olmak üzere, gram-pozitif bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır ve bu tip infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek oranlardaki direnç nedeniyle, önemli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu tür dirençli bakterilerin neden olduğu gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanin kullanılmaktadır (8, 9).

Bu amaçla *vankomisin*, uzun yıllar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, yüksek oranda ototoksisite, nefrotoksisite ve uygulama güçlüğü, vankomisin kullanımını kısıtlayıcı faktörler olarak göze çarpmaktadır (9).

Vankomisine göre daha yeni bir antibiyotik olan ve Amerika’da kullanılmayan ancak Avrupa’da kullanılan *teikoplanin*, çoğul dirençli olanlar dahil gram-pozitif bakterilerin neden olduğu, septisemi, endokardit, yumuşak doku, kemik, alt solunum yolu enfeksiyonları gibi infeksiyonların tedavisinde vankomisine alternatif olarak, klinik kullanıma giren bir ajandır. Teikoplanin, yapı ve antibakteriyel etkililik açısından vankomisine çok benzemesinin yanında, daha iyi farmakokinetik özellikler ve daha az yan etki avantajlarıyla dikkati çekmektedir (9-11).

Ancak, vankomisinin jenerik formlarının olması nedeniyle, fiyatının teikoplanin fiyatından oldukça düşük olması, hastane formülerinde vankomisinin tercih edilmesine neden olmaktadır (12).

Bununla birlikte, formülerler, ilaçların “*en ucuz*” alternatiflerinin listesi şeklinde düşünülmemelidir. Günümüz formülerleri, terapötik çıktıları optimize eden ajanların maliyetlerini de dikkate alan sistemler olarak düşünülmemelidir (13). Kaldı ki, Avrupa’da ilacın edinme, hazırlanma, uygulanma ve izlenme maliyetleri dikkate alınarak yapılan maliyet-minimizasyon çalışmaları, teikoplaninin her bir dozu için, edinme maliyetinin vankomisinin iki katı olmasına rağmen, iki haftalık tedavi maliyetinin, iki ilaç için benzer olduğunu göstermektedir (14).

Reçete yazan kişiler için bazen hangi ilacın, –vankomisin / teikoplanin örneğinde olduğu gibi- reçeteye yazılacağına karar vermek zordur. Bu gibi zor kararları vermek için, iki ilaç arasındaki klinik ve pratik farklılıkların belirlenmesi

amacıyla, tanımlanan bir dizi basamağı izlemek ve bu farklılıkların ekonomik değerlendirmesini yapmak suretiyle ilaç tercihiyle ilgili farmakoekonomiden yararlanılabilir. Böylece, reçete yazan kişiler, sağlık hizmetlerinde harcanan paranın hastaların maksimum faydayı sağlayacağı şekilde kullanıldığından emin olabilirler (15).

Bu bağlamda, sağlık hizmeti müdahalelerinin ve ilaç tedavilerinin ekonomik değerlendirilmesinin yapıldığı çalışma sayısı gittikçe artmaktadır (16). Ancak, ne yazık ki, antimikrobiyal tedaviyle ilgili farmakoekonomik literatür, genellikle, antibakteriyel ilaçların sadece maliyetlerini içermektedir ve tedavinin maliyet-etkililiği konusunda birçok eksiklikleri vardır (17).

Oysa ki, sağlık ekonomisinin alt dalı olan farmakoekonominin temel amacı, akılcı ilaç kullanımına zemin hazırlamak suretiyle, farmakoterapinin optimize edilmesidir. Farmakoekonomik araştırmaların akılcı ilaç kullanımındaki rolü, kullanılan ilaçlar veya verilen tedavi hizmeti sonucunda elde edilen klinik, insani ve ekonomik çıktıları ve bu ilaçlar veya hizmetin sağlanabilmesi için tüketilen kaynakları ölçmek ve tüketilen kaynaklara karşılık elde edilen sağlık çıktılarını karşılaştırmaktır (18). Farmakoekonomik analizler, hangi ürünlerin daha ekonomik olduğunu saptamaya, formüllerde hangi ilacın yer alacağına veya hangi ilacın satın alınacağına karar vermeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca, ilaçların fiyatlarının ve geri ödeme koşullarının belirlenmesi sırasında Faz III ve Faz IV klinik denemeleriyle birlikte, farmakoekonomik çalışmalar birbirine paralel olarak yürütülmektedir (19).

Özetle, özellikle ülkemizde ve dünyanın pek çok gelişmekte olan ülkesinde sağlık için ayrılan bütçeler sınırlıdır. Bununla da kalmayıp, son yıllarda sağlık bütçesi ve bunun paralelindeki ilaç bütçesine, toplam bütçeden ayrılan payın artması, yöneticilerin ellerinde olan kaynakları daha maliyet-etkili seçeneklere kullanmalarını gerektirmektedir. Dolayısıyla farmakoekonomik incelemelere olan ihtiyaç da gün geçtikçe artmaktadır (1).

1.1. Amaçlar

Bu tez çalışmasında temel amaç, farmakoekonomik analiz basamaklarını izlemek suretiyle glikopeptid yapıdaki antibiyotiklerden vankomisin ve teikoplaninin birbirleriyle karşılaştırılmasıdır.

Diğer bir deyişle, farmakoekonomik analiz basamakları göz önüne alındığında, bu tez çalışmasında analizi yapılan farmakoekonomik problem, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan glikopeptidik yapıda iki antibiyotik olan teikoplanin ve vankomisin'in farmakoekonomik açıdan değerlendirilmesidir.

Ayrıca, ülkemizde sayıları son derece az olan farmakoekonomik değerlendirmelere dikkat çekmek ve bu değerlendirmelerin en sağlıklı şekilde yapılabilmesi için bir örnek teşkil etmek de bu tez çalışmasının yan amacı olarak düşünülebilir.

1.2. Hipotezler

1. Gram-pozitif bakterilere bağlı olarak ortaya çıkan hastane infeksiyonlarının ilaçla tedavisinde hastane perspektifinden bakıldığında, glikopeptid yapıdaki teikoplanin, vankomisine göre daha maliyet-etkili bir seçenektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akılcı İlaç Kullanımı Penceresinden Farmakoekonomi ve Hastane Formüllerleri

2.1.1. Akılcı İlaç Kullanımı

İlaçlar, bireysel ve toplumsal düzeyde hastalıkların önlenmesi ve hastalıklarla mücadele konusunda büyük öneme sahip teknoloji ürünleridir. Halk sağlığı için, bu değerli kaynağın akılcı kullanımı esastır (20).

Son yarım yüzyıl içinde, eskiden tedavisi mümkün olmayan pek çok hastalığa etkili olan çok sayıda ilacın tıbbi kullanıma girmesi, kullanıma giren ilaçların da daha etkili ve güvenilir olan yenilerinin sürekli olarak geliştirilmesi, hastalığın ve hastanın durumuna göre ilacın akılcı ve doğru seçiminin gerekliliğini ve önemini gündeme getirmiştir (21).

Akılcı ilaç kullanımı, ilaç tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik biçimde uygulanmasına olanak tanıyan planlama, yürütme ve izleme sürecidir. İlacın akılcı kullanımında temel yaklaşım; ilacın gerektiği zaman, gereken nitelikte, gerektiği kadar ve gerektiği biçimde kullanılmasıdır. Bu durum sağlık hizmetlerinin örgütlenmesi ve niteliği, hekimlerin ve toplumun eğitimi vb. gibi birçok konuyla yakından bağlantılıdır. Akılcı ilaç kullanımı süreci, en başta devletin ve ilaç endüstrisinin, daha sonra hekimler, eczacılar ve diğer sağlık profesyonellerinin ve toplumun akılcı davranmasını gerektirmektedir (22, 23).

Bu konuda kaynak-kalite-maliyet-ödeme koşulları paketinin bütünleşik bir şekilde çalışması sağlanmalıdır (24).

Akılcı ilaç kullanımının tanımını daha detaylandırmak gerekirse; hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun, bireysel özelliklerini karşılar dozlarda, gerekli zaman süresince kendileri ve içinde yaşadıkları toplumun ödeyebileceği maliyette ilaç kullanımıdır (25-27).

Bu tanımda, bireyin fiziksel ve zihinsel durumu, kişiliği, yaşı, kültürel ve sosyoekonomik çevresi bağlamında, hastalığı ön plandadır. Hastaların her biri için en akılcı olabilecek tedavinin seçiminde bu faktörlerin tümü göz önünde bulundurulmalıdır (21).

Akılcı ilaç kullanımı, öncelikli olarak halkın sağlığını ve toplumun çıkarını gözetir. Bu iki kavramın birbirini desteklediği; örneğin, toplumun çıkarı diye yapılan maliyet düşürücü önlemlerin; sonuçta, halkın –özellikle de en çok gereksinimi olan sosyo-ekonomik düzeyi düşük kesimin- sağlığına katkıda bulunacağı unutulmamalıdır (28).

Rasyonel ilaç kullanımı, piramidin tepe noktasıdır. Bu kavramın hayata geçirilebilmesi, piramidin tabanını ve gövdesini oluşturan bir dizi unsurun akılcılığı ile yakından ilgilidir. Söz konusu unsurlar; ilaçların akılcı seçimi, ilaç lojistiğinin akılcılığı, reçete yazma sürecinin akılcılığı, reçete yanıtılam sürecinin akılcılığı, ilaçların akılcı tüketimi, ilaç bilgisi desteğinin akılcılığı, ilaç yönetiminin akılcılığıdır (22, 29).

Öncelikle hastanın probleminin tanımlanması, yani hekim tarafından doğru teşhisin konulması gerekmektedir. Buna paralel olarak, ilaçlı veya ilaçsız, etkili ve güvenilir tedavinin tanımlanması, eğer ilaçla tedavi uygulanacaksa, uygun ilaçların seçimi, her bir ilaç için uygun dozun ve uygulama süresinin belirlenmesi ve uygun reçetenin yazılması basamakları izlenmelidir. Reçetenin karşılanması sırasında, hastalara yeterli bilginin sunulması ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesi de akılcı ilaç kullanımının gereklerindendir (26, 29).

İlaç yönetimi, “Ulusal İlaç Politikası” çerçevesinde ele alınmalıdır (22, 30). Ulusal İlaç Politikası’nın en temel amacı, ülkenin sağlık ihtiyaçlarını karşılayacak kaliteli, etkili ve güvenilir ilaçların ülkede var olduğunu, halk tarafından ulaşılabilir olduğunu garanti etmektir (30).

Hükümetler, herşeyden önce, tüm nüfusun gereksinimlerini karşılayacak, yeterli bir sağlık sisteminin oluşturulması için, siyasal bir sistemin varlığını sağlamak ve buna bağlı olarak, belirli bir ulusal sağlık ve ilaç politikası oluşturmak zorundadır (21).

Eczacılar hükümetle birlikte çalışarak, halk sağlığına katkısı olacak şekilde ilaç kullanımına ilişkin etkili politika ve yasalar geliştirmelidir (20). Akılcı ilaç kullanımının sağlanabilmesi için, ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan problemlerin ve problemlerin altında yatan faktörlerin tespit edilmesi ve bu faktörleri ortadan kaldırmaya yönelik müdahalelerin geliştirilmesi, ilaçların kullanımına bağlı risklerin

ve yararların anlaşılmasının sağlanması, sağlık sisteminde ilaçların rolünün gösterilmesi aşamasında da eczacının sorumluluğu bulunmaktadır (31).

2.1.2. Temel İlaçlar Listesi

20. yüzyılda, geniş çaplı ulaşılabilir tek modern ilaç olan “asetil salisilik asit (Aspirin®)”ın keşfiyle farmakoterapi alanında büyük bir atılım yapılmıştır. 1940’larda ilk antibiyotik, ilk antimalaryal ilaç ve ilk tüberküloz ilacı üretilmiştir. 1950’ler ve 1960’larda oral kontraseptifler, diyabet ilaçları ve sonra mental hastalıklar, infeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanser hastalıklarının tedavisi için bir çok ilaç imal edilmiştir. 1970’lere gelindiğinde, hemen hemen her önemli hastalığın tedavisi için etkili ilaçlar mevcut hale gelmiştir (32).

Öte yandan, mevcut ilaç sayısının hızla artışı, bir takım problemleri de beraberinde getirmiştir. Bu problemleri çözmeye yönelik olarak, 1975 yılında Dünya Sağlık Toplantısı’nda “temel ilaçlar” ve “ulusal ilaç politikası” kavramları gündeme getirilmiş ve Ekim 1977’de, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) temel ilaçların ilk model listesini çıkarmış ve 1978’de Alma-Ata Deklerasyonu’nda, birincil sağlık hizmetinin sekiz bileşeninden birisi olarak, “temel ilaçların gerekliliğini” tanımlamıştır. Birçok ülkede piyasada bulunan ilaç sayıları binlerle ölçülürken, DSÖ’nün bir toplumun ilaç gereksinimlerinin büyük çoğunluğunu karşılayabilecek olan “Temel İlaçlar Listesi”nde yaklaşık üç yüz ilaç vardır (23, 32).

Temel ilaç listeleri, toplumun çoğunluğunda görülen hastalıkların tedavisi için ihtiyaç duyulan birincil ilaçların listeleridir. Bu tür listelerin geliştirilmesi, ilaçların duplikasyonunu azaltırken, akılcı reçete yazımına, sağlık bütçesinin kanıta dayalı olarak hazırlanmasına ve bu bütçenin en etkili şekilde kullanılmasına da yardımcı olmaktadır (33).

2.1.3. Terapötik Kılavuzlar ve Farmakoekonomik Analiz Kılavuzları

Temel ilaç listeleri ve hastane formüllerleri ilaç merkezli bilgiler sağlarken, terapötik kılavuzlar öncelikle her bir hastalığa ve sonrasında bu hastalığı iyileştirmeye yönelik en uygun tedavi şekline odaklanmaktadır (34).

Terapötik kılavuzların oluşturulma nedenleri arasında, teknolojinin hızlı ilerleyişi, otomasyona geçiş, eğitilmiş hasta düzeyindeki artış, geri ödeme yapan

kuruluşlar tarafından yapılan maliyet ve fiyat baskılarının artması ve malpraktis vaka yargılamalarının sayılarının artması verilebilir (34). Diğer taraftan, sağlık hizmeti maliyetlerinin artması ve sağlık hizmetlerinin verilmesindeki farklılıklar nedeniyle hastaya uygun olmayan hizmetin sunulması, sağlık profesyonellerinin kimi zamanlarda danışabileceği bir kaynağa ihtiyaç duyması ve en temelde de sağlık hizmetinin hastalara en faydalı şekilde verilmesini sağlamak da terapötik kılavuzların oluşturulma nedenleri arasında sayılabilir (35).

Temel olarak, sağlık hizmeti sunan personelin karşılıklı görüşüp, üzerinde anlaşmaya vardıkları, uzlaşıya dayalı (consensus-based) ve kanıta dayalı (evidence-based) olmak üzere iki çeşit kılavuz vardır (34). Bu tip kılavuzların tamamen kanıtlara dayalı şekilde hazırlananları en iyileridir ve sistematik olarak oluşturulmaktadır. Böylece, bu kılavuzlar reçete yazanlara, belirli klinik problemler için uygun tedavilere karar verirken, değerli bir yardım sağlamaktadır (36). İngiltere’de terapötik kılavuzların geliştirilmesinden United Kingdom’s National Institute for Clinical Excellence (NICE) adlı kuruluş sorumludur (37).

Terapötik kılavuzlara benzer şekilde, farmakoeconomik analiz raporlarını hazırlamaya yönelik kılavuzlar da bulunmaktadır. Belçika, İtalya, Danimarka, İngiltere, ABD, Avustralya, Kanada gibi bazı ülkelerde, bu kılavuzlar, verilerin genellenmesi ve değerlendirilmesi aşamasında, veri çeşitliliğine bağlı olarak, kullanılabilecek olası yöntemlerdeki çeşitliliği ortadan kaldırmak suretiyle, analizi yapan kişilerin standart bir yol izlemesini ve böylece, çalışmaların birbiriyle karşılaştırılabilir olmasını sağlamak amacıyla oluşturulmuştur (38-41).

2.1.4. Hastane Formüllerleri ve Farmakoeconomik Değerlendirmeler

Hastane formüllerleri, hekim ve eczacılar için referans niteliğinde olan, sağlık problemlerinin tedavisinde en etkili, güvenilir ve ekonomik ilaçların listesiyle birlikte reçete yazımı için gerekli temel ilaç bilgilerini içeren kaynaklardır (42, 43).

Böylece, hastane formülleri, sadece ilaçların isimlerinin yer aldığı bir liste değildir. Formüllerde, her ilacın akılcı kullanımına ait özet farmakolojik ve terapötik bilgiler de yer almaktadır. Ayrıca, formüllerde; eczanenin çalışma saatleri, çalışma saati dışındaki zamanlarda yapılan hizmet sunum şekli gibi eczacılık hizmetlerine ve ilaç isteğinin nasıl yapılacağı, kayıtların nasıl tutulacağı gibi ilaç dağıtım sistemlerine ilişkin politikalara ve ilaç tedavisiyle ilgili konulara da yer verilmektedir. İlaç

tedavisiyle ilgili konulara; çocuk dozlarının nasıl hesaplanacağı, acil durumlarda kullanılan ilaçların doz tabloları, sık kullanılan kısaltmalar, klinik açıdan önem taşıyan ilaç etkileşimleri, ilaç zehirlenmelerinde acil tedavi ilkeleri gibi başlıklar örnek olarak verilebilir. Dolayısıyla, formüllerlerin bir işlevi de sağlık çalışanlarının eğitimi olmaktadır (44).

Günümüzde kullanılan biçimiyle formüllerlerin, yaklaşık yüz yıllık bir kullanımı olduğunu söylemek mümkündür. Başlangıçta kolayca ulaşılabilir ilaçların listesi olan formüllerler günümüzde, reçete yazma işlemine yön verici nitelikte karmaşık bir sistem haline gelmiştir (45). Bugün bu listeleri modern sağlık hizmetleri sisteminin bir parçası olarak tanımlamak mümkündür (46).

Formüllerlerde yer alacak ilaçlara “Formüler Komiteleri” tarafından karar verilir, bu komitelerde; hekimler, eczacılar, hemşire temsilcisi, hastane enfeksiyonu kontrol komitesinin başkanı, tıbbi alet kontrol temsilcisi, farmakovijilansın bölgesel başkanı yer alır (47).

Avrupa’da farklı ülkelerde bulunan hastane ilaç komiteleri arasında ilaç düzenlemeleri/yasaları ve pazar farklılıklarına bağlı olarak, yapısal ve görevsel farklılıklar olabilmektedir. Örneğin; Almanya’da hastane ilaç komitelerinin %52.3’ünde komite başkanlığını eczacılar yapmaktadır, %32’sinde uzman hekimler ve %7.7’sinde klinik farmakologlar bu görevi üstlenmektedir (48).

Formüler Komiteleri, öncelikle farmasötik ürünlerin klinik etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirirler ve sonra da bu ürünleri, formülere eklemek için, maliyet ve maliyet-etkililik gibi ekonomik sonuçlar açısından değerlendirirler (4, 46, 49). Formüllerle ilgili karar verilirken, ilacın etkililiğinin kanıtlanmasından sonra farmakoekonomik değerlendirmelerin yapılması en uygun olan yoldur (50). Bu noktada, karar verme aşamasında, yayınlanmış farmakoekonomik çalışmaların, ekonomik model oluşturma tekniklerinin kullanılması veya konuyla ilgili yerel farmakoekonomik analizlerin tasarlanması gerekliliği nedeniyle, formüllerler ve farmakoekonomi yakından ilişkilidir (13).

Bununla birlikte, genel olarak dünyada, olması gerekenin aksine, formüllerde yer alacak ilaçların belirlenmesindeki karar verme sürecinde farmakoekonomik değerlendirmeler oldukça az kullanılmaktadır (47). İlaç kullanımıyla ilgili bazı değerlendirmeler, bu ilaçların oldukça ciddi bir şekilde yapılmış klinik etkililiklerinin

analizlerini içerirken, ancak çok az miktarı ilacın edinme, hazırlanma, dağıtım ve uygulanma maliyetlerini ortaya koyacak ekonomik değerlendirmeleri içermektedir (45). Formüllerle ilgili karar verme sürecinde, farmakoekonomik analizlerin kullanılması gerektiğinde, formülere karar veren komite üyelerinin farmakoekonomik analizlerle ilgili bilgi sahibi olmaları ve analiz sonuçlarını değerlendirebilmeleri gerekmektedir (51). Hatta, bu nedenle, pekçok kuruluş formüler kararlarını verirken ekonomik boyutta bilgi sağlamak için alt komiteler oluşturmaktadır. Zira, aksi takdirde, belli bir düzeyde farmakoekonomi bilgisi ve tecrübesi olmadan “iyi” farmakoekonomik bilgileri “kötü” farmakoekonomik bilgilerden ayırmak oldukça zordur (52). Diğer taraftan, zaman bulamama ve bu nedenle bilgilerin toplanıp analiz edilmesinin sınırlı olması, yetersiz sağlık ekonomisi eğitimi, hastanenin kısıtlı bütçesi gibi nedenlerden ötürü, eczacılar tarafından ekonomik verinin kullanımı oldukça sınırlıdır (47).

Dikkat çekici bir diğer konu, formüler için ilaç seçiminde ve bu ilaçların akılcı kullanımında, farmakodinamiklerin ve farmakoekonomik analizlerin, kritik etkenler olarak birbirlerini desteklemeleridir. Örneğin, aminoglikozitlerin konsantrasyonuna bağlı bakterisid aktivitesini ortaya koymak için kullanılan farmakodinamiklerin, bu ilacın günde bir kez kullanımına izin vermesi, farmakoekonomik açıdan bir avantaj sağlamaktadır. Farmakodinami ve farmakoekonomi bilimleri, dozun optimize edilmesinde ve maddi tasarruf sağlanmasında birlikte hareket etmektedir (53).

Doğru kullanıldıklarında maliyet-etkililik, maliyet-kullanım (yararlanım) değeri analizi gibi teknikler sağlık hizmetindeki öncelikli kurumlar için yararlı bilgiler sağlayabilir (54). Farmakoekonomik çalışmalar, piyasaya yeni giren ürünlerin, markette var olan ürünlerle maliyet-etkililikleri açısından karşılaştırılması; bunların klinik profillerinin, birim fiyatlarının ve tedavi süresince kullanım maliyetlerinin karşılaştırılabilmesine ve böylece fiyatlandırılmalarına ve geri ödeme koşullarına daha iyi karar verilebilmesine olanak tanınması açısından önemlidir (55, 56). Bunlara ek olarak, farmakoekonomik çalışmalar, formülere girecek olan ilaçların seçilmesine ve formülerde yapılacak değişikliklerin kurumsal bütçeler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine ve böylece harcamaların daha etkili bir şekilde yapılmasına yardımcı olurken, akılcı reçete yazımını da geliştirir (45, 57).

İlaçların terapötik değerlendirmelerinde kullanılan yöntemler ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (58). Örneğin, Fransa’da bir ilaç için ruhsat verilmesi aşamasında, ruhsat için başvuran ilaç, bu ilaçla aynı endikasyona sahip, aynı terapötik gruptaki diğer ilaçlardan daha çok satılan, en son ruhsat almış ve en ucuz ilaçla karşılaştırılır. Ruhsat başvurusunda bulunulan ilaç, karşılaştırılan ilaca göre avantaj sağlıyorsa, ancak bu durumda ruhsat alabilir (59).

Türkiye’de ilaçların ruhsatlandırmasında, Sağlık Bakanlığı, ilacın güvenliliği, etkililiği ve kalitesi üzerinde durmaktadır, bununla birlikte fiyatı da gözönünde bulundurulmaktadır (60).

Son zamanlarda, Avustralya, Kanada, Finlandiya, Norveç, İngiltere, Hollanda, Portekiz, İspanya, ABD’nin de içinde yer aldığı pek çok ülke, fiyatlandırma ve ilacın geri ödemesine ilişkin karar verme sürecinde farmakoekonomik değerlendirmeyi ek bir araç olarak kullanmaktadır; bu tip sistemlerin en gelişmiş modellerinden biri Avustralya Sağlık Bakanlığı tarafından kullanılmaktadır (36, 61).

İlk kez 1992 yılında Avustralya’da farmasötik ürünlerin sağlık ekonomisi değerlendirmeleri için, kılavuzlar hazırlanmıştır ve buna paralel olarak Avustralya, ilaç firmalarından ürünlerinin ulusal formüllerde yer alabilmesi için, maliyet-etkililiklerini kanıtlamalarını isteyen ilk ülke olmuştur (62, 63). Ayrıca Belçika, Fransa, İtalya, İsveç gibi bazı diğer ülkelerde de yeni ilaç başvurusu yapılırken, ürünle ilgili maliyet-etkililik analizleri istenmektedir (58).

Japonya’da bütün ilaçlar ve tıbbi aletlerin fiyatları Ministry of Health, Labor and Welfare (MHWL) tarafından belirlenir ve 1994’ten beri MHWL, ilaç endüstrisinden, yeni ilaç başvurularının hepsinde farmakoekonomik analiz bölümünün bulunmasını istemektedir (5).

Türkiye’de, Türkiye İlaç Klavuzu/1999 Formülleri’nin 1999 yılında Sağlık Bakanlığı, Türk Tabipleri Birliği (TTB) ve Türk Eczacıları Birliği (TEB)’nin desteğiyle ve İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS)’nin mali desteğinde yayımlanması ve bunun ilk baskısının hekim ve eczacılara ücretsiz olarak ulaştırılması önemli bir aşamadır (21).

T.C. Sağlık Bakanlığı, 2002 yılında da birinci basamak tedaviye yönelik olarak, hekimlere kılavuz niteliğinde bir tanı ve tedavi rehberi yayımlamıştır (64).

2.2. Ekonomi, Sağlık Ekonomisi Kavramları ve Türkiye Sağlık Harcamaları

2.2.1. Ekonomi Kavramı

Sağlık ekonomisini de içine alan “ekonomi” kavramı, istekler, gereksinimler ve bu isteklerin karşılanmasında kullanılacak kaynakların sınırlılığı arasında yapılan tercihler ve seçimlerle ilgili bir kavramdır (65, 66). Ekonomideki temel sorun, insanların sınırsız isteklerine, toplumca kabul edilebilecek bir çözüm bulunması, mevcut mal ve hizmet üretimiyle bu isteklere sınırlı oranda cevap verilebilmesidir. Bir başka ifadeyle ekonomi, toplumun neyi, nasıl ve kimin için üreteceğine karar vermesidir. Ekonomik konularda insanların çoğu, mal, hizmet ve para arasında yapılacak bir tercihi düşünürler; ancak bu tercih, “insani sonuçlar” ile de ifade edilebilir. Bu nedenle, farmakoeconomik değerlendirme kapsamında hem kaynak kullanımının, hem de insani değerlendirmelerin göz önünde bulundurulması gerekir (66).

2.2.2. Sağlık Ekonomisi Kavramı

Sağlık ekonomisi, ekonomi bilimi kurallarının sağlık hizmetleri alanına yani, sağlık sektörüne uygulanmasıyla ortaya çıkmış olan ve sağlık sektörüne ayrılan kaynakların hızla artışına paralel olarak da gelişmiş olan bilim dalıdır. Bu genel yaklaşım ışığında, sağlık ekonomisi, “sağlık sektörüne ayrılmış olan tüm kaynakların -sağlık işgücü, sermaye, bina, tıbbi ekipman vs.- maksimum düzeyde sağlık hizmeti üretmek amacıyla, en etkili ve verimli şekilde nasıl kullanılacağını ve üretilen bu hizmetin topluma en iyi şekilde nasıl bölüştürülebileceğini bulmayı amaçlayan bilim dalı” olarak tanımlanabilir (24). Bu bağlamda, sağlık ve ekonominin ilişkisi günden güne daha önemli bir hal almaktadır (67).

Ülkelerin sağlık politikalarında, sağlık ekonomisi son yıllarda üzerinde en fazla konuşulan ve tartışılan konulardan biri olmuştur. Bu durumun temelinde, tüm dünya ülkelerinin bütçelerinden sağlık hizmetleri için ayrılan payın gittikçe artması ve toplumların bunu finansal açıdan karşılayamayacak hale gelmesi yatmaktadır (68). Dünyanın kaynaklarının sınırlı olması ve bu sınırlı kaynaklara da ancak belirli popülasyonların erişebiliyor olması, tedavi maliyetinin irdelenmesi gereğini ortaya çıkarmıştır (69).

Sağlık için ayrılan sınırlı kaynakların en ideal şekilde kullanılmasını sağlamak üzere; sağlık güvencesi kapsamında pozitif ve negatif ilaç listeleri oluşturulması ve ilaçların geri ödeme koşullarına karar verilmesi aşamalarında ekonomik değerlendirmelerin rolü gün geçtikçe artmaktadır. Bu bağlamda, pek çok ülkede, hangi ilaçların geri ödeme kapsamına alınacağına karar verirken, farmakoekonomik kılavuzların rehber alınması, ulusal sağlık otoritesi konumundaki kuruluşlardan farmakoekonomi departmanına sahip olanların sayısının gün geçtikçe artması, bu gelişmelere paralel olarak, ilaç endüstrisinde çalışmakta olan sağlık ekonomisti sayısının hızla artması, ekonomik değerlendirmelerin rolündeki artışın en önemli göstergeleridir (70).

2.2.3. Türkiye Sağlık Harcamaları ve Bu Harcamalarda İlaç Harcamalarının Yeri

İlaçla tedavi maliyetleri yıldan yıla artış göstermektedir. Türkiye’de 1996 yılında toplam 6.772 milyar USA\$ sağlık harcaması yapılırken, bu rakam, sağlık harcamalarında 1995 yılına göre, %18.7 ve 1994 yılına göre de %43.5’lük bir artış olduğunun göstergesidir (60).

T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü tarafından, Ekim 2004 tarihinde hazırlanan Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları 2000 raporuna göre, Türkiye’deki toplam sağlık harcaması 1999 ve 2000 yıllarında sırasıyla 4.984,54 trilyon TL (26.000 milyon ABD\$ Satınalma Gücü Paritesi (SGP)) ve 8.247,89 trilyon TL (30.057 milyon ABD\$ SGP)’dır. Cari sağlık harcaması 1999 ve 2000 yıllarında sırasıyla 4.784,85 trilyon TL (24.958 milyon ABD\$ SGP) ve 7.888,3 trilyon TL (28.746 milyon ABD\$ SGP)’dır. Böylece, 1999 ve 2000 yılında toplam sağlık harcaması, Türkiye Gayri Safi Yurt İçi Hasılası (GSYİH)’nın %6,4 ve %6,6’sını oluşturmaktadır. Cari sağlık harcaması ise, genel sağlık harcamasının 1999 yılında %96’sını ve 2000 yılında %95,6’sını oluşturmaktadır (71).

1999 yılında, kişi başı genel sağlık harcaması 75,2 milyon TL (392 ABD\$ SGP) ve kişi başı cari sağlık harcaması 72,2 milyon TL (376 ABD\$ SGP) olarak tahmin edilmiştir. 2000 yılında ise, kişi başı genel sağlık harcaması 121,6 milyon TL (443 ABD\$ SGP) ve kişi başı cari sağlık harcaması 116,3 milyon TL (424 ABD\$ SGP) olarak tahmin edilmiştir (71).

Ayrıca, dikkat çekici bir diğer konu da, DSÖ'nün verilerine göre, 2001 yılında GSYİH'nın % 5'ini sağlığa ayıran Türkiye'de tedavi maliyetleri içinde en büyük oranı ilaç giderlerinin oluşturuyor olmasıdır (71-73). Diğer bir deyişle, 1999 yılında sağlık hizmetlerine yapılan toplam cari harcamanın %24,6'sını (1.175 trilyon TL), 2000 yılında ise, %27,0'ını (2.133 trilyon TL) ilaçlar ve diğer tıbbi sarf malzemeleri oluşturmaktadır (71). Ayrıca, 2001 yılı üretici fiyatlarıyla, 2 milyar 553 milyon dolar değerinde ilaç satışı gerçekleştirilmiştir (74). Bununla da kalmayıp, hasta, hastanede yattığı süre içinde oluşan toplam tedavi maliyetlerinde ilaç maliyetinin oranı, markete yeni ve pahalı ilaçlar girdikçe daha da artmaktadır (1).

Türkiye'de toplam sağlık harcamaları içinde ilaç harcamalarının payının yüksek olmasının nedenlerinden biri, ülke bazında ilaçların fiyatlarının *uluslararası* piyasa fiyatlarını yansıtmamasına karşın, işçilik maliyetlerinin *ulusal* ücret yapısını yansıtmasıdır. İlaç harcamalarının bu özelliğinin sağlık harcamalarının genel fonksiyonel yapısı üzerinde etkisi bulunmaktadır. Böylece, bu durum, Türkiye gibi düşük gelir grubundaki ülkelerin sağlık harcamalarında ilacın daha fazla pay alması ile sonuçlanmaktadır (2).

2.2.4. İlaç Fiyatlarının Artış Nedenleri

Tüm ülkelerde ilaçların fiyat artışlarının nedenleri ortaktır. Bunlar;

- Araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) maliyetlerinin oldukça yüksek olması,
- Daha önce ilaçla tedavisi mümkün olmayan hastalıklar için ilaçlar geliştirilmesi,
- Hastalık olarak tanımlanmamış durumlar için ilaçların reçetelenmesindeki artış,
- Birbirine oldukça benzer yapıdaki ilaçların aralarında küçük farklılıklarla piyasaya yeni bir ilaç gibi sunulması ("me too" drugs) ve reklamının yapılması,
- Piyasada mevcut ilaçların farklı endikasyonları için yapılan klinik araştırma maliyetlerinin oldukça yüksek olması,
- Patent hakkı nedeniyle patent sahibine ödenmesi gereken lisans ücreti,
- İlacın patent süresinin uzatılması için, yeni tuzların, kimyasal taşıyıcıların ve yeni dozaj formlarının geliştirilmesi,

gibi etkenler artış nedenleri olarak sıralanabilir (75, 76).

2.3. Farmakoekonomi

2.3.1. Tanım

Farmakoekonomi, maliyet-etkililik, maliyet-minimizasyon, maliyet-kar ve maliyet-kullanım (yararlanım) değeri analizlerine başvurarak, aynı terapötik sınıftan değişik farmasötik ürünleri kıyaslayan veya bir tedavi yöntemini, cerrahi girişimi alternatifleri ile karşılaştıran, hatta bazen bazı farmasötik hizmetlerin kurulmasının yararlarını ortaya koymak veya bu hizmetleri birbirleriyle kıyaslamak için kullanılan, sağlık ekonomisinin alt dalı olarak ortaya çıkmış bir disiplindir. Bazen, bu kavram sonuçların (çıktıların) araştırılması olarak da tanımlanır (77-80).

Farmakoekonomik analizlerin kullanıldığı iki temel alan vardır: Bunlardan birincisi, ekonomik değerlendirme (maliyet-etkililik, maliyet-kullanım (yararlanım) değeri, maliyet-kar analizleri), ikincisi ise, ilaç pazarı politikalarının düzenlenmesi (örneğin; fiyat kontrolü, paralel ticaret, Ar-Ge ve patentler gibi)dir (79). Aynı zamanda, farmakoekonomik incelemelerin, yine ilaç pazarının düzenlenmesinin önemli bir parçası olan, geri ödeme politikalarının düzenlenmesinde kullanımı da gün geçtikçe artmaktadır (1, 79).

Farmakoekonomik araştırma, tıp/eczacılık programlarının, hizmetlerinin veya tedavi yöntemlerinin, maliyetlerini, risklerini ve faydalarını tanımlamak, ölçmek ve karşılaştırmak için yapılır ve eldeki kaynaklar kullanıldığında hangi alternatifin en iyi sağlık çıktısı sağladığını ortaya koyar (57, 81). Farmakoekonomik çalışmanın yapılmasında temel neden, daha önce de üzerinde durulduğu gibi, yeni bir ilaç veya tedavi yönteminin etkisini değerlendirmek, anlamak ve mevcut tedavi yöntemleriyle karşılaştırmak da olabilir (82). Farmakoekonomik çalışmalar, ilacın, alternatifleriyle maliyetleri ve etkileri açısından karşılaştırılması suretiyle etkililiğinin ölçülmesi çalışmalarında da kullanılır (83).

Farmakoekonomik analizlerin içerdiği araştırma aktivitelerinin çeşitliliği nedeniyle, bu tür analizler takım çalışması şeklinde yürütülebilecek çalışmalardır. Ekonomistler, hekimler, eczacılar, farmakologlar, epidemiyoloji uzmanları, sosyologlar ve bazen de psikologlar bu takımda yer alabilecek kişilerdir (84).

Özetle, farmakoekonomik analizler aşağıdaki soruların cevaplanmasına yardımcı olmaktadır (78).

- Hastane formülerinde hangi ilaçlar yer almalıdır?
- Hasta için en uygun ilaç hangisidir?
- İlaç üreticisi açısından, geliştirilmeye en uygun ilaç hangisidir?
- Hastane için en iyi ilaç dağıtım sistemi nedir?
- Farklı klinik eczacılık hizmetleri nasıl karşılaştırılabilir?
- Bir ilaç tedavisiyle arttırılan yaşam kalitesinin maliyeti nedir?
- Farklı tedavi modellerinin hastalardaki sonuçları nelerdir?

2.3.2. Farmakoekonominin Tarihsel Gelişimi

1960'ların başında, eczacılık klinik bir disiplin haline gelmiştir. 1970'lerde farmakoekonominin temelleri atılmıştır. Eczacılık literatüründe ilk farmakoekonomi makalesi 1978 yılında yayınlanmıştır ve maliyet-kar, maliyet-etkililik analizlerinin yapısını tanımlar niteliktedir. 1979'da yayınlanan ilk farmakoekonomik araştırma makalesi, ciddi şekilde yanmış ve bunun sonucu olarak gram-negatif septisemi gelişmiş hastalarda, farmakokinetik özellikleri kullanarak, aminoglikozit dozlarının kişiselleştirilmesinin çıktılarına değerlendirmeye yönelik yapılmış maliyet-kar analizini anlatmaktadır (85).

Farmakoekonomik analiz, özellikle 1980'li yıllardan beri hem uygulama alanlarındaki çeşitlilik hem de sağlanan tıbbi, farmasötik ve ekonomik kazanımlar açısından dikkati çeken bir gelişim çizgisi sergilemektedir (86).

2.3.3. Farmakoekonomi ile İlgili Terimler

Maliyet

Maliyetle sık sık karıştırılan *fiyat* kavramı, bir mal veya eşyayı satın almak için ödenen paranın miktarını belirtmektedir. Oysa, *maliyet* bir mal veya servisin üretiminde veya tesliminde kullanılan veya tüketilen kaynakların ölçüsüdür (87).

Hastaneler için sağlık hizmetleri maliyetleri ise; her hastanenin kendi faaliyet konusunu oluşturan sağlık hizmetini üretebilmesi için, harcadığı üretim faktörlerinin para ile ölçülebilen değeri şeklinde tanımlanmaktadır (88).

Doğrudan Maliyetler

Doğrudan maliyetler, 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, advers 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 (89).

Dolaylı Maliyetler

Genellikle, farmakoekonomik çalışmanın toplumsal perspektiften bakılarak yapılması durumunda, *dolaylı maliyetlerden* bahsedilir. Bu maliyetler, hastalığın morbidite ve mortalitesiyle ilgilidir. Örneğin, hastanın verimliliğinin azalması, morbiditeler, hastanın erken ölümü nedeniyle kazandığı paranın azalması, hastanın iyileşmesine paralel olarak daha uzun yaşaması sonucu ortaya çıkacak gelecekteki maliyetler dolaylı maliyetlerdir (89).

Hastalığın dolaylı maliyetlerinin ekonomik analize dahil edilip edilmemesi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin; Avustralya'daki farmakoekonomik kılavuzlar, dolaylı maliyetlerin analize katılmasının çok önemli olduğu kanıtlanmadıkça, bu maliyetlerin analiz kapsamı dışında tutulmasına izin verirken, Kanada Ontario'da, dolaylı maliyetlerin ekonomik analizde yer alması desteklenmektedir (90).

Soyut Maliyetler

Hastalığa ve tedavinin yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan stres, ağrı gibi psikolojik faktörleri ortadan kaldırmak için gerekli maliyetlerdir. Diğer bir deyişle, yaşam kalitesi için harcanan kaynakların ölçüsüdür (89). Öte yandan, *soyut maliyetlerin* hesaplanması zordur. Örneğin, maliyet-etkililik analizinde, soyut maliyetler, “Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı (Quality-Adjusted Life Years-QALY)” gibi bir etkililik birimi kullanılarak analize dahil edilebilir. Bununla birlikte, maliyet-yarar analizinde, soyut maliyetlerin yine soyut olan aynı birimlerle (parasal olmayan birimlerle) ölçülmesi gereklidir (91).

2.3.4. Farmakoekonomide Sonuç (Çıktı) Birimleri

Farmakoekonomide sonuçlar diğer bir ifadeyle çıktılar, ‘klinik, ekonomik ve insani sonuçlar’ olarak sınıflandırılırlar. Klinik sonuçlar, hastalık veya tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan tıbbi durumlar, insani sonuçlar, hastalık veya tedavi sonuçlarının hastanın fonksiyonel durumuna etkileri olarak ifade edilirler (92). Bu fonksiyonel etkiler, sağlığa bağlı yaşam kalitesi ve hasta memnuniyetidir (93).

Sonuçlar ayrıca pozitif ve negatif birimlerle de ifade edilebilirler; ilacın istenen bir etkisi ve etkililiği pozitif bir sonuçken, istenmeyen etki veya yan etkilere bağlı tedavi yetmezliği ise negatif sonuçlar olarak kabul edilir (78).

Tedavi seçenekleri genellikle birden çok sonuç birimiyle ifade edilebilir. Bir hastalık için seçilen tedavinin, hastayı iyileştirme olasılığı, tedaviye bağlı mortalite, yine tedaviye bağlı morbidite ve hastanın tedaviden sonraki yaşam kalitesi, olası sonuç birimlerine örnek olarak verilebilir. Bu bağlamda, farmakoekonomik analiz yapılırken, dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi, tedaviden elde edilen yararları ortaya koymak için seçilen sonuç biriminin, tedaviye bağlı bütün olası sonuç birimlerini ortak bir paydada toplayabilecek bir birim olarak seçilmesidir (94).

2.3.5. Farmakoekonomik Analiz Basamakları

Bir farmakoekonomik araştırma yapabilmek için sırasıyla aşağıdaki basamaklar izlenir (78).

1. Öncelikle farmakoekonomik sorun tespit edilir.
2. Çalışmanın perspektifi belirlenir.
3. Alternatifler ve sonuçlar belirlenir.
4. Uygun farmakoekonomik yöntem seçilir.
5. Pozitif ve negatif klinik sonuçların maliyetleri hesaplanır.
6. Kaynaklar tanımlanır.
7. Çalışma sonunda ortaya çıkacak olası sonuçlar tanımlanır.
8. Karar analizi kullanılır.
9. Maliyetler gerçek değerlerine indirgenir, duyarlılık analizi veya artan maliyet hesabı yapılır.
10. Sonuçlar sunulur.

2.3.6. Farmakoeconomik Analizde “Perspektif”

Farmakoeconomik değerlendirmelerde, tanımlanan ve değer biçilen kaynaklar, seçilen perspektife göre değişiklik göstermektedir (52). Bu nedenle, farmakoeconomik değerlendirme yapılırken, değerlendirmenin kimin perspektifinden yapıldığı son derece önemlidir. Bu perspektif, toplumsal, kurumsal, hastayla ilgili veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir (95).

Çeşitli perspektiflere bağlı maliyetler ve çıktıları Tablo 2.1’de verilmiştir (89).

Tablo 2.1. Farmakoeconomik analizde çeşitli perspektiflerden bakıldığında maliyetler ve çıktıları

Perspektif	İlgili Maliyetler	Sonuçlar
Hasta	- Hastanın kendi cebinden yaptığı harcamalar - Gelirde azalma - Ulaşım maliyetleri	- Terapötik etkililik - Advers olaylar - Yaşam kalitesi
Sağlık Çalışanları	- Hastane maliyetleri (ayakta tedavi alan ve yatan hasta için) - İlaç maliyetleri - Personel maliyetleri - Stok maliyetleri	- Terapötik etkililik - Advers olaylar
Hastane	- Hastanede kalış süresi boyunca ortaya çıkan maliyetler - Advers olayların ve komplikasyonların tedavi maliyetleri	- Terapötik etkililik - Advers olaylar
Geri Ödeme Kurumları (SSK, Emekli Sandığı, Özel Sigortalar vb.)	- Ayakta tedavi alan ve yatan hastalar için hastane maliyetleri - İlaç maliyetleri - Evde bakım maliyetleri	Hiçbiri
Toplumsal	Verimliliği de içerek şekilde hesaba katılması mümkün olan bütün maliyetler	Yaşam kalitesi ve kazanılan yaşam yıllarını da içeren bütün olası sonuçlar

2.4. Farmakoeconomik Analiz Yöntemleri

2.4.1. Maliyet-Kar Analizi (Cost-Benefit Analysis)

Maliyet-kar analizinde, tıbbi müdahalenin değeri parasal birimlerle ölçülür ve böylece farklı konularda veya farklı alanlarda yapılan farklı müdahalelerin birbirleriyle karşılaştırılmasına olanak sağlanır (84).

Terapötik çıktılara ve daha da önemlisi bir yaşama, parasal birimlerle değer biçilmesinin etik bulunmaması ve verilere ulaşmanın zor olması nedeniyle, farmakoeconomik literatürde yer alan maliyet-kar analizi sayısı oldukça azdır (96, 97).

2.4.2. Maliyet-Fayda (Yarar) Analizi (Cost-Utility Analysis)

Maliyet-fayda analizi, maliyet-kar analizine alternatif olarak geliştirilmiş bir yöntemdir (97). Maliyet-fayda analizi, analiz edilecek alternatifleri, maliyetlerine karşılık, sonuç birimi olarak, yaşam kalitesi ölçeğini ve bu ölçek verileri kullanılarak hesaplanan, QALY sayısını kullanarak karşılaştıran farmakoeconomik analiz yöntemidir (98).

Rivicki ve arkadaşları, yaşam kalitesini, “kişinin iyi olma durumuna bağlı insani tecrübelerin geniş bir aralığı” olarak tanımlamıştır. Bu tanıma göre, yaşam kalitesi, kişinin kişisel beklentileri ile kişiye bağlı (subjektif) fonksiyonların karşılaştırılması sonucu elde edilen bir değerdir. Bu nedenle, yaşam kalitesi, kişinin kendi tecrübelerine, yaşamı algılayış şekline göre değişiklik gösterir, yani kişiye özeldir. Bununla birlikte, yaşam kalitesi, kişilerin çoğunluğu tarafından sezgisel olarak anlaşılır ve anlamlı kabul edilir (99).

Yaşam Kalitesi Ölçeği (Quality of Life Scale-QOLS) ilk olarak, Amerikalı bir psikolog olan John Flanagan tarafından, rastgele seçilen 3000 Amerikalı ile yüzyüze görüşülerek, 1970 yılında geliştirilmiştir ve araştırmacılar tarafından hem kendi dillerine çevrilmiş hem de pek çok hastalık grubunda kullanılmak üzere adapte edilmiştir. QOLS Türkçeye de çevrilmiştir (99, 100).

QOLS kullanılarak hesaplanan “kullanım değeri” genellikle 0’dan 1’e kadar olan numerik skalalarla gösterilir. “0” ölüm durumunu gösterirken, “1” mükemmel sağlık durumunu göstermektedir (101).

Ekonomik değeriendirilmesi yapılmakta olan yöntem veya ilacın kullanılması sonucu *kazanılan yıl sayısı* ile *kullanım değeri*nin, çarpılmasıyla “QALY” sayısı hesaplanmaktadır. QALY, sağlık çıktılarının değerinin bir ölçütüdür ve kazanılan yaşam süresi ile bu süredeki yaşam kalitesini aynı indeks altında toplamaktadır (102).

2.4.3. Maliyet-Minimizasyon Analizi (Cost-Minimisation Analysis)

Maliyet-minimizasyon analizi, sonuç birimleri açısından aynı veya benzer etkileri gösteren müdahaleleri karşılaştırmak için kullanılan farmakoekonomik yöntemidir. Şöyle ki, eğer karşılaştırılması tasarlanan iki tedavi yöntemi veya iki ilacın kullanımıyla elde edilen klinik sonuçlar eşitse, bu iki alternatif için sadece maliyetlerin tartışılması yeterlidir ve ancak böyle bir durumda bu analiz yönteminden faydalanılabilir (103).

Böylece, maliyet-minimizasyon analizi yapmaya karar vermede en kritik basamak müdahalelerin terapötik açıdan birbirine eşdeğer sonuçlar verdiğinin gösterilmesidir (103).

Maliyet-minimizasyon analizi yapılırken, karşılaştırılacak herbir grup için tedavi maliyetleri hesaplanır ve toplam maliyeti en düşük olan seçenek tercih edilir (104).

2.4.4. Maliyet-Etkililik Analizi

Maliyet-etkililik analizi, maliyet unsurlarının parasal olarak ifade edilmesine karşılık, bir kısım “çıktı”nın fiziksel birimlerle ölçüldüğü bir ekonomik değeriendirme yöntemidir (105). Bu farmakoekonomik analiz yöntemi, “bir hastalığı önlemek ve/veya iyileştirmek için kullanılan alternatif ilaç ve/veya tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla, birinin diğeri(ler)ine göre sağladığı ilave yarara karşılık, yine aynı alternatifin diğeri(ler)ine göre fazladan “a YTL” veya “b \$” harcanmasına değip değmeyeceğı” sorusuna cevap aramaktadır (106).

Maliyet-etkililik analizi, ülkede sağlık sistemiyle ilgili karar verici pozisyondaki kişilerin, kendi sağlık sistemlerini değeriendirip, sistemin performansını artırmaya yönelik çalışmalarında kullanabilecekleri bir yöntemdir (107).

Maliyet-etkililik analizinde, “çıktı” olarak ifade edilen, tedavinin yararları ve zararları, bir hastanın kanser tedavisinden sonra beş yıl daha yaşaması (kazanılan yaşam yılı sayısı), obezite tedavisinden sonra hastanın kilo kaybı, cerrahi müdahaleye bağlı ölüm oranı, önlenen advers reaksiyonların sayısı gibi *doğal birimler* cinsinden ölçülür (1, 108, 109).

Maliyet-etkililik analizi yaparken, çıktıların kazanılan yaşam yılı olarak değerlendirilmesi, hastalığı önleyici veya tedavi edici değişik tıbbi müdahalelerin ve/veya farklı hastalık gruplarının birbirleriyle karşılaştırılabilmelerine olanak tanınması açısından avantaj sağlar (1). Aynı zamanda, bu analiz yöntemi terapötik etkileri aynı, ancak farklı güvenilirlik profillerine sahip ilaçları, karşılaştırmak için de kullanılabilir. Bahsi geçen karşılaştırma, önlenen advers reaksiyonların sayısını baz alan bir çalışma planıyla sağlanabilir (109).

Maliyet-etkililik analizi özellikle farklı tedavi alternatifleri arasından en ‘maliyet-etkili’ olanın, bir başka ifadeyle yüksek etkililiğe sahip, en ucuz alternatifin seçilmesinde kullanılmaktadır (78).

İki veya daha fazla ilacın etkililiklerinin karşılaştırılmasında kullanılan bazı kriterler Tablo 2.2’de verilmiştir (78).

Tablo 2.2. Maliyet-etkililik analizinde karşılaştırılacak ilaçların özellikleri ve sonuçlar

İlacın Özellikleri
Veriliş yolu
Doz sıklığı ve süresi
FDA tarafından onaylı endikasyon sayısı
Eliminasyon yolu
İlaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri
Sonuçlar
Mortalitede azalma
Daha düşük yan etki insidansı
Bakteriyel, fungal veya viral infeksiyonlarda iyileşme
Daha düşük kronik hastalık insidansı
Laboratuvar fonksiyon testlerinde düzelme (akciğer, karaciğer, böbrek)
Temel laboratuvar testlerinde düzelme
Yaşam kalitesinde düzelme
Daha iyi hasta uyumu/uyuncu

Maliyet-etkililik analizi, cevap aranan problemin, ekonomik model oluşturma yöntemi kullanılmak suretiyle daha açık ve anlaşılır bir şekilde ortaya konulması, seçilen ekonomik model üzerinde, olası durumların ortaya çıkma olasılıklarının gösterilmesi, alternatiflere ilişkin çıktıların ortaya konulması ve değerlendirmenin yapılması gibi basamakların izlendiği sistematik bir yaklaşımla yapılmalıdır (110).

Yukarıda anlatılan dört temel farmakoeconomik analiz yöntemi ve bu yöntemlere ilişkin maliyet-sonuç birimleri Tablo 2.3'te özetlenmiştir (65).

Tablo 2.3. Temel farmakoeconomik analiz yöntemlerine ilişkin maliyet ve sonuç birimleri

Analiz Yöntemi	Maliyet Birimi	Sonuç Birimi
Maliyet-kar (Cost-benefit)	Para birimi	Para birimi
Maliyet-etkililik (Cost-effectiveness)	Para birimi	Doğal birimler (kazanılan yaşam yılları, mg/dL kan glukozu, mmHg kan basıncı gibi)
Maliyet-minimizasyon (Cost-minimization)	Para birimi	Karşılaştırılan grupların eşdeğer olduğu varsayılır.
Maliyet-fayda (yarar) (Cost-utility)	Para birimi	Kaliteye ayarlanmış yaşam yılları (QALY) veya diğer toplumsal yararlar

2.4.5. Diğer Farmakoeconomik Analiz Yöntemleri

Literatürde genellikle temel farmakoeconomik yöntemler olarak, yukarıda açıklanan dört yöntemden bahsedilmektedir. Bazı kaynaklarda bu dört yönteme ek olarak, “yaşam kalitesi analizi” ve tanımlanmış bir popülasyon için bir hastalığın toplam maliyetinin tanımlanması ve ölçülmesinde kullanılan bir yöntem olan “hastalık maliyeti analizi” yöntemleri de farmakoeconomik yöntemler arasında gösterilmektedir (78).

2.5. Maliyet-Etkililik Analizi Verilerinin Değerlendirilmesi

2.5.1. Ekonomik Model Oluşturma (Economic Modelling)

Ekonomik değerlendirme süresince elde edilen bulguları kullanarak, bir takım sonuçlara ulaşp, bu sonuçlara göre yorumlar yapılabilmesi için, bu bulguların ekstrapolasyonu gerekmektedir. Böylece, eldeki veriler kullanılarak, son klinik çıktılarının neler olabileceği tahmin edilebilir, aynı zamanda bu veriler diğer klinik çalışmalara taşınmış olur ve en önemlisi klinik denemeler şeklindeki ekonomik analizler, klinik çalışmalara; yani uygulamaya taşınmış olur (111).

Farmakoeconomik çalışmada karar verirken, analitik modellerin kullanılmasının üç nedeni vardır (70).

1. Tedavinin uzun dönem maliyetleri ve yararları hakkındaki belirsizlik,
2. Artan harcamalar ve uzun dönem çıktılar arasındaki değiş-tokuş,
3. Farklı kaynaklardan elde edilen verilerin birleştirilmesi gerekliliği (70).

Bu ekstrapolasyonları yapabilmek için bir takım ekonomik modeller oluşturulması gerekmektedir. En çok kullanılan ekonomik model oluşturma teknikleri; Ekstrapolasyon, Karar Analizi, Markov Modelleme ve Monte Carlo Simülasyon Modeli'dir (111).

2.5.2. İndirgeme (Discounting)

Maliyet-etkililik analizine konu olan bütün maliyet unsurları ve çıktılar nadiren aynı zaman dilimi içerisinde ortaya çıkarlar. Bu nedenle, gerek maliyetlerin gerekse çıktılarının günümüzdeki ve gelecekteki değerleri bütünleştirilmelidir (105, 112).

Bu ise; hem maliyetlerin hem de çıktılarının gelecekteki değerlerinin bugüne indirgenmesi ile olasıdır (105).

Yani, herhangi bir farmakoeconomik çalışmada yer verilen maliyet ve sonuçlar için, bugün biçilen parasal değer gelecekte ne olacağının hesaplanmasında bir takım *indirgeme (discounting) oranlarından* yararlanılır. Ancak morbidite ve mortalite istatistiklerinin kesin olmayıp, tartışmalı olması indirgeme oranları konusunda uyumsuzluklara neden olmaktadır (113).

Avustralya ve Kanada'da farmakoeconomik çalışmalara yol göstermesi için kullanılan kılavuzlarda indirgeme oranı %5 olarak belirlenmiştir. Bu oran, Amerika, Japonya, Almanya, Fransa, Kanada, İngiltere ve İtalya'nın içerisinde yer aldığı G-7 ülkelerindeki mali piyasada son on yıl boyunca egemen olan gerçek uzun dönem oranlarıyla paralellik göstermektedir (114).

2.5.3. Duyarlılık Analizi (Sensitivity Analysis)

Farmakoeconomik çalışmalar, genellikle, pek çok şeyin varsayımına dayalı olarak, klinik denemelerin meta analizi veya karar modelleri kullanılarak, ilaç kullanımının ve bütün kaynak tüketiminin çıktılarına veya bu kullanımın/çıktıların modellerine değer biçilmesi şeklinde yürütülen çalışmalardır. Bu nedenle, analiz ne

kadar dikkatli yapılırsa yapılsın, klinik ekonomik analizlerde, birtakım belirsizlikler ve potansiyel önyargılar ortaya çıkabilmektedir. Duyarlılık analizi, bu belirsizliklerin, klinik kararların ekonomik etkisi hakkındaki sonuçları etkileme derecesini ortaya koymaya yardımcı olmaktadır (91, 115).

2.6. Maliyet-Etkililik Analizi Sonuçlarının Sunulması

Son yirmi yılda sağlık hizmetleri maliyetlerinin önemli derecede artmasıyla, sağlık hizmet kalitesinden ödün vermeksizin, bu hizmete ait maliyetlerin kontrol edilmesi, hatta azaltılması gerekmektedir. Bir başka deyişle, aynı veya daha iyi sağlık çıktılarının daha düşük maliyetlerle sağlanması hedeflenmektedir (116).

Maliyet-etkililik analizi yapılarak, elde edilen verilerin analizi sonucunda, ortaya çıkabilecek olası sonuçlar ve bu sonuçlara dayanılarak verilebilecek olası kararlar, Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Maliyet-etkililik analizinin olası sonuçları ve olası kararlar

		MALİYET		
		Daha Yüksek	Eşit	Daha Düşük
ETKİLİLİK	Daha Yüksek	???Evet ???	Evet	Evet
	Eşit	Hayır	Nötral	Evet
	Daha Düşük	Hayır	Hayır	???Evet ???

Eğer A ilacı, B ilacından daha etkili ise ve aynı zamanda maliyeti de daha az ise, ilaç seçim kararının A ilacı yönünde olması gerektiği açıktır. Aynı şekilde, A

ilacının, maliyeti B'ye göre daha yüksek olmasına rağmen daha az etkili ise, ilaç seçim kararının B ilacı yönünde olması gerekmektedir. Eğer A ilacı, B ilacından daha fazla etkiyi, daha yüksek maliyette sağlıyorsa, bu durumda hangi alternatifin tercih edilmesi gerektiğine karar vermek zordur ve böyle bir durumda artımlı maliyet-etkililik oranı gözönünde bulundurularak karar verilir (106).

2.6.1. Maliyet-Etkililik Oranı (Cost-Effectiveness Ratio)

Bir ilacın veya tedaviye yönelik müdahalenin faydasının, birim maliyetini gösteren orandır. Alternatifleriyle karşılaştırılmakta olan ilaçtan veya müdahaleden elde edilen faydanın bir biriminin elde edilebilmesi için, kullanılan kaynakların miktarının oranıdır (106).

İlaç kullanılmadan önceki veya müdahale yapılmadan önceki maliyete bağlı olarak hesaplanan orana, ortalama maliyet-etkililik oranı denilmektedir ve Formül 2.1'de gösterilmiştir (106).

$$\text{Ortalama Maliyet-Etkililik Oranı} = \frac{\text{Maliyet}_A}{\text{Etki}_A} \quad (2.1)$$

2.6.2. Marjinal Maliyet-Etkililik Oranı (Marginal Cost-Effectiveness Ratio)

Bir ilaçtan veya tedaviye yönelik müdahaleden elde edilecek bir birim fazla fayda için harcanması gereken fazladan maliyetin oranıdır ve Formül 2.2'de gösterilmiştir (106).

$$\text{Marjinal Maliyet-Etkililik Oranı} = \frac{\text{Maliyet}_{n \times A} - \text{Maliyet}_{(n-1) \times A}}{\text{Etki}_{n \times A} - \text{Etki}_{(n-1) \times A}} \quad (2.2)$$

2.6.3. Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Maliyet-etkililik analizinin başlıca amacı, spesifik bir popülasyona yönelik olarak seçilen bir sonuç göstergesine ulaşmak için, hangi ajanın en maliyet-etkili

alternatif olduğunun ortaya konulmasıdır. Bununla birlikte, bir ajan diğerlerine göre hem daha fazla etkili hem de daha pahalı olduğu zaman, artımlı (incremental) maliyet analizlerinin ve sağlanan herbir fazladan yaşam yılı başına maliyet gibi sonuç birimi başına düşen marjinal maliyetlerin hesaplanması gerekmektedir (117).

Artımlı maliyet-etkililik oranı, bir müdahale, bu müdahaleye alternatif olabilecek başka bir müdahaleyle karşılaştırılırken, sağladıkları faydaların ve maliyetlerinin oranıdır ve Formül 2.3'te gösterilmiştir (106).

$$\text{Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı} = \frac{\text{Maliyet}_A - \text{Maliyet}_B}{\text{Etki}_A - \text{Etki}_B} \quad (2.3)$$

Örneğin, malign bir hastalığın tedavisi için uygulanan, farklı iki ilaç tedavi yönteminin (A ve B tedavi yöntemleri) karşılaştırıldığını düşünelim. A tedavi yönteminin, bugün standart bir tedavi şekli olduğunu ve bu programın, yıllık ortalama direkt maliyetinin 40 000 Euro olduğunu farzedelim. B tedavi yönteminin de bu hastalık için yeni bir ilaç tedavi yöntemi olduğunu ve bu tedavi yöntemi için, yıllık ortalama direkt maliyetin 55 000 Euro olduğunu farzedelim. Ayrıca, yapılan kontrollü klinik çalışmaların sonuçları, A tedavi yönteminin, bu grup hastalar için ortalama yaşam beklentisini 3.5 yıl artırdığını, B tedavi yönteminin ise, 4.5 yıl artırdığını göstermiş olsun. Aşağıdaki şekilde bir karşılaştırma tablosu oluşturabilir ve hesaplama yapabiliriz (118).

Tedavi Yöntemi	Tedavi Maliyetleri (Euro)	Etkililik
A	40 000	3.5 yıl
B	55 000	4.5 yıl

$$\begin{aligned} \text{Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı} &= \frac{55000 - 40000}{4.5 - 3.5} \\ &= 15\,000 \text{ Euro/kazanılan herbir yaşam yılı} \end{aligned}$$

Ancak, bu durumda karar vermek oldukça zordur. Çünkü, artımlı maliyet-etkililik oranı, hangi değerde olursa A ilacının veya B ilacının tercih edileceği kararı; kişiye, kuruma veya zamana göre değişiklik gösterebilmektedir (106).

2.7. Bakteremi, Katater ve Gram-Pozitif Hastane İnfeksiyonları

2.7.1. Bakteremi ve Katater İnfeksiyonları

Damar içi araçların/kateterlerin kullanımları, birçok faydanın yanısıra bakteremi ve endokardit gibi birtakım ciddi riskleri de beraberinde getirmektedir (119).

Hastane kökenli bakteremiler ikiye ayrılır (120).

1. Primer Bakteremiler: Kanda üreyen mikroorganizmaların, vücudun başka bir bölgesinde saptanan bir infeksiyondan sorumlu olmadığı durumlardır. Damar içi katater kullanımına bağlı bakteremiler bu gruba girmektedir. Bir başka deyişle, “katatere bağlı bakteremiler” primer bakteremilerdir.
2. Sekonder Bakteremiler: Üriner sistem ve solunum yolları infeksiyonu gibi, lokalize bir infeksiyonu takiben mikroorganizmaların kana karışarak bakteremi oluşturduğu durumları tanımlar.

En sık rastlanan bakteremi etkenleri, Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS)’lar, Candida türleri, Staphylococcus aureus (S. aureus), enterokoklar, Escherichia coli, Enterobakter türleri, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa’dır. Ayrıca, Rhodococcus türleri, Corynebacterium aquaticum, Pseudomonas putida gibi sık rastlanmayan mikroorganizmalar da kateter infeksiyonu nedeni olabilirler (120).

Hastane kökenli bakteremi ve kateter infeksiyonları, en sık olarak yoğun bakım, yenidoğan ve hemodiyaliz ünitelerinde görülmektedir. Kateter infeksiyonu riski, kateterin yerleştirilme süresi ve kateterin yerleştirilmesi sırasında kullanılan teknikle doğrudan ilişkilidir. Yapılan her fazla manipülasyon, set değişimleri, “cut down” yapılarak uygulanan kateterler ve kateterin kalış süresinin uzunluğu infeksiyon riskini artırır. Ayrıca santral kateterlerde periferik kateterlere göre, plastik kateterlerde ise çelik kateterlere göre infeksiyon riski daha fazladır. Kateter infeksiyonları; giriş yeri infeksiyonları, tünel infeksiyonları ve katetere bağlı bakteremi olmak üzere üç bölümde incelenir (120-122).

Özetle, kateter nedeniyle ortaya çıkan advers etkilerin insidansı ve tedavi maliyetleri; hastanın yaşı, hastanın cinsiyeti, damarın durumu, kullanılan ilaç ve kateter çeşidi, kateterin kullanım süresi, komorbiditelerin varlığı, hastanın hastanede yatarak tedavi gördüğü ünite (Ör: yara ünitesi), ortaya çıkan komplikasyonların doğası gibi faktörlere bağlıdır (123).

Kateter infeksiyonlarının birçoğu, kateter infeksiyonunun teşhis edilmesi, kateterleri yerleştiren ve takibini sağlayan sağlık personelinin eğitilmesi, kateterin yerleştirilmesi sırasında steril koruma önlemlerinin alınması, kateter yerleştirilecek bölgenin %2'lik klorheksidin çözeltisi kullanılarak sterilize edilmesi, kateterin uygulandığı yer ve kateter materyalinin bakımının yapılması, kullanılan venöz kateterlerin rutin bir şekilde yeniden yerleştirilmesi, bu bahsedilen stratejilerin uygulanmasına rağmen, infeksiyon oranının yüksek olması sonucunda antiseptik veya antibiyotikle doyurulmuş kısa dönem venöz kateterlerin kullanılması gibi yöntemlerin uygulanmasıyla önlenabilir infeksiyonlardır (124, 125).

2.7.2. Gram-Pozitif Hastane İnfeksiyonları

1960-1970'lerde stafilokok ve streptokok infeksiyonları gündemdeyken, 1970-1980'lerde gram-negatif bakterilerden kaynaklanan infeksiyonlarda ciddi bir artış gözlenmiştir. Günümüzde ise, gram-pozitif bakteriler hastane infeksiyonlarına en sık yol açan mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, gram-pozitif bakterilerin tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen rezistans nedeniyle, bu tip infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiğin seçimi son derece önemlidir (126).

2.8. Gram-Pozitif Bakterilere Karşı Etkili Olan Antibiyotikler

Gram-pozitif bakterilere karşı penisilinler, sefalosporinler, beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonları, glikopeptidler gibi birçok antibiyotik grubunun değişen miktarlarda in vitro etkililiği vardır. Bir başka deyişle, gram-pozitif bakteriler birçok antibiyotiğin etki alanı içinde yer alabilirler. Ancak bu etkililik her antibiyotik için farklı düzeylerde olduğu gibi, bir antibiyotiğin değişik gram-pozitif bakteri türlerine karşı etkililiği arasında da önemli farklılıklar bulunabilmektedir (127).

Son yıllarda, metisiline dirençli stafilokokların artması, gram-pozitif bakterilerin daha sık biçimde infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmaları nedeniyle bu tip infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin kullanımı artmıştır (127).

Glikopeptid antibiyotiklerden vankomisin, Amerika'da kullanılan tek glikopeptid antibiyotik iken, Avrupa'da vankomisine alternatif olarak teikoplanin kullanımı oldukça yaygındır (11).

2.8.1. Vankomisin

Vankomisin, 1958'de kullanılmaya başlanan, trisiklik glikopeptid yapısında bir antibiyotiktir (128).

Vankomisinin Farmakokinetik Özellikleri ve Kullanım Dozu

Vankomisin, mide-barsak kanalından absorbe edilmez, sistemik infeksiyonların tedavisi için sadece paranteral (intravenöz-i.v.) kullanılır. Ağızdan sadece, Clostridium difficile (C. difficile) veya stafilokoklara bağlı enterokolitlerde barsakta lokal etki oluşturmak için kullanılır. Bunun dışında, sistemik infeksiyonların tedavisi için vankomisinin oral formülasyonu yoktur ve i.v. tedaviye bağlı riskleri ve maliyetleri vardır (129-131).

Vankomisinin farmakokinetik özellikleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir (132).

Tablo 2.5. Vankomisinin farmakokinetik özellikleri

Oral absorpsiyon	oldukça düşük
Presistemik metabolizma	yok
Plazma yarılanma ömrü	5-11 saat
Dağılım hacmi	0.6 l.kg ⁻¹
Plazma proteinlerine bağlanma oranı	%50

Vankomisinin paranteral yoldan (i.v.) kullanım dozu, erişkinler için 6 saatte bir 500 mg veya 12 saatte bir 1 g iken çocuklarda 6 saatte bir uygulanması gereken ilaç dozu 10 mg/kg'dır (133). Vankomisinin erişkinler için oral yoldan kullanım dozu, günde 0.5-2.0 gram olup, bu doz genellikle üçe veya dörde (6 saatte bir veya 8 saatte bir şeklinde) bölünerek uygulanır (134).

Vankomisinin Antibakteriyel Etki Spektrumu

Vankomisin, sadece gram pozitif mikroorganizmalara etkili bir antibiyotiktir. *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) gibi stafilokoklara, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* gibi streptokoklara ve *Streptococcus faecalis* gibi enterokoklara karşı etkilidir. *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridia*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *C. difficile* ve *Actinomyces* gibi aerobik ve anaerobik gram pozitif basilleri inhibe eder. Ayrıca, metisilin ve sefalosporinlere rezistan stafilokoklara karşı da etkilidir. Ancak, gram-negatif bakteriler, mikobakteriler ve mantarlara karşı etkili değildir (135).

Vankomisinin Klinikte Kullanıldığı Durumlar

1996 yılında yayınlanan Avustralya'da Hastane Enfeksiyonu Kontrol Uygulamaları Danışma Komitesi Kılavuzu (Hospital Infectious Control Practices Advisory Committee Guidelines)'nda, St. Joseph Mercy Hastanesi'nde ve Birmingham'da Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından vankomisin kullanımına yönelik hazırlanan kılavuzda vankomisin kullanımının uygun veya kabul edilebilir olduğu durumlar aşağıdaki şekilde açıklanmıştır:

- β -laktama rezistan gram-pozitif bakterilerden kaynaklanan ciddi enfeksiyonların tedavisinde,
- β -laktam antibiyotiklere karşı ciddi alerjisi olan hastalarda gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde,
- Antibiyotik kullanımı sonucu oluşan kolit, metranidazole cevap vermediğinde veya bu şekilde oluşan kolit ciddi ve hayatı tehdit etme potansiyeline sahip olduğunda,
- Endokardit riski yüksek hastalarda profilaktik amaçla,
- Febril nötropenili hastalarda, gram-pozitif mikroorganizmalardan kaynaklanan kateter enfeksiyonu gibi durumların tedavisinde,
- Büyük cerrahi işlemlerin sonucunda oluşabilecek enfeksiyonu önlemek için profilaktik amaçla kullanılabilir (136-138).

Yukarıda da belirtildiği üzere, vankomisin, β -laktama rezistan bakterilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, son yıllarda, vankomisine rezistan enterokok

(VRE) insidansının artması ve vankomisine rezistan *S. aureus* (VRSA) görülmesi nedeniyle, bu ajanın kullanımı azalmaktadır. Örneğin, hastanede VRE insidansı yüksekse ve hasta VRE riski altındaysa vankomisin tercih edilmemelidir (139).

Vankomisinin Kullanımına Bağlı Olarak Görülen Yan Etkiler

Vankomisin, nörotoksik etkisine bağlı ototoksisite ve nefrotoksisite riskine sahip dar terapötik pencereye sahip bir ilaçtır. Bu nedenle, tepe ve plato konsantrasyonlarının izlenmesi gerekmektedir (140). Bunun yanında, enjeksiyon yapılan yerde tromboflebit oluşturabilir (129).

Vankomisin kullanımına bağlı olarak en sık görülen advers etki, red-neck sendromudur. Bu advers etki, vankomisine karşı anaflaktik reaksiyon oluşması sonucu ortaya çıkar ve gövdenin üst kısmında, yüzde, boyunda, sırtta ve kollarda kızarıklık ve bazen de hipotansiyonla karakterizedir. Vankomisin uygulamasının, en az bir saat süren i.v. infüzyon yoluyla yapılması anaflaktik reaksiyon riskini minimum düzeye indirir ancak tamamen ortadan kaldırmaz. Ayrıca, vankomisin uygulanmadan önce hastaya antihistaminik uygulanması da bu reaksiyona karşı alınabilecek önlemler arasında yer almaktadır (128, 141).

2.8.2. Teikoplanin

Teikoplanin, ilk olarak 1978’de tanımlanan ve 1984 yılından beri klinikte kullanılan glikopeptid bir antibiyotiktir. *Actinoplanes teichomyceticus*’tan elde edilen teikoplanin birbirine benzeyen 5 glikopeptitten oluşan kompleks bir moleküldür. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptitlerin terminal D-Ala-D-Ala dizisine bağlanarak, peptidoglikan oluşumunu inhibe eder (9).

Teikoplaninin Farmakokinetik Özellikleri ve Kullanım Dozu

Teikoplanin, gastrointestinal kanaldan absorbe edilemez. i.v. veya i.m. yoldan uygulanabilir. Hızlı intravenöz infüzyonu takiben histamin salınımına bağlı kutanöz reaksiyonlara neden olmadığı için, intravenöz bolus (5 dakikada) şeklinde verilebilir (9).

Terapötik serum düzeylerine ulaştıktan sonra, günde tek doz kullanımla plazma eliminasyon yarı ömrü 47 saattir. Uzun yarı ömür, yükleme dozu sonrası günde tek doz kullanımını mümkün kılar (9). Ayrıca, yapılan bazı çalışmalarda

teikoplaninin haftada üç kez kullanılmasının günde bir kez kullanılmasıyla görülen etkililiğe benzer etkililik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (142).

Teikoplanin kullanan hasta, yanık tedavisi gören bir hasta veya i.v. ilaç suistimali olan bir hasta olmadığı sürece, teikoplaninin terapötik ilaç konsatrasyonunun izlenmesine gerek yoktur (143).

Teikoplaninin Antibakteriyel Etki Spektrumu

Teikoplaninin antibakteriyel etki spektrumu vankomisininkiyle aynıdır (128).

Teikoplaninin Klinikte Kullanıldığı Durumlar

Dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar tarafından oluşturulan bakteremi, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kemik ve eklem infeksiyonları, endokarditler, alt solunum yolu infeksiyonları, febril nötropeni ve bozuklukları, peritoneal diyaliz sırasında görülen peritonitis ve üriner sistem infeksiyonlarında etkililiği kanıtlanmıştır. Olumlu farmakokinetik özellikler ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle uygun endikasyonlarda iyi bir seçenek oluşturur (9, 144). Bununla birlikte, KNS'lerde teikoplanin direnci bildirilmiştir (145).

Teikoplanin Kullanımına Bağlı Olarak Görülen Yan Etkiler

Renal yoldan değişmeden atılır ve renal bozukluğu olan hastalarda, teikoplanin kullanım dozunun azaltılması gerekmektedir. Doza bağlı nefrotoksisite ve ototoksisite riski vankomisinden daha düşüktür. Teikoplanin kullanan hastalarda, red-neck sendromu görülme sıklığı vankomisin kullananlardan daha azdır (140).

2.8.3. Vankomisin ile Teikoplanin'in Karşılaştırılması

Glikopeptid antibiyotikler olan teikoplanin ve vankomisin, antibakteriyel etkilerini hücre duvarı sentezi üzerinde benzer mekanizmayla sağlarlar (146).

Teikoplaninin antibakteriyel etki spektrumu vankomisininkiyle aynıdır (128). Bununla birlikte, yapılan in vitro deneylerde, teikoplaninin enterokoklara karşı ve vankomisinin de *S. epidermidis*'e karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir (128, 147).

Teikoplanin ile vankomisini etkililikleri yönünden karşılaştıran pek çok araştırmada, iki ilacın antibakteriyel etkililiğinin benzer düzeylerde olduğu,

teikoplaninin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği ve uygulanmasının daha kolay olduğu sonucuna ulaşılmıştır (148).

Teikoplanin, vankomisin ile karşılaştırıldığında, günde tek doz kullanıma olanak tanınması, yan etkilerinin daha az olması, intramüsküler yoldan uygulanabilmesi gibi pek çok teorik avantaja sahiptir (149, 150). Ayrıca, teikoplaninin i.v. bolus şeklinde veya i.m. uygulanabilmesi bu ilacı kullanan hastaların evde tedavi edilebilmesine olanak sağlamaktadır (144, 151). Ancak, vankomisinin jenerik formlarının olması nedeniyle, fiyatının teikoplanin fiyatından oldukça düşük olması, hastane formülerinde vankomisinin tercih edilmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, teikoplaninin fiyatının yüksek olması, tedavinin maliyeti hakkında fikir vermesi açısından tek başına yeterli değildir. Şöyle ki, teikoplaninin günde tek doz kullanıma olanak sağlaması ve daha az yan etkiye neden olması sonucu toplam tedavi maliyeti daha düşük olabilir (12). Yapılan farmakoekonomik çalışmalarda, vankomisin edinme maliyetinin teikoplaninden daha düşük olmasına rağmen, teikoplanin tedavisinin vankomisine benzer maliyet profili gösterdiğini ortaya koymuştur (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan, 27.01.2005 tarihinde, LUT 04/54 kayıt numarasıyla onay alınmıştır (Bkz. Ek 1).

3.1. Gereç

Araştırma verilerinin toplanması için hasta kayıt formu ve sonrasında bu formdaki bilgilerin özeti biçimindeki formlar oluşturulmuştur (Bkz. Ek 2, Ek 3).

Hasta kayıt formlarında, hastayla ilgili demografik bilgilere, hastanede kalış süresiyle ilgili bilgilere, altta yatan hastalık bilgilere, glikopeptid başlanmasına nasıl karar verildiğine dair bilgilere, kültür ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarıyla ilgili bilgilere, seçilen (ilk) ilaç tedavisi (İİT) bilgilere, seçilen ilk ilaç tedavisinde başarısızlık nedeniyle uygulanmaya başlanan ikinci ilaç tedavisiyle ilgili bilgilere, hastanın glikopeptid dışında kullanmakta olduğu diğer ilaçlara ilişkin bilgilere, glikopeptid kullanımına bağlı olarak herhangi bir yan etki görülüp görülmediğine dair bilgilere, seçilen ilk ilaca bağlı yan etkilerin tedavisi amacıyla; ilk ilaca ek olarak uygulanmaya başlanan ilaç(lar)la ilgili bilgilere, hastanın hastanede yattığı süre içerisinde uygulanan cerrahi girişim ve laboratuvar tetkiklerine ilişkin bilgilere ve hastanın tedavisiyle ilgili son değerlendirme bilgilere yer verilmiştir. Formdaki bu bilgilerin edinilmesinde, “Günlük Klinik Uygulamalarda Vasküler Kateter Giriş Yeri Enfeksiyonlarının Empirik Tedavisinin Gözlemi” başlığı altında yürütülmekte olan çalışmaya ait, 16.07.2003 - 22.11.2004 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde kaydedilen hasta kayıt formlarından, bu çalışmada kayıtlı bulunan hastalara ait hasta dosyalarından, hastane fatura bilgilerinden ve hastaların hastanede yatış tarihlerine ait on-line epikrizlerinden yararlanılmıştır.

Hastaların tedavi maliyetlerinin hesaplanmasında kullanılan birim maliyet bilgilerinin edinilmesinde ise, 2005 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı (9.Şubat.2005, sayı: 25722, Mükerrer), www.bumko.gov.tr web adresinden, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Fatura Tahakkuk Birimi verilerinden, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Malzeme Bürosu ve İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü “01.09.2005 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere ilaç fiyat listeleri” başlıklı web

(<http://www.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=birimler&cid=1&sid=1847>)

sayfasından yararlanılmıştır.

“Günlük Klinik Uygulamalarda Vasküler Kateter Giriş Yeri İnfeksiyonlarının Empirik Tedavisinin Gözlemi” çalışmasına periferik veya santral kateter giriş yerinde belirti ve bulguları olan, gram-pozitif infeksiyon tedavisi gören bütün hastalar dahil edilmiştir ve çalışma dışı bırakılma kriteri yoktur. Dolayısıyla, maliyet-minimizasyon analizi şeklinde yürütülmüş olan çalışmada, sözü edilen tarihler arasında teikoplanin veya vankomisin kullanan hastalara yönelik bir tarama yapılmamış, diğer araştırmaya dahil olan hastalar maliyet-minimizasyon araştırmasına da dahil edilmiştir.

Hasta dosyalarına ve on-line hasta epikrizlerine ulaşmak için, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Arşiv ve Araştırma Bölümü’ne ve hasta faturalarına ulaşmak için de Hacettepe Üniversitesi Döner Sermaye İşletmesi Müdürlüğü Fatura-Tahakkuk Birimi’ne başvurulmuştur.

3.2. Yöntem

3.2.1. Problemin Tanımlanması

Analizi yapılan farmakoeconomik problem, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan, glikopeptidik yapıda iki antibiyotik olan teikoplanin ve vankomisin maliyet-etkililikleri açısından karşılaştırılmasıdır.

3.2.2. Analizin Yönü

Analiz, 16.07.2003 - 22.11.2004 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye Servisleri’nde vankomisin veya teikoplanin kullanılarak tedavi edilen hastalara ait kayıtların (hasta dosyaları, hastane faturaları, başka bir çalışma için kullanılan hasta kayıt formlarının) incelenmesi suretiyle yürütülen *gözlemsel*, *kesitsel* ve *retrospektif* bir çalışmadır.

3.2.3. Çalışma Dışında Tutulma Kriterleri

Araştırma kapsamı dışında tutulma kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde uygulanmıştır:

1. Glikopeptid tedavisi sürerken, glikopeptid kullanımına bağlı olmaksızın ölen hastalar,

2. Hasta dosyasına ve hastane faturasına ulaşamayan hastalar.

3.2.4. Analizin Perspektifi

Analiz, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi yönetiminin perspektifinden bakılarak yürütülmüştür.

Bu perspektifin seçimi, sadece bir varsayım olup, perspektif, adı geçen kurum veya kişilerin isteği/bilgisi doğrultusunda olmamıştır.

Kar amacı gütmeyen kamu sağlık kuruluşları, kar-zarar hesabı yapmaz. Ancak böyle bir durum, onların gider hesaplamaları yapmayacağı anlamına gelmemektedir. Bu kuruluşlar açısından, kullanılan üretim girdilerinin sunulan sağlık hizmetlerine (çıktılara) oranı verimlilik kavramı ile ifade edilmektedir. Kar amacı gütmeyen sağlık kuruluşları yöneticilerinin, daha az girdi ile daha çok sağlık hizmeti ya da girdi aynı olduğu halde, hizmet kalitesini düşürmeden, daha fazla hizmet sunmaya çalışmaları gerekmektedir. Çünkü, bir sağlık yöneticisinin en önemli görevi, kuruluşu için ayrılan kaynakları en akılcı biçimde kullanmak ve en yüksek verimi sağlamaktır.

Hem karar verme kademesindeki yöneticilerin, hem de sağlık kuruluşu yöneticilerinin, sağlıkla ilgili ekonomik değerlendirme, maliyet muhasebesi ve maliyet analizi kavramlarını bilmeleri ve uygulamaya koymalarında yarar vardır (153).

3.2.5. Alternatiflerin ve Sonuçların Belirlenmesi

İlaçların etkililiklerinin değerlendirilmesinde aşağıdaki etkililik kriterlerinden biri veya ikisi birlikte kullanılmıştır.

- ✓ *Klinik Etkililiğin Değerlendirilmesi:* Enfeksiyonun semptomları ve ateş gibi semptomlar, uygulanan antibiyotik tedavisi sonrasında ortadan kalkıyorsa, tedavinin etkili olduğu kabul edilmiştir.
- ✓ *Bakteriyolojik Etkililiğin Değerlendirilmesi:* Bakteriyolojik test sonucunda, tedavi öncesinde hastada varolan bakterinin tedaviden sonra yok olduğunun gözlenmesiyle tedavinin etkili olduğu kabul edilmiştir.

3.2.6. Farmakoeconomik Analiz Yönteminin Belirlenmesi

Bu tez çalışmasında, farmakoeconomik yöntem olarak, maliyet-etkililik analizinin kullanılmasına karar verilmiştir ve tedavi sonuçları “hastanın

linik/bakteriyolojik durumunda düzelme” gibi parasal olmayan bir birimle ifade edilmiştir.

Ancak, literatürde vankomisin ve teikoplaninin benzer etkililik düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (8, 148, 154). Ayrıca, çalışma kapsamına alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın klinik ilaç araştırması şeklinde planlanmamış olması, hastaların altta yatan hastalıklarının tek tip olmayıp çok çeşitli olması gibi nedenlerden ötürü, çalışmanın literatürün aksine iki ilacın etkililiklerinin farklı olduğunu göstermesi bakımından yeterli olmadığı düşüncesiyle, yayınlanmış literatürler ışığında hareket edilerek iki ilacın etkililikleri eşit varsayılmış ve analiz yöntemi olarak maliyet-minimizasyon analizi tercih edilmiştir.

3.2.7. Maliyet Hesaplamaları

Vankomisin veya teikoplanin ile tedavi maliyetlerinin hesaplanmasında sadece doğrudan maliyetler gözönünde bulundurulmuştur. Hastaların iş gücü kaybı gibi dolaylı maliyetlere ve stres, ağrıya bağlı soyut maliyetlere analiz kapsamında yer verilmemiştir. Hastaların yaşam kalitesi incelenmeye alınmamıştır.

Vankomisin veya teikoplanin tedavilerine bağlı maliyetlerin hesaplanmasında kullanılan genel çerçeve aşağıda gösterilmiştir.

Teikoplanin ve Vankomisinin Maliyet Analizinin Genel Çerçevesi

Aşağıdaki alt başlıkların altında hesaplama dahil edilen bütün kalemler verilmiştir.

1.İlacı Edinme Maliyetleri

- Seçilen yükleme dozunun maliyeti¹
- İdame dozunun maliyeti

2.İlacın Hazırlanması ve Uygulanması Maliyetlerinin Hesaplanması

- Çözücü olarak kullanılan sıvı (serum %0,9 Sodyum Klorür 100 ml PVC)
- İnfüzyon seti

¹ Vankomisin kullanan hastalarda ve teikoplanin kullanan bazı hastalarda yükleme dozu uygulanmamaktadır. Dolayısıyla, yükleme dozu maliyeti, teikoplanin kullanan bazı hastalarda hesaplama dahil edilmiştir.

- Enjektör (10 cc) maliyetleri

*Teikoplaninin ve vankomisin hastaya uygulanması sırasında aynı çözücü, aynı infüzyon seti ve aynı tür enjektör kullanılmaktadır. Ancak teikoplaninin i.m. olarak uygulandığı hastalarda çözücü ve infüzyon seti kullanımına gerek duyulmamakta, sadece enjektör kullanılmaktadır. Dolayısıyla, hesaplamalar yapılırken bu etkenler gözönünde bulundurulmuştur.

*Hemşirelerin ilaçları hazırlama ve uygulama yöntemleri araştırmacılar tarafından izlenmiştir. Hemşire, vankomisine oranla daha uzun sürede çözünen teikoplanini hazırlarken, teikoplanine çözücüyü ilave ettikten sonra, ilacı çözünmesi için bir kenara bırakmakta ve yapması gereken diğer işleri yapmaya devam etmektedir. İlaçların uygulanma sürecinde ise, allerjik reaksiyon oluşmasını önlemek için bir saatlik infüzyon süresinde uygulanması gereken vankomisinin infüzyon sistemindeki damla sayısını bu süreye göre ayarladıktan sonra hastanın yanında beklememektedir. Dolayısıyla, hemşirenin her iki ilacın hazırlanması ve uygulanması aşamalarında aynı vakti harcadığı gözlenmiştir. Bu nedenle, hemşirenin harcadığı zamanın maliyeti çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

3.İlacın İzlenme Maliyetleri

- Laboratuvar testlerinin maliyeti

*Teikoplanin kullanan hastalarda serum düzeyinin izlenmesi gerekmediğinden, vankomisin kullanan ve serum düzeyleri izlenen hastalar için laboratuvar testlerinin maliyetleri analize dahil edilmiştir.

4.Advers Olayların Tedavi Maliyeti

- Advers olayın ortadan kaldırılması/ profilaktik amaçla hastaya uygulanan tedavinin maliyeti

Advers olayın, ilacın kullanımına paralel bir zamanda ortaya çıkması ve advers olaya neden olabileceği düşünülen herhangi başka bir etken bulunmaması durumunda, glikopeptid kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Advers olayları tedavi maliyetleri hesaplanırken, advers olay nedeniyle hastanın yaşadığı acı/stres gibi soyut maliyetler dikkate alınmamış, sadece advers olayın ortadan kaldırılması için veya profilaktik amaçla hastaya uygulanan tedavinin

maliyeti dikkate alınmıştır (Ör: Allerjik reaksiyonun önlenmesi için kullanılan Avil ampullerin maliyeti).

5. Başarısızlıkların (Failure) Tedavi Maliyeti

- Hastada görülen advers etki nedeniyle veya herhangi başka bir nedenle etkililiğin sağlanamaması durumunda tedavi rejimi değiştirildiğinde, maliyetler hesaplanırken, ikincil tedaviye ait maliyetler, ilk tedavinin maliyetine eklenmiştir ve toplam maliyet, seçilen ilk ilacın maliyeti olarak gösterilmiştir.

6. Hastanede Kalış Maliyeti

- Hastaların *glikopeptid tedavisi aldıkları süre içerisinde* hastanede kaldıkları gün sayıları ve yine aynı süre zarfında kaldıkları oda türü de dikkate alınarak hesaplanan hastanede kalış maliyeti, toplam tedavi maliyeti hesabına dahil edilmiştir. Hastanede kalış maliyetleri hesaplanırken parsiyel bir hesaplama yapılmıştır. Hastanenin, elektrik, su giderleri gibi maliyetler hesaplamalara dahil edilmemiştir.

3.2.8. İstatistiksel Analizler

Deneklere ait tüm nitelik veriler, nonparametrik bir test olan *Ki-kare testiyle* analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren nicelik verilerin tedavi grupları arasındaki dağılımları *bağımsız gruplarda t-testi analiziyle* ve normal dağılım göstermeyen nicelik verilerin dağılımları ise *Mann-Whitney U testi* ile ölçülmüştür. Hesaplamalar yapılırken güven aralığı %95 olarak seçilmiş; $p < 0,05$ bulunan ölçümler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

3.2.9. Duyarlılık Analizi

Hastalara ait hastanede kalış dahil edilerek hesaplanan hasta başına ortalama toplam maliyetler normal dağılım göstermediğinden, bu verilerin duyarlılık analizi yapılırken, lognormal dağılım testi uygulanmıştır.

3.2.10. Süre ve Maliyet

Çalışmaya, 2004 yılı Ocak ayında başlanmıştır. Konuyla ilgili literatür taraması yapıp, ülkemiz için yeni olan farmakoekonomik çalışmalar konusunda bilgi edinilmiştir. Çalışmanın planlanması aşamasının tamamlanmasının ardından, 2004 yılı Haziran ayında bir hafta süreyle hastaneye gidilerek söz konusu ilaçların uygulanması izlenmiş ve hem literatür hem de bu gözlemler dikkate alınarak, hangi maliyet unsurlarının çalışma kapsamına alınacağına karar verilmiştir. Bütün bu bilgiler ışığında hasta kayıt formu oluşturulmuştur. 15/Mart-15/Haziran 2005 tarihleri arasında araştırma için gerekli veriler elde edilmiş ve hasta kayıt formlarına işlenmiştir. Hastaların tedavi maliyetlerinin ve ilaçlarının etkiliklerinin belirtilmesine olanak sağlayan özet form niteliğinde ikincil formlar Ekim 2005'te doldurulmuş ve gerekli hesaplamalar yapıldıktan sonra veriler SPSS (version 10.0, Inc., Chicago IL) programında kodlanarak analiz edilmiştir.

Araştırmanın maliyetini etkileyen en önemli unsurlar, hasta kayıt formlarının ve tezin basım giderleri olmuştur.

4. BULGULAR

16.07.2003 - 22.11.2004 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde yatarak takip ve tedavi edilen 79 hasta, glikopeptid iki antibiyotik olan vankomisin veya teikoplanin kullanılarak tedavi edilmiştir. Bu hastalardan üçüne ait hasta dosyasına, hastane faturasına ve on-line epikrizine ulaşamadığından ve altı hasta da henüz tedavisi tamamlanmadan, glikopeptid tedavisine bağlı olmaksızın herhangi bir nedenden ötürü öldüğünden, bu hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Dolayısıyla, değerlendirmeler, 79 hastanın 70 (%88.60)'ine ait veriler üzerinden yapılmıştır.

4.1. Çalışma Kapsamındaki Hastaların Özellikleri

70 hastanın 40 (%57.1)'i erkek, 30 (%42.9)'u kadındır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda İİT olarak teikoplanin veya vankomisin kullanılan hastaların cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=0.001$, $p=0.972$).

Hastaların yaş dağılımları 17-83 arasındadır ve İİT olarak vankomisin kullananların yaşlarının ortancası 52 iken, teikoplanin kullananlarınki 50'dir. Hastaların ortalama yaşı 49.23 ± 15.48 'dir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, İİT olarak teikoplanin veya vankomisin kullanılan hastaların yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t=-0.505$, $p=0.615$).

Çalışma kapsamına alınan hastaların cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık bilgileri, glikopeptidle tedavi edilme nedenleri ve doktorun tedaviye karar verme şeklini içeren özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların altta yatan hastalık bilgileri incelendiğinde, hematolojik bozukluğu olan hastaların çoğunlukta (%46.2) olduğu görülmektedir. Diğer taraftan, böbrek hastalığı (%2.6), akciğer hastalığı (%2.6) ve vaskülit kollajen doku (%2.6) hastalıkları olan hastaların oranı oldukça düşüktür.

Hastaların glikopeptid tedavisi alma nedenleri incelendiğinde ise, hastaların yaklaşık yarısının (%47.1) kateter enfeksiyonu nedeniyle glikopeptid tedavisi aldığı gözlenmiştir. Septisemi nedeniyle tedavi alan hasta sayısı da 4'tür.

Tablo 4.1. Çalışma kapsamındaki hastaların özellikleri

	Vankomisin (n=29)		Teikoplanin (n=41)		Toplam (n=70)	
Yaş						
Ortalama	50.34±12.72		48.44±17.28		49.23±15.48	
Dağılım aralığı	24-72		17-83		17-83	
Erkek/Kadın	16/13		24/17		40/30	
Altta yatan hastalık bilgileri	n	%	n	%	n	%
Hematolojik malignansi	13	43.3	23	47.9	36	46.2
Solid tümör	2	6.7	5	10.4	7	9.0
Böbrek hastalıkları	1	3.3	1	2.1	2	2.6
Kalp hastalığı	2	6.7	3	6.3	5	6.4
Akciğer hastalığı	-	-	2	4.2	2	2.6
Diabetes mellitus	2	6.7	3	6.3	5	6.4
Vaskülit kolajen doku	-	-	2	4.2	2	2.6
Nörolojik bozukluklar	6	20.0	3	6.3	9	11.5
Diğer	4	13.3	6	12.5	10	12.8
Toplam	30	100.0	48	100.0	78	100.0
Glikopeptidle tedavi nedeni	n	%	n	%	n	%
Kateter infeksiyonu	12	41.4	21	51.2	33	47.1
Abdominal infeksiyon	2	6.9	2	4.9	4	5.7
Deri ve yumuşak doku inf.	9	31.0	12	29.3	21	30.0
Santral sinir sistemi infeksiyonu	5	17.2	1	2.4	6	8.6
Akciğer infeksiyonu	-	-	2	4.9	2	2.9
Septisemi	1	3.4	3	7.3	4	5.7
Toplam	29	100.0	41	100.0	70	100.0
Tedaviye karar verme şekli	n	%	n	%	n	%
Fiziksel muayene	19	65.5	30	73.2	49	70.0
Lokal örnekte üreme	5	17.2	3	7.3	8	11.4
Kan örneğinde üreme	3	10.3	4	9.8	7	10.0
Lokal+kan örneğinde üreme	2	6.9	-	-	2	2.9
Beyin omurilik sıvısı örn.de üreme	-	-	1	2.4	1	1.4
Kateter örneğinde üreme	-	-	1	2.4	1	1.4
Derin trakeal örnekte üreme	-	-	1	2.4	1	1.4
Toplam	29	100.0	41	100.0	70	100.0

4.2. Hastaların Tedavi Maliyetlerini Ödeyen Kurumlara Göre Dağılımı

Hastaların birçoğunun (%94.3) tedavi masrafları, sağlık güvencesi kapsamında bağlı oldukları kurumlar tarafından ödenmiştir. Bununla birlikte, hastaların tedavi maliyetlerini en büyük oranda (%34.3) Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) karşılamıştır. İİT teikoplanin tercih edilen hastalardan 1 (%2.4)'inin, vankomisin tercih edilen hastaların ise 3 (%10.3)'ünün tedavi masraflarını hasta

kendisi, açık fatura olarak, ödemiştir. Hastaların, tedavi masraflarını ödeyen kurumlar Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların tedavi maliyetlerini karşılayan kurumlar

Hastanın Faturasını Ödeyen Kurum	Seçilen İlk İlaç Tedavisi					
	Teikoplanin		Vankomisin		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK)	15	36.6	9	31.0	24	34.3
Emekli Sandığı	13	31.7	7	24.1	20	28.6
Bağ-Kur	1	2.4	-	-	1	1.4
Sağlık Bakanlığı (Yeşil Kart)	2	4.9	2	6.9	4	5.7
Aktif Çalışan Devlet Memuru	9	22.0	7	24.1	16	22.9
Belediye	-	-	1	3.4	1	1.4
Açık Fatura (Cepten Ödeme)	1	2.4	3	10.3	4	5.7
Toplam	41	100.0	29	100.0	79	100.0

4.3. İlaçların Klinikte Kullanımlarıyla İlgili Bulgular

4.3.1. Seçilen İlk İlaç Tedavileri (İİT)

Hastalardan 41 (%58.6)’inin tedavisinde teikoplanin İİT olarak seçilirken, 29 (%41.4)’unun tedavisinde İİT olarak vankomisin tercih edilmiştir. İİT olarak vankomisin kullanan 29 hastadan 8 (%27.59)’inde, vankomisin tedavisi kesilip, yerine teikoplanin kullanılmaya başlanmıştır. Benzer şekilde, İİT olarak teikoplaninin tercih edildiği hastalardan 1 (%2.44)’inde de teikoplanin tedavisine son verilmiş, teikoplanin yerine vankomisin kullanılarak glikopeptid tedavisine devam edilmiştir.

4.3.2. Hastaların Tedavisinde Kullanılan Glikopeptid Dozları

İİT olarak vankomisin seçilen hastaların tamamında, 2×1000 mg şeklinde bir doz ayarlaması yapılmıştır. Bununla birlikte, teikoplanin kullanan hastalar için farklı dozlamalar yapılmıştır. Bu hastaların 17 (%41,46)’sinde teikoplanin, 1×400 mg, 1 (%2,44)’inde 72 saatte bir 300 mg ve yine 1 (%2,44)’inde 48 saatte bir 300 mg

şeklinde uygulanmıştır. Teikoplanin kullanan hastaların 2 (%4.88)'sinde ilaç i.m. yoldan uygulanırken, vankomisin veya teikoplanin kullanan diğer hastalarda i.v. infüzyon yoluyla uygulanmıştır.

4.3.3. Hastaların Glikopeptid Tedavisi Sırasında Kullanılan Yükleme Dozları

Teikoplaninin İİT olarak seçildiği hastalardan 12 (%29,27)'sinde yükleme dozu kullanılmıştır. Bu hastalarda kullanılan yükleme dozları, 1×800 mg (5 hastada), 1×700 mg (2 hastada), 1×1000 mg (1 hastada), 1×950 mg (1 hastada), 1×840 mg (1 hastada), 1×720 mg (1 hastada), 1×600 (1 hastada) şeklindedir.

Vankomisin tedavisiyle beklenen iyileşmenin elde edilememesi nedeniyle, vankomisin tedavisi kesilip, teikoplanin tedavisine geçilen 8 hastadan 2 (%25)'sinde, birinde 1×600 mg diğerinde ise 1×1000 mg olmak üzere yükleme dozu kullanılmıştır.

4.3.4. Hastaların Hastanede Kalış Süreleriyle İlgili Bulgular

Hastaların hastanede yattığı toplam gün sayısı ortancası 61.50 olup, hastanede kalış süreleri 16-261 gün arasında değişmektedir ve ortalama gün sayısı 74.53 ± 53.60 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların glikopeptid tedavisi aldığı sürece, hastanede yattığı gün sayısı ortancası 13'tür. Glikopeptid tedavisi süresince hastanede kalınan gün sayısı 3-55 gün arasında değişmektedir ve ortalama gün sayısı 17.33 ± 11.47 'dir. Hastaların kullandıkları ilk ilaç tedavisine göre, hastanede yattıkları gün sayıları ve tedavilerini aldıkları oda türleri ve iki ilaç tedavisi (teikoplanin/vankomisin tedavisi) sürerken, hastanın hastanede kaldığı gün sayısı açısından anlamlı bir fark olup olmadığını gösteren istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, vankomisin ve teikoplanin kullanan hastaların hastane kalış gün sayıları ve kaldıkları oda türleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 4.3. İlk ilaç tedavisi olarak teikoplanin veya vankomisin kullanan hastaların hastanede kalışlarıyla ilgili bilgiler

Seçilen İlk İlaç Tedavisi									
Hastanede Kalış Bilgileri	Teikoplanin			Vankomisin			z	p	
	Gün Aralığı	Ort.	Stand. Sapma	Gün Aralığı	Ort.	Stand. Sapma			
Hastanede kalınan toplam gün sayısı	16-249	77.76	55.07	22-261	69.97	52.06	-0.578	0.563	
Glikopeptid tedavisi alındığı sürece hastanede kalınan gün sayısı	3-37	15.51	8.23	3-55	19.90	14.69	-0.621	0.535	
Odanın türü	Hasta sayısı	Ort.	Stand. Sapma	Hasta sayısı	Ort.	Stand. Sapma	z	p	
Steril oda	4	12.50	3.32	1	11.00	-	*	*	
Yoğun bakım ünitesi	1	7.00	-	6	5.83	7.57	*	*	
1. sınıf tek yataklı ve banyolu oda	3	9.33	6.35	3	22.00	16.00	*	*	
1. sınıf iki yataklı veya banyolu oda	7	18.43	9.13	6	18.33	10.21	-0.287	0.774	
2. sınıf iki yataklı oda	21	13.24	8.38	13	16.69	14.72	-0.107	0.915	
3. sınıf üç yataklı oda	4	8.75	5.74	1	18.00	-	*	*	
4. sınıf dört yataklı genel hasta odası	12	9.08	8.52	8	15.00	17.30	-0.658	0.511	

* Gözlem sayısı yeterli olmadığından istatistiksel test uygulanmamıştır.

4.3.5. İlaçların Kandaki Düzeylerinin İzlenmesiyle İlgili Bulgular

Teikoplanin kullanan hastalarda, bu ilacın kan düzeyi izlenmezken, vankomisin kullanarak tedavi edilen hastaların sadece 4'ünde kan düzeyi izlenmiştir. Bu hastalardan üçünün kan düzeyleri birer kez, birinin kan düzeyi ise iki kez izlenmiştir. Dolayısıyla, maliyet hesabı yapılırken, dikkate alınan ilaç kan düzeyi izleme sayısı beştir.

4.3.6. Hastalardan Glikopeptid Kullandıkları Süre İçerisinde Lokal ve/veya Kan Kültür Örneği Alınma Durumları

Hastanede yatarak glikopeptid tedavisi aldıkları süre içerisinde, 18'i teikoplanini ve 21'i de vankomisini İİT olarak alan hastalar olmak üzere, toplam 39 hastadan lokal örnek alınmıştır. Lokal örnek ve kan örneğinin hastalardan alındığı tarihler gözönünde bulundurularak, örnek alınma zamanı, glikopeptid tedavisinin hemen öncesine rastlayan ve alınan örnekte üreme bulunduğu saptanan hastaların tedavisinde glikopeptid kullanılmasına karar verilirken lokal ve/veya kan kültür örneğinin dikkate alındığı, yani, bu ilaçların empirik başlanmadığı düşünülmüştür (Bkz. Tablo 4.1).

Seçilen ilk ilaç tedavisine göre, glikopeptid tedavisinin hemen öncesinde ve/veya tedavi süresince genel olarak lokal örnek alınma ve lokal örnekte üreme olup olmama durumu, Tablo 4.4'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu iki ilacı kullanan hastalardan alınan lokal örneklerde üreme olması açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($\chi^2=1.52$, $p=0.218$).

Tablo 4.4. Seçilen ilk ilaç tedavisine göre lokal örnek alınma ve lokal örnekte üreme olup olmama durumu

İlk İlaç Tedavisi	Lokal Örnekte Üreme Durumu					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Teikoplanin	5	27.8	13	72.2	18	100.0
Vankomisin	11	52.4	10	47.6	21	100.0
Toplam	16	41.0	23	59.0	39	100.0

Glikopeptid tedavisinin hemen öncesinde ve/veya tedavi süresince 24'ü teikoplanini ve 20'si de vankomisini ilk ilaç tedavisi olarak kullanan hastalar olmak üzere, toplam 44 hastadan kan kültür örneği alınmıştır ve kan kültür örneğinde üreme durumları Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, bu iki ilacı kullanan hastalardan alınan kan örneklerinde üreme olması yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($\chi^2=1.154$, $p=0.283$).

Tablo 4.5. Seçilen ilk ilaç tedavisine göre kan kültür örneği alınma ve kan örneğinde üreme olup olmama durumu

İlk İlaç Tedavisi	Kan Örneğinde Üreme Durumu					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Teikoplanin	6	25.0	18	75.0	24	100.0
Vankomisin	9	45.0	11	55.0	20	100.0
Toplam	15	34.1	29	65.9	44	100.0

4.3.7. Hastaların Tedavisinde Glikopeptid Dışında Kullanılan Diğer İlaçların Sayıları

İİT olarak vankomisin seçilen hastaların, glikopeptid yapıdaki antibiyotik dışında kullanmakta oldukları ilaç sayıları 2-12 arasında değişmekte olup, ortancası 5 ve ortalama ilaç sayısı $5,07 \pm 1,81$ 'dir. Aynı şekilde İİT olarak teikoplanin seçilen hastaların glikopeptid dışında kullanmakta oldukları ilaç sayıları 1-12 arasında değişmekte olup, ortancası 6 ve ortalama ilaç sayısı $5,85 \pm 2,37$ 'dir. Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre, İİT olarak vankomisin veya teikoplanin kullanılarak tedavi edilen hastalar arasında, glikopeptid dışında kullandıkları ilaç sayıları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t=1.486$, $p=0.142$).

4.3.8. Hastaların Tedavisi Esnasında Glikopeptid Kullanımına Bağlı Olarak Görülen Advers İlaç Reaksiyonları (AİRler)

70 hastadan 8 (%11.43)'inde glikopeptid kullanımına bağlı toplam 9 Advers İlaç Reaksiyonu (AİR) görülmüştür. Hastalarda görülen AİR türleri ve bu AİR'lerin hangi ilacın kullanımına bağlı olarak ortaya çıktığı, Tablo 4.6'da verilmiştir. Gözlenen AİR sayısı istatistiksel analiz yapmak için yeterli olmadığından, glikopeptid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan AİR'ler açısından vankomisin ve teikoplanin arasında fark olup olmadığı analiz edilememiştir.

Tablo 4.6. Hastalarda görülen AİR türleri ve bu AİR'lerin ortaya çıkmasına neden olan ilaçlar

AİR Türü	AİR'nin Ortaya Çıkmasına Neden Olan İlaç		Toplam
	Vankomisin	Teikoplanin	
Red-neck Sendromu	1	-	1
Döküntü	2	-	2
İlaç Eripsiyonu	1	-	1
Kreatinin Yükselmesi	2	-	2
Kreatinin Yükselmesi ve Titreme	1	1	2
Ense Sertliği ve Bilinç Bulanıklığı	-	1	1
Toplam	7	2	9

4.4. İlaçların Etkililiklerinin Değerlendirilmesi

İİT olarak vankomisin kullanan hastaların, 5 (%17.2)'inde tedavide başarısız olunması nedeniyle, ilaç tedavisine teikoplaninle devam edilmiştir. Ayrıca, 3 (%10.3) hastada da AİR görülmesi nedeniyle, vankomisin tedavisi etkisiz sayılmıştır.

İİT olarak teikoplanin kullanılan hastaların ise, 1 (%2.4)'inde ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle, tedaviye vankomisinle devam edilmiş ve 1 (%2.4)'inde de hastanın tedaviye yanıtı yetersiz olduğundan, teikoplanin tedavisi etkisiz sayılmıştır.

İİT esas alınarak, glikopeptid tedavisinin etkili olup olmadığı, Tablo 4.7'de verilmiştir ve yapılan istatistiksel analiz sonucunda, tedavinin etkililiği açısından vankomisin ve teikoplanin arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2=5.419$, $p=0.013$).

Tablo 4.7. Glikopeptid tedavisinin etkililiğinin ilk ilaç tedavisine göre dağılımı

	İlk İlaç Tedavisi					
	Vankomisin		Teikoplanin		Toplam	
Tedavinin Etkililiği	n	%	n	%	n	%
Etkili	21	72.4	39	95.1	60	85.7
Etkisiz	8	27.6	2	4.9	10	14.3
Toplam	29	100.0	41	100.0	70	100.0

p=0.013

4.5. Maliyet Analizi

4.5.1. İlacı Edinme Maliyetlerinin Hesaplanması

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından, 01.09.2005 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere yayınlanan ilaç fiyat listelerinden yararlanılarak, ilaçların edinme maliyetlerinin hesaplamalarında kullanılan, ilaç kutu fiyatları ve birim fiyatları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. İlaçların kutu fiyatları ve birim fiyatları

İlacın Ticari Adı	Kutu Fiyatı (YTL)	Birim Fiyatı (YTL)
Vankomisin HCl 500 mg. i.v. flakon	11.87	11.87
Vancocin 500 mg. i.v. flakon	11.60	11.60
Targocid 400 mg. i.v.-i.m. flakon	81.41	81.41
Avil 2 ml 45,5 mg. 5 ampül	2.54	0.51

4.5.2. İlacın Hazırlanması ve Uygulanması Maliyetlerinin Hesaplanması

İlacın hazırlanması ve uygulanması maliyetleri, hazırlama ve uygulama sırasında kullanılan tıbbi malzemelerin, Tablo 4.9’da belirtilen birim fiyatları esas alınarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.9. İlaçların uygulanması sırasında kullanılan tıbbi malzemelerin birim fiyatları

Kullanılan Tıbbi Malzemeler	Birim Fiyat (YTL)
Serum %0,9 sodyum klorür 100 ml PVC (eczane)	2.28
İ.V. serum seti	0.57
Enjektör (10 cc)	0.20
Toplam	3.05

4.5.3. İlacın Kandaki Düzeyini İzleme Maliyetlerinin Hesaplanması

Vankomisin'in kandaki ilaç düzeyini izleme birim fiyatı, 2005 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı'nda belirtildiği üzere 21.19 YTL şeklinde hesaplamalara dahil edilmiştir.

4.5.4. Advers Olayların Tedavi Maliyeti

Hastalardan sadece 2 (%2.86)'sinde glikopeptid kullanımına bağlı yan etkileri ortadan kaldırmak ve/veya önlemek amacıyla Avil ampül kullanılmıştır. Bu hastaların tedavi masrafları hesaplanırken, kullanılan Avil ampül sayısı, bu ilacın birim fiyatı (0.51 YTL) ile çarpılmış ve bu şekilde hesaba dahil edilmiştir.

4.5.5. Hastanede Kalış Maliyetlerinin Hesaplanması

Tedavi maliyetinin hesaplanması sırasında, hastaların kaldıkları odanın 2005 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı'nda belirtilen birim fiyatı, hastaların vankomisin ve/veya teikoplanin kullanarak tedavi aldıkları gün sayısı ile çarpılmak suretiyle hesaba dahil edilmiştir. Talimatta yer alan oda türleri ve birim fiyatları Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Oda türleri ve birim fiyatları

Odanın Türü	Odanın Birim Fiyatı (YTL)
Steril oda	118.64
Yoğun bakım ünitesi	88.98
1. sınıf tek yataklı ve banyolu oda	26.69
1. sınıf iki yataklı veya banyolu oda	18.64
2. sınıf iki yataklı oda	14.41
3. sınıf üç yataklı oda	11.86
4. sınıf dört yataklı genel hasta odası	8.31

2005 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı

4.5.6. Hasta Başına Ortalama Maliyetler

Seçilen İİT'ne göre, glikopeptid tedavisinin, hasta başına maliyetleri ve bu maliyetlerin toplam maliyetler içindeki yüzdeleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Seçilen ilk ilaç tedavisine göre hasta başına ortalama maliyetler ve toplam maliyetler içindeki yüzdeleri

	Seçilen İlk İlaç Tedavisi						
	Teikoplanin (n=41)			Vankomisin (n=29)			
Maliyetler	Ortalama (YTL)	Standart Sapma	%	Ortalama (YTL)	Standart Sapma	%	p
İlacı edinme maliyeti	1514.17	992.89	77.20	1082.07	964.71	63.10	0.015
İlacı uygulama maliyeti	60.85	66.18	3.10	182.26	117.69	10.62	0.001
İlacı izleme maliyeti	0.000	0.000	0.00	3.65	9.92	0.21	*
AİR maliyeti	0.000	0.000	0.00	1.21	5.26	0.07	*
Hastanede kalış maliyeti	386.50	425.75	19.70	445.63	460.99	25.99	0.612
Hastanede kalış dahil edilerek hesaplanan toplam maliyet	1961.32	1199.97	100.0	1714.83	1315.48	100.0	0.231

*Teikoplanin için bu maliyetler bulunmadığından, bu veriler istatistiksel olarak analiz edilmemiştir.

İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, teikoplaninin ilacı edinme maliyeti vankomisinin edinme maliyetinden anlamlı bir şekilde yüksek iken ($z=-2.439$, $p=0.015$), vankomisinin ilacı uygulama maliyeti teikoplaninin ilacı uygulama maliyetinden anlamlı bir şekilde fazladır ($z=-5.504$, $p=0.001$). Aynı şekilde, teikoplanin için ilacın izlenme ve AİR maliyeti söz konusu değilken, vankomisin için durum tersidir. Ancak, hastanede kalış maliyeti ($z=-0.507$, $p=0.612$) ve hastanede kalışın da dahil edildiği toplam tedavi maliyetleri ($z=-1.198$, $p=0.231$) açısından vankomisin ve teikoplanin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

4.6. Duyarlılık Analizi

Lognormal dağılım testi ve Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, İİT olarak vankomisin veya teikoplanin kullanılarak tedavi edilen hastaların, hastanede kalış maliyetlerinin dahil edildiği hasta başına toplam tedavi maliyetleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ve özellikle dünyanın pek çok gelişmekte olan ülkesinde sağlık hizmetleri için ayrılan bütçeler sınırlıdır. Mevcut kaynaklar sınırlı olduğundan, bunları mümkün olan en iyi şekilde kullanmak gereklidir. Bu nedenle, ilaçların akılcı bir biçimde kullanılabilmesi için, etkililik ve güvenilirliğin genel değerlendirmesinin yanı sıra ilaçla ilgili ekonomik değerlendirmelerin de yapılması gerekmektedir (155). Özellikle son otuz yılda batılı ülkelerde yukarıda sayılan nedenlerden ötürü farmakoekonomi çalışmaları önem kazanmıştır.

Farmakoekonomik değerlendirmelerin temeli, bir tıbbi girişim, program veya servisin sonuçlarını (çıktılarını) ve maliyetlerini karşılaştırmaya dayanmaktadır (156). Bu bağlamda, maliyet-minimizasyon, maliyet-etkililik, maliyet-kullanım (yararlanım) değeri ve maliyet-kar analizi temel farmakoekonomik analiz yöntemleridir (157). Bu analiz yöntemlerinden hangisinin kullanılacağına, çıktıların yapısına göre karar verilmektedir (158).

Dolayısıyla, vankomisin ve teikoplaninin ekonomik analizinin yapıldığı bu tez çalışmasında hangi farmakoekonomik analiz yönteminin kullanılacağına karar vermek için, öncelikle, bu iki ilaçtan birinin ilk ilaç tedavisi olarak kullanıldığı hastalarda, ilaç tedavisinin etkili olup olmadığı yani çıktılarının benzer olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Araştırmada gram-pozitif infeksiyon teşhisi konmuş olan toplam 70 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Bu 70 hastanın, 29 (%41.4)'u vankomisini ve 41 (58.6)'i de teikoplanini ilk ilaç tedavisi olarak almıştır. Her iki ilaçla tedavi gören hastaların verilerinin istatistiksel analizi sonucunda, tedavinin etkililiği açısından bu iki ilaç arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2=5.419$, $p=0.013$). Teikoplanin tedavisinin etkililiği (%95), vankomisin tedavisinin etkililiğinden (%72) daha yüksek bulunmuştur.

Ancak, diğer taraftan literatürde, vankomisin ve teikoplaninin etkililikleri açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki ilacın etkililiklerinin benzer düzeyde oldukları gösterilmiştir (154, 159, 160).

Örneğin, Wood, vankomisin ve teikoplaninin etkililik ve güvenilirliklerini karşılaştıran 11 çalışmadan yola çıkarak yaptığı meta analizinde, yürütülen

çalışmalarda, vankomisin ve teikoplanin arasında, klinik etkililik ve bakteriyolojik etkililik yönünden istatistiksel açıdan fark bulunmadığını göstermiştir (154).

Aynı şekilde, Vazquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, vankomisin ve teikoplaninin tedavi etkililikleri açısından farksız olduğu gösterilmiştir (159). Ayrıca, Menichetti'nin yaptığı çalışmada, teikoplanin ve vankomisin, hematolojik bozuklukları ve solid (ciddi) tümörleri olan febril nötropenik hastaların tedavilerinde, klinik ve mikrobiyolojik etkililikleri, hasta başına maliyetleri ve tolere edilme düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bahsi geçen hastalığın tedavisinde, vankomisin ve teikoplaninin etkililikleri açısından birbirinden farksız oldukları sonucuna ulaşılmıştır (160).

Literatürdeki çalışmalar, bu iki ilacın etkililiklerinin benzer veya aynı olduğuna işaret ederken, bizim yaptığımız çalışmada hasta sayısının (n=70) literatürün aksine bir kararı vermek için yeterli olmaması, çalışmanın klinik ilaç araştırması olarak planlanmamış olması ve hastaların altta yatan hastalıklarının ortak olmaması, çeşitlilik göstermesi gibi nedenlerden ötürü çalışmanın literatür bilgileri ışığında dikkate alınıp, değerlendirilmesine karar verilmiştir.

Özetlemek gerekirse, bu tez çalışmasında, tedavi çıktılarının aynı olduğu varsayımıyla, farmakoeconomik analiz yöntemi olarak, maliyet-minimizasyon analizi kullanılmıştır.

Çünkü, maliyet-minimizasyon analizi, alternatif tedavi yöntemlerinin aynı çıktılarla sonuçlandığı, yani aynı etkililik düzeyine sahip olduğu durumlarda kullanılan ve bu tedavi seçeneklerini sadece maliyetleri açısından karşılaştıran bir yöntemdir (161).

Çalışma kapsamındaki hastaların, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermedikleri görülmüştür (yaş için $p=0.615$, cinsiyet için $p=0.972$) (Bkz. Tablo 4.1).

Hastaların altta yatan hastalık bilgileri incelendiğinde, bazı hastaların birden fazla altta yatan hastalığı olduğu saptanmıştır. Hastaların, en sık olarak hematolojik malignansi (%46.2), daha sonra nörolojik bozukluklar (%11.5) ve solid tümör (%9.0) nedeniyle tedavi aldıkları gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1).

Hastaların glikopeptid tedavisi alma nedenlerine bakıldığında, yaklaşık yarısının (%47.1) katater infeksiyonu nedeniyle tedavi edildiği, deri ve yumuşak

doku infeksiyonlarının (%30.0) ikinci sırada gözleendiği görülmektedir. Ayrıca, 1'i ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin kullanan ve 3'ü de teikoplanin kullanan toplam 4 hastada septisemi gelişmesi sonucu bu ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (Bkz. Tablo 4.1).

Doktorlar, hastada glikopeptid başlanmasına genellikle (%70) fiziksel muayene sonucuna göre yani empirik olarak karar vermiştir. Diğer hastalarda ise, lokal örnek ve/veya kan örneği, beyin omurilik sıvısı örneği, katater örneği veya derin trakeal örnek alınması ve bu örneklerde üreme olduğunun gözlenmesi sonucunda glikopeptid tedavisine karar verilmiştir (Bkz. Tablo 4.1).

Hastaların tedavi maliyetlerini ödeyen kurumlara göre dağılımları incelendiğinde, SSK'lı hastaların (%34.3) ilk sırayı aldıkları, Emekli Sandığı hastalarının (%28.6) ise, ikinci sırada yer aldıkları gözlenmiştir. Ayrıca, ilk ilaç tedavisi olarak teikoplanin tercih edilen hastalardan biri ve vankomisin tercih edilen hastalardan üçü de tedavi masraflarını kendileri (yani herhangi bir geri ödeme kurumuna bağlı olmaksızın) ödemişlerdir (Bkz. Tablo 4.2).

Çalışmanın retrospektif doğası gereği, doktorların seçtikleri ilaçlara ve tedavi sürecine karışılmamıştır. Ancak, çalışma kapsamına alınan 70 hastadan 41'inde teikoplanin (%58.6) kullanılmaya başlanmış olması nedeniyle, doktorların teikoplanini reçeteleme eğilimlerinin vankomisini reçeteleme eğilimlerinden daha yüksek olduğu söylenebilir.

İlk ilaç tedavisi olarak vankomisin seçilen hastaların tamamında, bu ilaç 2x1000 mg dozunda i.v. infüzyon yoluyla kullanılırken, teikoplanin kullanan hastaların büyük kısmında (%41.46) bu ilaç 1x400 mg dozunda i.v. infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Bunun dışında, 1 hastada teikoplanin 72 saatte bir 300 mg ve yine bir hastada da 48 saatte bir 300 mg şeklinde uygulanmıştır. Ayrıca, teikoplanin kullanan hastalardan 2'sinde bu ilaç i.m. yoldan kullanılmıştır. Doktorlar tarafından reçetelenen vankomisin/teikoplanin dozları, bu ilaçların kullanımıyla ilgili olarak önerilen dozlarla örtüşmektedir (9, 133, 142). İlk ilaç tedavisi olarak veya alternatif tedavi olarak teikoplanin kullanılan 14 hastada teikoplanin yükleme dozu kullanılmıştır. Bu hastalarda kullanılan yükleme dozları, 1x800 mg (5 hastada), 1x700 mg (2 hastada), 1x1000 mg (2 hastada), 1x950 mg (1 hastada), 1x840 mg (1 hastada), 1x720 mg (1 hastada), 1x600 (2 hastada) şeklindedir.

Hastaların hastanede kalış süreleri 16-261 gün arasında değişmektedir ve birbirinden oldukça farklıdır. Hastaların glikopeptid tedavisi aldıkları süre içerisinde hastanede kaldıkları gün sayıları ise, ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin kullanan hastalarda 3-55 ve teikoplanin kullanan hastalarda ise, 3-37 gün arasında değişiklik göstermektedir. Yine çalışmanın, retrospektif doğası nedeniyle, hastaların kaldıkları oda türlerine müdahale edilmemiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre, ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin veya teikoplanin kullanan hastaların, hastanede kaldıkları toplam gün sayıları ($z=-0.578$, $p=0.563$), glikopeptid tedavisi aldıkları sürece hastanede kaldıkları gün sayıları ($z=-0.621$, $p=0.535$), birinci sınıf iki yataklı veya banyolu odada kalma gün sayıları ($z=-0.287$, $p=0.774$), ikinci sınıf iki yataklı odada kalma gün sayıları ($z=-0.107$, $p=0.915$) ve dördüncü sınıf genel hasta odasında kalma gün sayıları ($z=-0.658$, $p=0.511$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 4.3).

İlk ilaç tedavisi olarak vankomisin kullanan hastaların kan düzeyleri düzenli olarak takip edilmemiş ve sadece 4'ünde kan düzeyi izleme testi yapılmıştır.

Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre, vankomisin veya teikoplaninin ilk ilaç tedavisi olarak seçildiği hastalar arasında, glikopeptid tedavisinin hemen öncesinde ve/veya tedavi süresince genel olarak, lokal örnek/kan örneği alınma ve bu örneklerde üreme olup olmama durumu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bkz. Tablo 4.4., Tablo 4.5).

Aynı şekilde, yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre, ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin veya teikoplanin kullanılarak tedavi edilen hastalar arasında, glikopeptid dışında kullandıkları ilaç sayıları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t=1.486$, $p=0.142$).

Hastaların 8 (%11.43)'inde glikopeptid kullanımına bağlı toplam 9 advers ilaç reaksiyonu (AİR) gözlenmiştir. Bu AİR'lerden 7'si vankomisin ve 2'si de teikoplanin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Vankomisin kullanımına bağlı olarak, 2 hastada döküntü, iki hastada kreatinin yükselmesi görülürken, birer hastada da red-neck (kırmızı boyun) sendromu, ilaç eripsiyonu, kreatinin yükselmesi ve titreme görülmüştür. Teikoplanin kullanımına bağlı olarak ise, birer hastada kreatinin yükselmesi ve titreme, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı gözlenmiştir. Gözlenen toplam AİR sayıları istatistiksel analiz yapmak için yeterli olmadığından, AİR'ler

açısından vankomisin veya teikoplanin arasında fark olup olmadığı analiz edilememiştir. Ancak, vankomisin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan AİR sayısının daha fazla olduğu da dikkat çekmektedir.

Zaten, Wood'un yaptığı meta analizinde de, vankomisin ve teikoplanin kullanımına bağlı olarak, advers olay ve nefrotoksisite görülme oranlarının farklı makalelerde farklı şekilde ifade edildiği belirtilirken, genel olarak, teikoplaninin advers olaylar ve nefrotoksisite açısından vankomisinden daha iyi tolere edildiği vurgulanmıştır (154). Ayrıca, Codina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, vankomisin kullanımına bağlı olarak görülen AİR sıklığı (% 20.4), teikoplanin kullanımına bağlı AİR sıklığından (% 1.6) daha fazla bulunmuştur (162). Vurgulanması gereken diğer bir önemli nokta da, vankomisinin aksine teikoplanin, kullanımı sırasında hastada red-neck sendromunun önemli bir problem olarak görülmemesidir (163). Bu tez çalışmasında da teikoplanin kullanan hiçbir hastada red-neck sendromuna AİR olarak rastlanmamıştır.

5.1. Maliyet Analizi

Vankomisin veya teikoplanin ile tedavi maliyetlerinin hesaplanmasında sadece doğrudan maliyetler gözönünde bulundurulmuştur. Hastaların iş gücü kaybı gibi dolaylı maliyetlere ve stres, ağrıya bağlı soyut maliyetlere analiz kapsamında yer verilmemiştir. Hastaların yaşam kalitesi incelenmeye alınmamıştır.

Vankomisin veya teikoplanin tedavilerine bağlı maliyetlerin hesaplanmasında, “ilacı edinme maliyeti”, “ilacın uygulanma maliyeti”, “ilacın izlenme maliyeti”, “AİR maliyeti”, “hastanada kalış maliyeti” başlıklarını içeren bir genel çerçeve kullanılmıştır.

Hasta başına ortalama maliyetler incelendiğinde, gerek teikoplaninle gerekse vankomisinle tedavi edilen hastaların toplam maliyetleri içinde, en büyük oranı ilacı edinme maliyetinin oluşturduğu görülmektedir. Bu oranlar, teikoplanin için %77.20 ve vankomisin için %63.10'dur (Bkz. Tablo 4.11). Ayrıca, istatistiksel analiz sonuçlarına göre, teikoplaninin ilacı edinme maliyeti vankomisinin edinme maliyetinden anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($z=-2.439$, $p=0.015$).

Bunun nedeni, teikoplaninin birim maliyetinin (81.41 YTL), vankomisinin birim maliyetinden (11.87/11.60 YTL) oldukça yüksek olmasıdır. Bu durum şaşırtıcı değildir. Çünkü, teikoplanin ve vankomisinin rölatif edinme maliyetleri ülkeden

ülkeye farklılık göstermekle birlikte, vankomisinin jenerik formlarının olması nedeniyle, ilaç edinme maliyeti sadece Türkiye’de değil diğer ülkelerde de genellikle teikoplaninden daha düşüktür (14).

Toplam tedavi maliyetleri içerisinde ilacı edinme maliyetinden sonra en yüksek orana sahip maliyet bileşeni, hastanede kalış maliyetidir. Hastanede kalış maliyeti, ilk ilaç tedavisi olarak teikoplaninin tercih edildiği hastaların toplam maliyetinin %19.70’ini oluştururken, vankomisin tercih edildiği hastaların toplam maliyetinin %25.99’unu oluşturmaktadır. Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre, vankomisin veya teikoplanin kullanan hastalar arasında hastanede kalış maliyetleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.612$).

Hastanede kalış maliyetleri, hastaların kaldıkları odaların günlük fiyatlarının bu odalarda kalınan gün sayısı ile çarpılmasıyla hesaplanmıştır. Yani, hastanede kalış maliyetini etkileyen temel unsurlar, hastanın kaldığı oda türü ve bu odada kaldığı gün sayısı olmuştur. Oysa, Oostenbrink ve arkadaşları, Hollanda hastanelerinin günlük birim maliyetini hesaplamak üzere yaptıkları çalışmada, hemşirelik hizmetlerinin günlük maliyeti ve kullanılan tıbbi malzemelerin günlük maliyetini de hesaplamalara dahil etmişlerdir (164).

Dikkat çekici bir diğer konu, araştırmanın prospektif planlanmamış olması nedeniyle, teikoplanin veya vankomisin kullanılarak tedavi edilen hastaların standart odalarda kalmadıklarıdır. Başka bir deyişle, hastaların kalacakları oda türüne, glikopeptid tedavisi baz alınarak değil de hastanın altta yatan hastalığına ve/veya hastanın geri ödemesinin nasıl yapılacağına göre karar verildiğidir. Dolayısıyla, vankomisin veya teikoplanin kullanılarak tedavi edilen hastaların hastanede kalış maliyetlerinin, toplam maliyetler içerisinde farklı yüzdelere sahip olmasını (teikoplanin için %19.70, vankomisin için %25.99) bu ilaçların kullanımına bağlamak yanlış olacaktır. Öte yandan, bu oranın vankomisin için biraz daha yüksek olması, vankomisinle tedavi edilen hastaların glikopeptid tedavisi süresince ortalama hastanede kalış süresinin teikoplanine göre daha uzun olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Bkz. Tablo 4.3).

Unutulmaması gereken bir diğer konu, hastaneden erken taburcu edilmeye kısılan hastanede kalış süresinin, hastaya ait tedavi maliyetlerini belirgin şekilde azaltırken, hastanenin verimini ve maliyet-etkililiğini de artırdığıdır (165). Dahası

hastaların kısa surede tedavi edilip, taburcu edilmesiyle hastanede yatarak tedavi görmek üzere sıra bekleyen diğer hastaların bekleme süresi kısalmış olmaktadır.

Bir diğer maliyet unsuru olan ilacı uygulama maliyetleri incelendiğinde, ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin kullanan hastalar için, ilacın uygulama maliyetinin toplam tedavi maliyetinin %10.62'sini oluşturduğu, teikoplanin kullanılan hastalar için ise bu oranın %3.10 olduğu gözlenmiştir.

Teikoplanin uygulama maliyetinin daha düşük olmasının en büyük nedeni, teikoplaninin eliminasyon yarı ömrünün uzun olması ve böylece günde bir kez kullanıma olanak sağlaması ve aynı zamanda bu ilacın herhangi bir infüzyon çözeltisi kullanımına gerek kalmayacak şekilde i.m. uygulamada da iyi tolere edilebilmesidir (163).

İlk ilaç tedavisi olarak teikoplanin kullanılan hastalarda, ilacın kan düzeyi izleme maliyetleri ve AİR maliyeti sözkonusu değilken, vankomisin için bu maliyetlerden söz etmek mümkündür.

Toplam tedavi maliyetleri açısından değerlendirecek olursak, ilk ilaç tedavisi olarak teikoplanini kullanan hastalarda, hasta başına ortalama tedavi maliyeti 1961.32 YTL (1480.58 ABD \$) olarak hesaplanırken, vankomisin için hasta başına ortalama tedavi maliyeti 1714.83 YTL (1294.50 ABD \$) olarak hesaplanmıştır². Yapılan Mann-Whitney U testi sonucuna göre, ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin veya teikoplanin kullanan hastalar arasında hasta başına ortalama maliyetler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($z=-1.198$, $p=0.231$). Ayrıca, iki ilacın maliyetleri lognormal dağılım testi kullanılarak incelendiğinde de iki ilacın maliyetleri açısından birbirinden farksız oldukları gösterilmiştir.

Bu sonuç, şaşırtıcı bir sonuç değildir. Çünkü, Avrupa'da ilacın edinme, hazırlanma, uygulanma ve izlenme maliyetleri dikkate alınarak yapılan maliyet-minimizasyon çalışmaları, teikoplaninin her bir dozu için, edinme maliyetinin vankomisinin iki katı olmasına rağmen, iki haftalık tedavi maliyetinin iki ilaç için benzer olduğunu göstermektedir (14). Dolayısıyla, teikoplaninin fiyatının yüksek olması, tedavinin maliyeti hakkında fikir vermesi açısından tek başına yeterli

² 27 Ocak 2006 günü saat 15:30'da belirlenen gösterge niteliğindeki T.C. Merkez Bankası kurları (1 ABD Doları= 1.3247 YTL) dikkate alınarak hesaplanmıştır.

değildir. Şöyle ki, teikoplaninin günde tek doz kullanıma olanak sağlaması ve daha az yan etkiye neden olması sonucu toplam tedavi maliyeti daha düşük olabilir (12).

Ayrıca, ilk ilaç tedavisi olarak vankomisin kullanılan hastaların, kan düzeylerinin sürekli takip edilmesi ve/veya hemşirenin herhangi bir olası ilaç reaksiyonu için hastanın başında bekliyor olması, yani hemşirelik hizmetlerinin maliyetinin de hesaba katılması, bu hastaların tedavi maliyetlerini artıracabilecek olası unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bu tez çalışmasında, retrospektif bir inceleme yapıldığından ve ilaç uygulamaları, yapıldığı biçimiyle hesaba katıldığından bu maliyetler analiz dışı bırakılmıştır.

Bucaveve ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma neticesinde, teikoplaninin vankomisine oranla daha yüksek olan ilacı edinme maliyetine rağmen, bu ilaç kullanıldığında advers etki görülme sıklığının vankomisinden daha az olması ve ilacın uygulanmasının vankomisine göre daha kolay olması nedeniyle, vankomisin ve teikoplanin tedavi maliyetlerinin benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır (166).

Abad ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, etkililik ve güvenilirlikleri eşit düşünüldüğünde vankomisinin maliyetinin daha düşük olduğu saptanmıştır (167).

Vazquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, vankomisin ve teikoplaninin hem etkililikleri hem de direkt maliyetleri açısından farksız olduğu gösterilmiştir (159).

Davey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ortalama günlük tedavi maliyeti açısından, vankomisinin (31.13 £) maliyeti, teikoplanin maliyetinden (52.40 £) daha düşük bulunmuştur. Teikoplaninin günlük maliyetini artıran temel unsurun hastalarda yükleme dozu kullanılmasını gerektirmesi olduğu, bununla birlikte, i.m. kullanıma olanak sağlaması sayesinde i.v. yoldan kullanımını gerektirmemesinin de avantaj sağladığı belirtilmiştir (168).

Literatürde, sadece vankomisin ile teikoplanini karşılaştıran çalışmalar olmayıp, bu ilaçları farklı ilaçlarla veya farklı kombinasyon tedavileriyle karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Schaison yaptığı araştırmada, teikoplanin+seftriakson kombinasyon tedavisini vankomisin+seftriakson kombinasyon tedavisine karşı maliyet-etkililikleri açısından karşılaştırmış ve

teikoplanin+seftriakson tedavi rejiminin diğer rejime benzer etkililiği daha düşük maliyetle gösterdiği sonucuna ulaşmıştır (169). Nathwani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, kemik infeksiyonlarının tedavisi için, evde (ayakta) teikoplanin tedavisi gören hastalarla, hastanede yatarak teikoplanin tedavisi gören ve ayakta oral linezolid kullanılarak tedavi edilen hastaların maliyetleri hesaplanmıştır. Evde (ayakta) teikoplanin ile tedavi edilen hastaların tedavi maliyetinin (1749.15 £), yatarak teikoplanin tedavisi gören hastaların tedavi maliyetine (11400 £) ve ayakta oral linezolid kullanılarak tedavi edilen hastaların tedavi maliyetine (2546 £) göre daha düşük olduğu hesaplanmıştır (170).

Codina ve arkadaşlarının kalp cerrahisi hastalarında profilaktik amaçla vankomisin veya teikoplanin kullanımını maliyet-minimizasyon yaklaşımıyla değerlendirdikleri çalışmada, maliyetlerin ilacın uygulama koşullarına ve ilacın uygulandığı ortama göre farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu durumda, eğer ilacın uygulanması cerrahi alanda yapılıyorsa, teikoplaninin maliyeti vankomisine göre daha düşük hesaplanırken, ilacın tıbbi bölgede uygulanması halinde vankomisinin maliyeti daha düşük hesaplanmıştır (162).

Menichetti'nin yaptığı çalışmada, teikoplanin ve vankomisin, hematolojik bozuklukları ve solid (ciddi) tümörleri olan febril nötropenik hastaların tedavilerinde, klinik ve mikrobiyolojik etkililikleri, hasta başına maliyetleri ve tolere edilme düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Vankomisin ve teikoplanin etkililikleri ve maliyetleri açısından eşit bulunurken, teikoplaninin daha iyi tolere edildiği ve ayakta tedavi gören hastalarda etkili bir şekilde kullanıldığı sonucuna ulaşılmıştır (160).

Farmakoekonomik değerlendirmelerin sonuçlarını ülke veya bölge çapında genellemek mümkün değildir. Sonuçlar, araştırmanın yapıldığı kuruma ve/veya seçilen perspektife göre farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak, bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar, glikopeptid antibiyotikleri karşılaştırmak üzere yurt dışında yapılmış olan çalışmalarla paralellik göstermiştir. Tez çalışmasının kaynağını oluşturan hipotezde “teikoplaninin vankomisine göre daha maliyet-etkili bir glikopeptid olduğu” düşünülmüş ancak maliyet-minimizasyon analizi sonuçları, her iki ilacın benzer maliyetlere sahip olduğunu göstermiştir. Ülkemizde, farmakoekonomi konusunda daha pek çok araştırma yapılacağı düşüncesinden yola çıkılarak, araştırmacılara, farmakoekonomik perspektifin çok iyi belirlenip, araştırma

kısıtlılıklarının ortaya konup, elde edilen sonuçların sadece belirlenen perspektif bağlamında değerlendirilmesi önerilmektedir.

SONUÇ

Glikopeptid antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplaninin benzer etkililik düzeylerine sahip oldukları göz önüne alındığında, hasta başına ortalama tedavi maliyetlerinin benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak, hastane yöneticisinin, hastane formülerinde hangi ilacın yer alacağına karar verirken, vankomisinle görülen yan etkilerin daha fazla olduğunu ve teikoplaninin günde bir kez kullanıma olanak tanınması gibi avantajlara sahip olduğunu da göz önünde bulundurması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Postma, M.J., Pharmacoeconomic research, Pharm World Sci, 25(6), 245-246, 2003.
2. Liu, Y., Çelik, Y., Şahin B., Türkiye’de Sağlık ve İlaç Harcamaları (SUVAK), 78-79, 2005.
3. Hoffman, J.M., Shah, N.D., Vermeulen, L.C., Hunkler, R.J., Hontz, K.M., Projecting future drug expenditures-2004, Am J Health Syst Pharm, 61(2), 145-158, 2004.
4. Ess, S.M., Schneeweis, S., Szucs, T.D., European healthcare policies for controlling drug expenditure, Pharmacoeconomics, 21(2), 89-103, 2003.
5. Doherty, J., Sato, K., Practical aspects of designing and conducting pharmacoeconomic studies in Japan, Pharmacoeconomics, 21(13), 913-925, 2003.
6. Tünger, Ö., Dinç, G., Özbakkaloğlu, B., Atman, Ü.C., Algün, Ü., Evaluation of rational antibiotic use, Int J Antimicrob Agents, 15, 131-135, 2000.
7. Başustaoğlu, A., Rasyonel antibiyotik kullanımında mikrobiyoloji laboratuvarının rolü, Flora, 8(1), 27-31, 2003.
8. Zeckel, M.L., A closer look at vancomycin, teicoplanin, and antimicrobial resistance, J Chemother, 9(5), 311-31, discussion 332-5, 1997.
9. Ulusoy, S., Ünal S., Teicoplanin, Flora, 5:Ek 1, 3-15, 2000.
10. Brogden, R.N., Peters, D.H., Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, Drugs, 47(5), 823-54, 1994.
11. Pea, F., Brollo, L., Viale, P., Pavan, F., Furlanut, M., Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose, J Antimicrob Chemother, 51, 971-975, 2003.

12. Rybak, J., Teicoplanin vs vancomycin: cost-effectiveness comparisons, *Hosp Formul*, 28 Suppl 1, 28-32, 1993.
13. Sanchez, L.A., Pharmacoeconomics and formulary decision making, *Pharmacoeconomics*, 9, Suppl 1, 16-25, 1996.
14. Spencer, C.M., Bryson, H.M., Teicoplanin a pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of gram-positive infections, *Pharmacoeconomics*, 7(4), 357-374, 1995.
15. Davey, P., Using pharmacoeconomics to assess the comparative value of antibacterials. A UK perspective, *Pharmacoeconomics*, 9, Suppl 1, 26-30, 1996.
16. Coyle, D., Statistical analysis in pharmacoeconomic studies. A review of current issues and standards, *Pharmacoeconomics*, 10(4), 432-433, 1996.
17. Davey, P.G., Malek, M.M., Parker, S.E., Pharmacoeconomics of antibacterial treatment, *Pharmacoeconomics*, 1(6), 409-437, 1992.
18. Czech, M., Pharmacoeconomics in contemporary medicine, *Pol Merkuriusz Lek.*, 16, Suppl 1, 16-19, 2004.
19. Byford, S., Palmer, S., Common errors and controversies in pharmacoeconomic analyses, *Pharmacoeconomics*, 14(6), 711-714, 1998.
20. Passmore, P.R., Kailis, S.G., In pursuit of rational drug use and effective drug management: clinical and public health pharmacy viewpoint, *Asia Pac J Public Health.*, 7(4), 236-41, 1994.
21. Anonim, Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı İlaç Sanayii Özel İhtisas Komisyonu Raporu, 89-92, DPT, Ankara, 2001.
22. Anonim, Akılcı İlaç Kullanımı'nın Alfabesi, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü Rasyonel İlaç Kullanımı Bölümü, Ankara, 1993.
23. Şemin, S., Rasyonel ilaç kullanımı ve sağlık, "Sosyal ve Ekonomik Yönleriyle İlaç", Türk Tabipleri Birliği Yayını, Ankara, s. 34-41, 1998.

24. Tokat, M., “Sağlık Ekonomisi” (Ed. H. Seçim)’de, Anadolu Üniversitesi Yayınları No: 793, Etam AŞ Web-Ofset, Eskişehir, 1994.
25. [online]. <http://www.essentialdrugs.org/edrug/archive/200103/msg00004.php> [20/10/2005].
26. Anonim, Problems of Irrational Drug Use [online]. http://dcc2.bumc.bu.edu/prdu/Session_Guides/problems_of_irrational_drug_use.htm [27/10/2003].
27. Mollahaliloğlu, S., “Akılcı İlaç Kullanımı”, Ulusal İlaç Politikası Kongresi, Ankara, 2002.
28. Anonim, Keşifden Kullanıma İlaç Türk Tabipleri Birliği Görüşleri [online]. <http://ttb.org.tr/ilac/kesif.htm> [29/06/2004].
29. Anonim, The rational use of drugs: review of major issues, Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, 25-29/10/1985.
30. Jornal, B., Selecting drugs on the basis of need, World Health Forum, 6, 1985.
31. Anonim, [online]. <http://www.nmp.health.gov.au/pdf/natstrategy.pdf> [17/08/2004].
32. Quick, J.D., Hogerzeil, H.V., Velasquez, G., Rago, L., Twenty-five years of essential medicines, Bull World Health Organ, 80(11), 913-914, 2002.
33. Fasehun, F., The antibacterial paradox: essential drugs, effectiveness, and cost, Bull World Health Organ, 77(3), 211-216, 1999.
34. Wertheimer, A.I., Chaney, N.M., Clinical guidelines in disease management, Dis Manag Health Out, 10(12), 743-748, 2002.
35. Eccles, M., Mason, J., How to develop cost-conscious guidelines, Health Technol Assess, 5(16), 2001.
36. Domaç, M., Balta, E., Eryol, C., İlaç ve para, “Fiyatlar, Karşılabilirlik ve Maliyet-Etkililik”, 38, TEB Yayınları, Fersa Matbaacılık, Ankara, s. 54-55, 2004.

37. Anonim, Efficiency, equity and NICE clinical guidelines, *Br Med J*, 328, 536-537, 2004.
38. Kernick, D., Costing interventions in primary care, *Fam Pract*, 17(1), 2000.
39. Annemans, L., Crott, R., Degraeve, D., Dubois, D., Huybrechts, M., Peys, F., Robays, H., Smets, J., Tomas, M., Vanschoubroek, K., Recommended structure for reporting economic evaluation on pharmaceuticals in Belgium, *Pharm World Sci*, 24(1), 5-7, 2002.
40. Vondeling, H., Iversen, P.B., Reimbursement of glitazones in treatment of type 2 diabetes patients in Denmark in the context of a voluntary system for submitting pharmacoeconomic studies, *Eur J Health Econ*, 5(3), 263-269, 2004.
41. Mullins, C.D., Ogilvie, S., Emerging standardization in pharmacoeconomics, *Clin Ther.*, 17(1), 109-125, 1995.
42. Anonim, Action programme on essential drugs, WHO, Geneva, DAP/MAC(6)/94.10.
43. Anonim, Framework for changing drug use practices [online]. http://dcc2.bumc.bu.edu/prdu/Session_Guides/framework_for_learning_about_a_d.htm [24/06/2004].
44. Erdoğan, N., "Hastane Eczacılığı Hizmetlerinde Performans Geliştirme", Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programı Doktora Tezi, Ankara, s. 32-33, 2001.
45. Lipsy, R.J., Institutional formularies: the relevance of pharmacoeconomic analysis to formulary decisions, *Pharmacoeconomics*, 1(4), 265-281, 1992.
46. Ellner, A., Rethinking prescribing in the United States, *Br Med J*, 327 (7428), 1397, 2003.
47. Spath, H.M., Charavel, M., Morelle, M., Carrere, M.O., A qualitative approach to the use of economic data in the selection of medicines for hospital formularies: a French survey, *Pharm World Sci*, 25(6), 269-275, 2003.

48. Thurmann, P.A., Harder, S., Steloff, A., Structure and activities of hospital drug committees in Germany, *Eur J Clin Pharmacol*, 52(6), 429-435, 1997.
49. PausJenssen, A.M., Singer, P.A., Detsky, A.S., Ontario's formulary committee how recommendations are made, *Pharmacoeconomics*, 21(4), 285-291, 2003.
50. O'Brien, B., Economic evaluation of pharmaceuticals: Frankenstein's monster of vampire of trials?, *Med Care*, 34 (12 suppl), DS99-108, 1996.
51. Johnson, J.A., Friesen, E., Reassessing the relevance of pharmaco-economic analyses in formulary decisions, *Pharmacoeconomics*, 13(5 Pt 1), 479-85, 1998.
52. Anonim, Is pharmacoeconomic analysis relevant in formulary decision-making, *Drug Ther Perspect*, 12(9), 14-16, 1998.
53. Anonim, Factors in the development and maintenance of a rational antibiotic formulary, *Formulary*, 33(7), 659, 1998.
54. Bos, J.M., Postma, M.J., Using pharmacoeconomics for policy making: is rational decision making enhanced by applying thresholds for cost-effectiveness?, *Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 4(3), 247-250, 2004.
55. Darba, J., Pharmaceutical expenditure and therapeutic value of new medicines in Spain, *Pharmacoeconomics*, 21(16), 1211-1212, 2003.
56. Langley, P.C., Focusing pharmacoeconomic activities: reimbursement or the drug life cycle?, *Curr Med Res Opin (Newbury)*, 20(2), 181-187, 2004.
57. Jolicoeur, L.M., Jones-Grizzle, A.J., Boyer, J.G., Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis, *Am J Hosp Pharm*, 49, 1741-1747, 1992.
58. Gafni, A., Birch, S., NICE methodological guidelines and decision making in the National Health Service in England and Wales, *Pharmacoeconomics*, 21(3), 149-157, 2003.
59. Le Pen, C., Pharmaceutical economy and the economic assessment of drugs in France, *Soc Sci Med*, 45(4), 635-643, 1997.

60. Yeğenoğlu, S., Drug pricing and reimbursement system in Turkey, *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy*, 12(4), 307-322, 2003.
61. Brennan, A., Akehurst, R., Modelling in health economic evaluation, *Pharmacoeconomics*, 17(5), 445-459, (2000).
62. Neumann, P.J., Evidence-based and value-based formulary guidelines, *Health Aff*, 23(1), 124, 2004.
63. Hjelmgren, J., Berggren, F., Andersson, F., Health economic guidelines-similarities, differences and some implications, *Value Health*, 4(3), 225-250, 2001.
64. Canbolat, O., İlaç ve İlaç Politikalarına Bakış, Sena Ltd. Şti., Ankara, 2002.
65. Bootman, J.L., Townsend, R.J., McGhan, W.F., Introduction to pharmacoeconomics, "Principles of Pharmacoeconomics" (Ed. J.L Bootman., R.J. Townsend, W.F. McGhan)'de, Harvey Whitney Books Company, Cincinnati, s. 4-20, 1998.
66. Malek, M., Pharmacoeconomics: introduction, *The Pharmaceutical Journal*, 256, 759-762, 1996.
67. Frenk, J., Knaul, F., Health and the economy: empowerment through evidence, *Bull World Health Organ*, 80(2), 88, 2002.
68. Akalın, H.E., Sağlık ekonomisi: genel tanımlar, *ANKEM*, 9(3), 233-235, 1995.
69. Eroğlu, L., Tedavi maliyetinde güncel kavramlar, *ANKEM*, 9(3), 232, 1995.
70. Hill, S., Freemantle, N., A role for two-stage pharmacoeconomic appraisal? Is there a role for interim of a drug for reimbursement based on modelling studies with subsequent full approval using Phase III data?, *Pharmacoeconomics*, 21(11), 761-767, 2003.
71. Kartal, M., Özbay, H., Erişti, H. E., SHA-based Health Accounts in Thirteen OECD Countries: Country Studies Turkey-National Health Accounts 2000, *OECD Health Technical Papers No.13*, Paris, France, 2004.
72. Çelik, S., Tedavi maliyeti içinde ilaç giderleri, *ANKEM*, 9(3), 236-240, 1995.

73. Anonim, Total Expenditure on Health as % of GDP, 2001 [online]. World Health Organisation. <http://www.who.int> [22/07/2004].
74. Acar, A., Yeğenoğlu, S., Türkiye’de ilaçta patent, Ankara Ecz Fak Derg, 33(4), 269-285, 2004.
75. Hopefl, A.W., Costs of pharmaceutical care: can the profession do anything?, Ann Pharmacother, 26, 1585-1588, 1992.
76. Gerdtham, Ulf-G., Lundin, D., Why did drug spending increase during the 1990s?, A decomposition based on Swedish Data, Pharmacoeconomics, 22(1), 29-42, 2004.
77. Yeğenoğlu, S., Emre, H., Farmakoekonomi alanında temel kavramlar, Ankara Ecz Fak Derg, 33(1), 41-61, 2004.
78. Sancar, M., “H. Pylori Eradikasyonunun Farmakoekonomisi ve NSAİ İlaç Kaynaklı Ülserlerin Önlenmesi”, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2002.
79. Pedersen, K.M., Pharmacoeconomics-survey and status, Ugeskr Laeger, 14, 165(16), 1670-1674, 2003.
80. McGhan, W.F., Rowland, C.R., Bootman, J.L., Cost-benefit and cost-effectiveness: methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services, Am J Hosp Pharm, 35, 133-140, 1978.
81. Lee, J.T., Sanchez, L.A., Interpretation of “cost-effective” and soundness of economic evaluations in the pharmacy in the pharmacy literature, Am J Hosp Pharm, 48, 2622-2627, 1991.
82. Mauskopf, J.A., Why study pharmacoeconomics?, Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res, 1(1), 1-3, 2001.
83. Sacristan, J.A., Soto, J., Drug utilisation studies as tools in health economics, Pharmacoeconomics, 5(4), 299-312, 1994.
84. Dao, T.D., Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of drug therapy, Am J Hosp Pharm, 42, 791-802, 1985.

85. Bootman, J.L., Pharmacoeconomics and outcomes research, *Am J Health Syst Pharm*, 15, 52 (Suppl 3), 16-19, 1995.
86. Üstel, İ., Farmakoekonomik analizin temelleri, *ANKEM*, 9(3), 241-242, 1995.
87. Robertson, J., Lang, D., Hill, S., Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs moving beyond the acquisition price for drugs, *J Clin Pharm Ther*, 28, 73-79, 2003.
88. Yiğit, Ç., Peker, S., Cankul, İ., Kostik, Z., Alkan, M., Özer, M., Demir, C., Aktan, T., Akdeniz, A., GATA Eğitim Hastanesi'nde yatan hasta maliyetinin belirlenmesi, *Gülhane Tıp Dergisi*, 45(3), 233-243, 2003.
89. Ortmeier, B.G., Economic outcomes, "Social and Behavioral Aspects of Pharmaceutical Care" (Ed. M.C. Smith ve A.I. Wertheimer)'da, The Haworth Press, USA, s. 385-401, 1996.
90. Koopmanschap, M.A., Rutten, F.F.H., A practical guide for calculating indirect costs of disease, *Pharmacoeconomics*, 10(5), 460-466, 1996.
91. Eisenberg, J.M., Clinical economics, a guide to the economic analysis of clinical practices, *JAMA*, 262(20), 2879-2886, 1989.
92. Mountzuris, J., Communicating pharmaceutical outcomes to hospital administration, *Am J Health Syst Pharm*, 52(Ek 4), 9-10, 1995.
93. Coons, S.J., Johnson, J.A., Humanistic outcomes, "Social and Behavioral Aspects of Pharmaceutical Care" (Ed. M.C. Smith ve A.I. Wertheimer)'da, The Haworth Press, USA, s. 403-422, 1996.
94. Eddy, D.M., Cost-effectiveness analysis: is it up to the task?, *JAMA*, 267(24), 3342-3348, 1992.
95. Laucapis, A., Feeny, D., Detsky, A. S., Tugwell, P. X., How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations, *Can Med Assoc J*, 146(4), 473-481, 1992.

96. Langley, P.C., Pharmacoeconomics and the quality of decision-making by pharmacy and therapeutics committees, *Am J Health Syst Pharm*, 15, 52(Suppl 3), 24-26, 1995.
97. Cohen, B.J., Discounting in cost-utility analysis of healthcare interventions, *Pharmacoeconomics*, 21(2), 75-87, 2003.
98. Brinsmead, R., Hill, S., Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 4: is cost- utility analysis a useful tool?, *J Clin Pharm Ther*, 28, 339-346, 2003.
99. Burckhardt, C.S., Anderson, K.L., The quality of life scale (QOLS): reliability, validity and utilization, *Health Qual Life Outcomes*, 1, 60, 2003.
100. Burckhardt, C.S., Anderson, K.L., Archenholtz, B., Hagg, O., The Flanagan quality of life scale: evidence of construct validity, *Health Qual Life Outcomes*, 1, 59, 2003.
101. Drummond, M.F., Stoddart, G.L., Torrance, G.W., Basic types of economic evaluation, "Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes", Oxford University Press, New York, s. 5-17, 1987.
102. Prieto, L., Sacristan, J.A., Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs), *Health Qual Life Outcomes*, 1, 80, 2003.
103. Newby, D., Hill, S., Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: cost-minimization analysis- when are two therapies equal?, *J Clin Pharm Ther*, 28, 145-150, 2003.
104. Basskin, L., Using cost-minimization analysis to select from equally effective alternatives, *Formulary*, 33(12), 1209-1216, 1998.
105. Üstel, İ., Sağlık hizmetlerinde maliyet-etkinlik analizi-1, kavramlar, *FABAD*, 12(27), 31-37, 1987.
106. Lopert, R., Lang, D.L., Hill, S.R., Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: cost- effectiveness analysis- a technique for decision-making at the margin, *J Clin Pharm Ther*, 28, 243-249, 2003.

107. Anonim, Why is cost-effectiveness analysis important? [online]. World Health Organisation. <http://www.who.int> [22/07/2004].
108. Eddy, D.M., Cost-effectiveness analysis: a conversation with my father, JAMA, 267(12), 1669-1675, 1992.
109. Rodriguez-Monguio, R., Otero, M.J., Rovira, J., Assessing the economic impact of adverse drug effects, Pharmacoeconomics, 21(9), 623-650, 2003.
110. Beck, J.R., How to evaluate drugs' cost-effectiveness analysis, JAMA, 264(1), 83-84, 1990.
111. Lang, D.L., Lopert, R., Hill, S.R., Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 5: modelling-beyond clinical trials, J Clin Pharm Ther, 28, 433-439, 2003.
112. Bos, J.M., Postma, M.J., Annemans, L., Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations, Pharmacoeconomics, 23(7), 639-649, 2005.
113. Gross, S.M., Sciarra, J.J., Why it's important to analyze drugs' cost-effectiveness, Pharm Times, October, 30-35, 1980.
114. Garattini, L., Grilli, R., Scopelliti, D., Mantovani, L., A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics, Pharmacoeconomics, 7(1), 1-6, 1995.
115. Briggs, A., Sculpher, M., Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies, Health Econ, 4, 355-71, 1995.
116. Reeder, C.E., Overview of pharmacoeconomics and pharmaceutical outcomes evaluations, Am J Health Syst Pharm, 52(19 Suppl 4), 5-8, 1995.
117. Basskin, L.E., What is the difference between pharmacoeconomics and outcomes research?, "Practical Pharmacoeconomics, How to Design, Perform and Analyze Outcomes Research", Advanstar Communications, USA, s. 1-4, 1998.
118. Cooke, J., Pharmacoeconomics, "Clinical Pharmacy and Therapeutics" (Ed. R. Walker ve C. Edwards)'de III. Baskı, Churchill Livingstone, Edinburgh, s. 91-98, 2003.

119. Paterson, D.L., ID Journal Club-intravascular access devices: a case of good and evil, *Infect Med*, 16(3), 176-180, 1999.
120. Ulusoy, S., Hastane infeksiyonları, “Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik İnfeksiyon Hastalıkları” (Ed: D. Serter, E. Ertem, D. Gökengin)’da, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İzmir, s. 488-494, 2000.
121. Giordano, G., Substitution of intravascular catheters, *Medscape Critical Care*, 3(1), 2002.
122. Bantar, C., Bustos, J.L., Vesco, E., Morera, G., Central venous catheter-related infection: a prospective, observational study to assess the incidence rate at a teaching hospital in Argentina, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(12), 757-758, 2002.
123. Mc Collum, M., Rhew, D.C., Parodi, S., Cost analysis of switching from iv Vancomycin to PO Linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species, *Clin Ther*, 25 (12), 3173-3189, 2003.
124. O’Grady, N.P., Alexander, M., Dellinger, E.P., Gerberding, J.L., Heard, S.O., Maki, D.G., Masur, H., McCormick, R.D., Mermel, L.A., Pearson, M.L., Raad, I.I., Randolph, A., Weinstein, R.A., Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(12), 759-769, 2002.
125. Hiramatsu, K., Nasu, M., Intravascular device-related infection, *Nippon Rinsho*, 60(11), 2107-2111, 2002.
126. Wise, R., Introduction: treatment of gram-positive infections, *J Antimicrob Chemother*, 51, (suppl. S2), ii5-ii7, 2003.
127. Ulusoy, S., Gram-pozitif etkinliği olan antibiyotikler, “Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları” (Ed. S. Ulusoy, G. Usluer, S. Ünal)’da, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, s. 353-366, 2004.
128. Anonim, Glycopeptides, “Infectious Diseases” (Ed. P.D. Hoeprich, M.C. Jordan, A.R. Ronald)’da, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, s. 256-258, 1994.

129. Kayaalp, S.O., Dar Spektrumlu antistafilokokal ve antianaerobik ilaçlar ve polipeptit yapılı antibiyotikler, “Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji” (S.O. Kayaalp)’de X. Baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, s. 280-293, 2002.
130. Bartlett, J. G., Antibiotic Selection for Infections Involving Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* [online]. <http://www.medscape.com/viewprogram/3124> [24/10/2005].
131. Baum, J.D., Barbieri, E.J., DiGregorio, G.J., Antimicrobials, systemic, “Drug Charts In Basic Pharmacology”de, III. Baskı, Medical Surveillance Inc., West Chester, s. 164, 2000.
132. Anonim, Vancomycin (hydrochloride), “Therapeutic Drugs” (Ed: C. Dollery) Cilt II, Churchill Livingstone, New York, s. V₁-V₅, 1991.
133. Anonim, Vancomycin, “Drug Facts and Comparisons”, A Wolters Kluwer Company, St. Louis, s. 1450-1452, 2003.
134. Anonim, Vancomycin Hydrochloride [online]. <http://www.usp.org> [14/06/2004].
135. Neu, H.C., Miscellaneous antimicrobial agents, “Pharmacology In Medicine: Principles and Practice” (Ed. S.N. Pradhan, R.P. Maichel ve S.N. Dutta)’da, SP Press International Inc., U.S.A., s. 821-824, 1986.
136. Jones, D.A., Pulver, L., Tai, B., Nourse, C., Glycopeptide prescribing in an Australian Tertiary Paediatric Hospital, J Paediatr Child Health, 37, 342-347, 2001.
137. Anonim, Physician order entry reduces inappropriate vancomycin prescribing, VRE rates, Formulary, 36(7), 538-540, 2001.
138. Barrentine, T.F., Wood, A.H., Kendrach, M., Vancomycin utilization guidelines and restriction policies: a review, Formulary, 33(9), 882-895, 1998.
139. Solomkin, J.S., Bjornson, H.S., Cainzos, M., Dellinger, E.P., Dominioni, L., Eidus, R., Faist, E., Leaper, D., Lee, J.T., Lipsett, P.A., Napolitano, L.,

- Nelson, C.L., Sawyer, R.G., Weigelt, J., Wilson, S.E., A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients, *Am J Surg*, 187(1), 134-145, 2004.
140. Begg, E.J., Barclay, M.L., Kirkpatrick, C.J.M., The therapeutic monitoring of antimicrobial agents, *J Clin Pharmacol*, 47, 23-30, 1999.
 141. Wilhelm, M.P., Estes, L., Vancomycin, *Mayo Clin Proc*, 74(9), 928-935, 1999.
 142. Carbone, E., Nacinovich, F., Stamboulia, D., New therapeutic strategies with teicoplanin, *Medicina (B Aires)*, 62 (suppl 2), 25-29, 2002.
 143. Darley, E.S.R., MacGowan, A.P., The use and therapeutic drug monitoring of teicoplanin in the U.K., *Clin Microbiol Infect*, 10, 62-69, 2004.
 144. Wilson, A.P.R., Use of Teicoplanin in community medicine, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13 (9), 701-710, 1994.
 145. Çetinkaya, Y., Ünal, S., Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol, *Flora*, 1(Ek 3), 1996.
 146. Murphy, S., Pinney, R.J., Teicoplanin or vancomycin in the treatment of gram-positive infections?, *J Clin Pharm Ther*, 20(1), 5-11, 1995.
 147. Rodriguez-Bano, J., Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections, *Clin Microbiol Infect*, 8, 275-281, 2002.
 148. Erjavec, Z., de Vries-Hospers, H.G., Laseur, M., Halie, R.M., Daenen, S., A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy, *J Antimicrob Chemother*, 45, 843-849, 2000.
 149. de Lalla, F., Tramarin, A., A risk-benefit assessment of teicoplanin in the treatment of infections, *Drug Saf*, 13(5), 317-328, 1995.
 150. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., Gentile, G., D'antonio, D., Nosari, A.M., Buelli, M., Carotenuto, M., Fasola, G., Jacopino, P., Montillo, M., Barbabietola, G., Girmenia, C., Favero, M.D., Effects of Teicoplanin and those of Vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile,

- neutropenic patients with hematologic malignancies, *Antimicrob Agents Chemother*, 38(9), 2041-2046, 1994.
151. Rubinstein, E., Cost implications of home care on serious infections, *Hosp Formul*, 26, 46-50, 1993.
 152. Pham Dang, C., Gouin, F., Touchais, S., Richard, C., Potel, G., The comparative costs of vancomycin treatment versus teicoplanin in osteoarticular infection caused by methicillin-resistant staphylococci, *Pathol Biol*, 49(7), 587-96, 2001.
 153. Şeref, B., “Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Birim Maliyetlerin Hesaplanması”, *Halk Sağlığı Kurumu Derneği, Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı*, Ankara, s. 1, 1995.
 154. Wood, M.J., The comparative efficacy and safety of Teicoplanin and Vancomycin, *J Antimicrob Chemother*, 37 , 209-222, 1996.
 155. Sacristan, J.A., Soto, J., Galende, I., Evaluation of pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist, *Ann Pharmacother*, 27, 1126-1133, 1993.
 156. Haas, M., Hall J., The economic evaluation of health care, *Health Inf Manag*, 28(4), 169-172, 1998.
 157. Freund, D.A., Dittus R.S., Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy, *Pharmacoeconomics*, 1(1), 20-31, 1992.
 158. Ahuja, J., Gupta, M., Gupta, A.K., Kohli, K., *Pharmacoeconomics*, *Natl Med J India*, 17(2), 80-83, 2004.
 159. Vazquez, L., Encinas, M.P., Morin, L.S., Vilches, P., Gutierrez, N., Garcia-Sanz, R., Caballero, D., Hurle, A.D., Miguel, J.F., Randomised prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second line empiric therapy for infection in neutropenic patients, *Haematologica*, 84, 231-236, 1999.
 160. Menichetti, F., The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia, *J Chemother*, 12 (Ek 5), 34-39, 2000.

161. Sule, N.S., Nerurkar, R.P., Kamath, S.A., *Pharmacoeconomics*, J Assoc Physicians India, 50, 1057-1062, 2002.
162. Codina, C., Miro, J.M., Tuset, M., Claramonte, J., Gomar, C., Gotsens, R., Gomez, B., Suarez, S., Abellana, R., Ascaso, C., Cartana, R., Rodriguez, E., Asenjo, M., Carne, X., Trilla, A., Marco, F., Gomez, J., Brunet, M., Pomar, J.L., Gatell, J.M., Ribas, J., Vancomycin and teicoplanin use as antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: pharmacoeconomic study, *Med Clin (Barc)*, 114 (Suppl 3), 54-61, 2000.
163. Crane, V.S., Garabedian-Ruffalo, S.M., Current treatment of gram-positive infections: focus on efficacy, safety, and cost minimalization analysis of teicoplanin, *Hosp Formul*, 27(12), 1199-1200, 1992.
164. Oostenbrink, J.B. Buijs-Van der Woude, T., van Agthoven, M., Koopmanschap, M.A., Rutten, F.F.H., Unit costs of inpatient hospital days, *Pharmacoeconomics*, 21(4), 263-271, 2003.
165. Nathwani, D., Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter?, *J Antimicrob Chemother*, 51 (Suppl. S2), 37-44, 2003.
166. Bucaneve, G., Menichetti, F., Favero, A.D., Cost analysis of 2 empiric antibacterial regimens containing glycopeptides for the treatment of febrile neutropenia in patients with acute leukaemia, *Pharmacoeconomics*, 15(1), 85-95, 1999.
167. Abad, F., Calbo, F., Zapater, P., Rodriguez-Vilanova, F., Garcia-Perez, L.E., Sacristan, J. A., Comparative pharmacoeconomic study of vancomycin and teicoplanin in intensive care patients, *Int J Antimicrob Agents*, 15, 65-71, 2003.
168. Davey, P.G., South, R., Malek, M., Impact of glycopeptide therapy after hospital discharge on inpatient costs: a comparison of teicoplanin and vancomycin, *J Antimicrob Chemother*, 37, 623-633, 1996.
169. Schaison, G.S., Cost effectiveness of teicoplanin and ceftriaxone: a once-daily antibiotic regimen, *Hosp Formul*, 28, 20-22, 1993.

170. Nathwani, D., Barlow, G.D., Ajdukiewicz, K., Gray, K., Morrison, J., Clift, B., France, A.J., Davey, P., Cost- minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy, *J Antimicrob Chemother*, 51, 391-396, 2003.



EK 1: Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Hacettepe 06100, ANKARA

TIBBİ, CERRAHİ ve İLAÇ ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.HAC.0.01.00.05/124

03.02.2005

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27.01.2005
 Toplantı No : 2005/1
 Proje No : LUT 04/54
 Karar No : LUT 04/54 – 11

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Selen Yeğenoğlu'nun araştırma yürütücüsü olduğu, Ecz. Aylin Acar'ın lisansüstü uzmanlık tezi olan LUT 04/54 kayıt numaralı ve "Vankomisin ile Teikoplanin'in Maliyet-Etkililikleri Açısından Karşılaştırılması" konulu proje önerisi kurulumuzda değerlendirilmiş, tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

1. Prof.Dr. E. Rüştü Onur (Başkan)
2. Prof.Dr. Sema Özer (Üye)
3. Prof.Dr. M. Emin Şenocak (Üye)
4. Prof.Dr. Meral Kanbak (Üye)
5. Prof.Dr. Türkan Eldem (Üye)
6. Prof.Dr. Gökhan Gedikoğlu (Üye)
7. Prof.Dr. Erdem Aydın (Üye)
8. Prof.Dr. Ediz Demirpençe (Üye)
9. Doç.Dr. Alev Türker (Üye) KATILMADI
10. Yrd.Doç.Dr. Ümit Yaşar (Üye)
11. Avukat Serpil Besni (Üye)

EK 2: Hasta Kayıt Formu**VANKOMİSİN İLE TEİKOPLANİN'İN
MALİYET-ETKİLİLİKLERİ AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI****HASTA KAYIT FORMU**

Hasta No:

Hastanın Adı Soyadı:

Hastanın Dosya Numarası:

HASTAYLA İLGİLİ DEMOGRAFİK BİLGİLER

Hastanın Yaşı:..... Cinsiyeti: ☐ Erkek ☐ Kadın
 Boy:..... cm. Kilo:..... kg.
 Medeni hali: ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış ☐ Dul
 Mesleği: ☐ İşçi ☐ Memur ☐ Emekli ☐ Serbest ☐ Öğrenci ☐ İşsiz / ev hanımı
☐ Diğer.....
 Sağlık Güvencesi: ☐ Emekli Sandığı ☐ Bağ-Kur ☐ SSK ☐ Yeşil Kart ☐ Özel sigorta
☐ Yok
 Eğitim Durumu: ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Lisansüstü ☐ Yok
 Alışkanlıkları: ☐ Sigara ☐ Alkol ☐ Diğer
 Alerji öyküsü: ☐ Yok ☐ Var

HASTANEDE KALIŞ SÜRESİYLE İLGİLİ BİLGİLER

Hastaneye Yatış Tarihi:
 Hastaneden Ayrılış Tarihi:
 Yoğun Bakım Ünitesinde Yattığı Gün Sayısı:
 Klinikte Yattığı Gün Sayısı:
 Hastanede Yattığı Gün Toplam Sayısı:

ALTTA YATAN HASTALIK BİLGİLERİ

-
-
-
-

GLİKOPEPTİD BAŞLANMASINA NASIL KARAR VERİLDİĞİ

- ☐ Fizik muayene (ateş v.s.) neticesinde empirik tedavi olarak glikopeptit başlanmıştır.
- ☐ Çeşitli laboratuvar testleri (kültür ve/veya antibiyotik duyarlılık testi) uygulanması sonucu glikopeptid başlanmıştır.
- Kültür sonucu: üremiş.

KÜLTÜR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TEST SONUÇLARI			
Lokal örnek	☐ Alındı	☐ Alınmadı	Kan Örneği ☐ Alındı ☐ Alınmadı

SEÇİLEN (İLK) İLAÇ TEDAVİSİ					
Seçilen ilaç (etkin madde)	Ticari Adı	Yükleme Dozu	Dozu	Başlangıç tarihi	Bitiş Tarihi
☐ Teikoplanin				/...../.....	/...../.....
☐ Vankomisin				/...../.....	/...../.....
Toplam Doz Sayısı					

SEÇİLEN İLK İLAÇ İLE TEDAVİDE BAŞARISIZLIK NEDENİYLE UYGULANMAYA BAŞLAYAN İKİNCİ İLAÇ TEDAVİSİ					
Seçilen ilaç (etkin madde)	Ticari Adı	Yükleme Dozu	Dozu	Başlangıç tarihi	Bitiş Tarihi
☐ Teikoplanin				/...../.....	/...../.....
☐ Vankomisin				/...../.....	/...../.....
☐ Diğer					
Toplam Doz Sayısı					

HASTANIN GLİKOPEPTİD DIŞINDA KULLANMAKTA OLDUĞU DİĞER İLAÇLAR			
İlacın Ticari Adı	Endikasyonu	Dozu	Başlangıç Tarihi
			/...../.....
			/...../.....
			/...../.....
			/...../.....
			/...../.....
			/...../.....

Teikoplanin veya Vankomisin kullanımına bağlı olarak yan etki görüldü mü?

☐ Hayır ☐ Evet

SEÇİLEN İLK İLACA BAĞLI YAN ETKİLERİN TEDAVİSİ AMACIYLA; İLK İLACA EK OLARAK UYGULANMAYA BAŞLANAN İLAÇ(LAR)					
Seçilen ilaç (etkin madde)	Ticari Adı	Yükleme Dozu	Dozu	Başlangıç tarihi	Bitiş Tarihi
☐ Avil				/...../.....	/...../.....
.....				/...../.....	/...../.....
.....				/...../.....	/...../.....
.....				/...../.....	/...../.....
Toplam Doz Sayısı					

HASTAYA HASTANEDE YATTIĞI SÜRE İÇERİSİNDE UYGULANAN CERRAHİ GİRİŞİM VE LABORATUVAR TETKİKLERİ		
Cerrahi Girişim/Laboratuvar Tetkiki	Cerrahi Girişimin/Tetkikin Uygulanma Nedeni	Cerrahi Girişimin/Tetkikin Uygulanma Tarihi

SON DEĞERLENDİRME	
☐ HASTA ÇALIŞMAYI TAMAMLADI ☐ Klinik iyileşme görüldü. ☐ Mikrobiyolojik iyileşme görüldü. ☐ Mikrobiyolojik iyileşme görülmedi.	☐ HASTA ÇALIŞMAYI TAMAMLAMADI ☐ Tedaviye yanıtı yetersiz. ☐ Yan etki nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. ☐ Diğer

EK 3: Özet Form

Hasta No:

Hastanın Adı-Soyadı:

Hastanın Dosya Numarası:

Glikopeptid Kullanırken Hastanede Kalış Süresiyle İlgili Maliyetler

Odanın Türü	Odanın Birim Fiyatı	Odada Kaldığı Gün Sayısı	Odanın Toplam Maliyeti
Steril oda			
Yoğun bakım ünitesi			
1. sınıf tek yataklı+banyolu oda			
1. sınıf iki yataklı veya banyolu			
2. sınıf iki yataklı oda			
3. sınıf üç yataklı oda			
4. sınıf genel hasta odası			
Toplam Maliyet			

Seçilen (İlk) İlaç Tedavisiyle İlgili Maliyetler

İlacın Ticari Adı	Flakon Birim Fiyatı	Flakon Sayısı	İlacın Toplam Edinme Maliyeti
Vankomisin HCl 500 mg iv			
Vancorin 500 mg iv flakon			
Targocid 400 mg iv-im flakon			
Çözücünün Cinsi	Çözücü Birim Fiyatı	Çözücü Miktarı	Toplam Çözücü Maliyeti
Vankomisin Kan Düzeyi İzleme	İzleme Birim Fiyatı	İzleme Sayısı	Toplam İzleme Maliyeti
Toplam Maliyet			

İlk İlaçla Tedavide Başarısızlık Sonucu Başlanan İkinci İlaçla İlgili Maliyetler

İlacın Ticari Adı	Flakon Birim Fiyatı	Flakon Sayısı	İlacın Toplam Edinme Maliyeti
Vankomisin HCl 500 mg iv			
Vancorin 500 mg iv flakon			
Targocid 400 mg iv-im flakon			
Çözücünün Cinsi	Çözücü Birim Fiyatı	Çözücü Miktarı	Toplam Çözücü Maliyeti
Vankomisin Kan Düzeyi İzleme	İzleme Birim Fiyatı	İzleme Sayısı	Toplam İzleme Maliyeti
Toplam Maliyet			

Advers Etkilere Bağlı Direkt Maliyetler

İlacın Ticari Adı	Ampül Birim Fiyatı	Ampül Sayısı	İlacın Toplam Edinme Maliyeti
Avil ampül			
Toplam Maliyet			

Glikopeptid Tedavisinin Hastane Yöneticisi Perspektifinden Toplam Maliyeti

Hastanede Kalış Maliyeti	
İlk İlaç Uygulama Maliyeti	
İkinci İlaç Uygulama Maliyeti	
Üçüncü İlaç Uygulama Maliyeti	
Advers Olay Tedavi Maliyeti	
Genel Toplam	

ETKİLİLİK (SON DEĞERLENDİRME):

Ek 4: Aylin ACAR ÖZGEÇMİŞ

3 Nisan 1980 Ankara doğumluyum. 1991 yılında Ankara Emniyetçiler İlkokulu'ndan, 1994 tarihinde o zamanki adıyla Ankara Bahçelievler Ortaokulu'ndan, 1998 yılında Ankara Ayrancı Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nden ve 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. Aralık 2003'ten beri Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

STAJLAR

- 07.2001 – 08.2001 Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş. (İstanbul)
- 06.2000 – 08.2000 Bahçelievler Eczanesi (Ankara)

SOSYAL FAALİYETLER VE ÖDÜLLER

- 2005- Ankara Eczacı Odası Eğitim Komisyonu Üyeliği
- 2005- Türk Eczacıları Birliği Eczane Teknisyeni Eğitimi Projesi, Halkla İlişkiler Modülü Koordinatörlüğü
- 2005- Türk Eczacıları Birliği Eczane Teknisyeni Eğitimi Projesi, Halkla İlişkiler Modülü, Etkin İletişim Eğiticisi
- 2003- Ankara Eczacı Odası Dış İlişkiler Komisyonu Üyeliği
- 2003 Ankara Eczacı Odası Gençlik Komisyonu Kurucu & Koordinatör
- 2001-2002 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 4. Sınıf Öğrenci Temsilciliği
- 2000-2001 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 3. Sınıf Öğrenci Temsilciliği
- 2000-2001 Hacettepe Üniversitesi Öğrenci Temsilciler Konseyi Üyeliği
- 2001 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Hasta Bilgilendirme Yarışması Birincilik Ödülü

İLETİŞİM

e-mail: ecz_aylin@yahoo.com