

PNÖMOKOK ENFEKSİYONLARININ HASTALIK YÜKÜ VE AŞI MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMASI

Mustafa ERTEK¹, Mustafa BAKIR², Levent AKIN³, Ayşegül GÖZALAN¹, Mehmet Ali TORUNOĞLU⁴, Ercan BAL⁴, Yavuz ODABAŞ⁴, Berrak BORA BAŞARA⁵, Selin NAR ÖTGÜN¹, Saime ŞAHİNÖZ⁶, Sema ÖZBAŞ⁷

1. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 2. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 3. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, 4. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 5. Türkiye Sağlık Kurumu, 6. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 7. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü

I. GİRİŞ ve TARİHÇE

Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu pnömokokal hastalıklar tüm dünyada hemen her yaş için önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bugün birçok ülkede, pnömokokal hastalıkların tanısı zor olduğu için sendromik tanı tercih edilmektedir.

Tüm dünyada yılda yaklaşık 1.6 milyon kişinin pnömokokal hastalık nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin 0.7-1 milyonunu, çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerdeki beş yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise hastalık yükünün büyük bölümünü iki yaş altı çocuklar ve yaşlılar içermektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de erişkinlerde, *S. pneumoniae* toplumda edinilmiş bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir ve yıllık invaziv pnömokokal hastalık insidansı 10-100/100.000 arasında değişmektedir (WHO Position Paper: 2007).

Alt solunum yolu enfeksiyonları Türkiye'de tüm yaş gruplarında ölüme neden olan ilk 20 hastalık arasında, %4.2 ile beşinci sırada iken bu değer 14 yaş altı ölümler arasında %14.0'a yükselmektedir (Türkiye Hastalık Yükü Çalışması 2004). Bu çalışma dışında nazofarengeal taşıyıcılık ve invaziv pnömokokal hastalıklar konusunda ülkemizde yapılmış olan çalışmalar; yaş grubu, çalışma tasarımı, örnek sayısı ve serotip dağılımı açısından farklılıklar göstermektedir.

Antibiyotik kullanım sıklığına bağlı olarak giderek artan *S. pneumoniae*'nin antibiyotik direnci pnömokokal hastalıkların kontrolünde aşılarla olan ihtiyacı ön plana çıkarmaktadır (Reinert RR: 2004). Küçük çocuklarda görülen pnömokokal hastalık yükü ve aşının bu yaş grubundaki etkililiği dikkate alındığında; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), aşının, özellikle beş yaş altı ölümlerin 1000 canlı doğumda 50'nin üzerinde olduğu veya yılda 50.000'in üzerinde çocuk ölümünün görül-

düğü ülkelerde ulusal aşılama programına alınmasını önermektedir (WHO Position Paper: 2007).

Yedi bileşenli konjuge aşı ilk kez 2000 yılında ruhsat almış olup öncelikle ABD'nin, 2005 yılından itibaren ise Avrupa ülkelerinin ulusal aşı takvimlerine girmiştir. Bu aşı halen 70'den fazla ülkede ruhsatlı olup bunların 24'ünden fazlasında ulusal aşı programındadır. Bununla birlikte; aşı yalnızca formülasyonunda bulunan serotiplere karşı koruyuculuk sağladığı için en sık hangi serotiplerin hastalığa sebep olduğunun bilinmesi önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir aşının ulusal aşı programına girmesi için önerilen koşullar arasında; mevcut hastalık yükünün saptanarak ülke program öncelikleri arasına alınıp alınmayacağına saptanması yer almaktadır (WHO: 2005).

1993 yılında ortaya atılan hastalık yükü kavramı ve bu kavramın ölçütü olarak önerilen DALY (Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı) sağlık planlamacılarına, toplumsal sağlık gereksinimlerini daha geniş anlamda saptamayı olası kılan yeni bir yaklaşım sunmaktadır ve DSÖ tarafından küresel sağlık planlamasını gerçekleştirebilmek amacıyla kullanılmaktadır. DALY kavramı çeşitli hastalıklar ve yaralanmaların neden olduğu erken ölümler ile ölümlerle sonuçlanmayan ancak uzun süreli engellilik ve işlev kaybına neden olan hastalık durumlarının yol açtığı hastalık yükünün tek bir ölçüt ile değerlendirilebilmesini amaçlamaktadır. Hastalık yükü çalışmaları ile;

- Toplumların sağlık durumlarının belirlemek ve geliştirmek,
- Sağlık hizmeti sunumundaki eşitsizliklerin ortadan kaldırılması ve kaynakların toplumun ihtiyaçlarına göre önceliklendirilmesi için gerekli verileri doğru olarak elde etmek,
- Sağlık planlayıcılarının toplumun ihtiyaçlarını saptarken sadece mortalite verilerini değil morbiditelerinin de göz önünde bulundurmasını sağlamak amaçlanmaktadır.

İletişim: Doç. Dr. Ayşegül GÖZALAN
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı
Epidemiyoloji Ünitesi
TEL: 0312 458 21 67
E -posta: agozalan@yahoo.com

II. MEVCUT DURUM

Ülkemizde pnömokok enfeksiyonları için sağlık ölçütlerini saptamaya yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada; bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan ulusal veya bölgesel ölçekli çalışmalar ile rutin bilgi toplayan kurumların verilerinden yararlanarak hastalık yükü tahminleri yapılmaya çalışılmıştır. Bu süreçte ulaşılabilen ve göz önüne alınmasına karar verilen kaynaklar ve bu kaynaklara ait açıklayıcı bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

1. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması
2. Sözel Otopsi Araştırması
3. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Hastane Kayıtları (Temel Sağlık İstatistikleri Modülü =TSİM)
4. 10 İlde Yapılan Hastane Araştırması
5. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Kayıtları
6. İstanbul'da 11 Hastanede 2005 Yılında 5 Yaş Altı Sepsis, Menenjit ve Pnömoni Tanılarıyla Yatan Vakaların İnceleme Çalışması
7. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı Kayıtları
8. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü IMS (Information Medical Statistics) Verileri

1- Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması

Türkiye'de mortalite, morbidite, sakatlık nedenleri ve boyutları hakkındaki tam ve kapsamlı nüfus verilerinin eksik olması nedeniyle; hastalık ve yaralanmalarının ölümcül veya ölümcül olmayan etkilerini ve önemli risk faktörlerini dikkate alan hastalık yükünün kapsamlı bir değerlendirmesini yapmaya büyük ihtiyaç duyulmuştur. Yapılan bu çalışma ile ülkemizdeki hastalık yükünün hesaplanması, belirlenen sağlık müdahalelerinin maliyet-etkililiğinin saptanması ve bu doğrultuda mevcut kaynaklarla hastalık yükünü en aza indirebilecek alternatifli temel hizmet paketlerinin hazırlanması amaçlanmıştır.

Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması 2002-2004 tarihleri arasında yapılmıştır. Hastalık Yükü analizleri dünyada hastalık yükü hesaplamalarını geliştiren Prof. Dr. Alan Lopez tarafından gerçekleştirilmiştir. UHY-ME Çalışması ülkemizde ilk defa yapılmış olup bu kapsamda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hastalık Yükü Hesaplamaları için ülkedeki mevcut tüm veri kaynakları-

nın (ülkemizdeki basılmış ve/veya basılmamış tüm bilimsel çalışmalar; TÜİK, İçişleri Bakanlığı, Emniyet Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığının tüm ölüm ve hastalık istatistikleri) yanı sıra gerekli olan verileri sağlamak için Ulusal Hane Halkı Araştırması yapılmıştır. Ulusal Hane Halkı Araştırması örnekleme Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından belirlenen 12.000 hanede yapılmış olup Dünya Sağlık Araştırması anketi (World Health Questionnaire) kullanılmıştır. Ölüm nedenlerinin belirlenmesi için mevcut kayıt sistemi verileri kullanılmış (TÜİK, İçişleri Bakanlığı) ve 60.000 hanenin hedeflendiği ülke çapında bir Sözel Otopsi Araştırması yapılmıştır.

Bu çalışma ile Türkiye'de, kırsal/kent ve bölgeler bazında yaşa ve cinsiyete göre DALY hesaplanmıştır. Türkiye, kırsal/kent ve bölgeler bazında yaş ve cinsiyete göre ölüm nedenleri belirlenmiş ve yaşam tabloları oluşturulmuştur. Risk faktörü analizleri yapılarak belirlenen risk faktörlerinin önlenmesi ile kurtarılan hastalık yükü sayıları hesaplanmıştır. 2010, 2020 ve 2030 yılları için ölüm nedeni projeksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Hastalık yükü hesaplamalarının güvenilir olarak yapılabilmesi için ayrıntılı ölüm istatistiklerine, yerel insidans ve prevalans verilerine ihtiyaç vardır. Türkiye'de hem ölüm nedeni verileri hem de hastalıkların insidans ve prevalans verileri ile ilgili eksiklikler olması nedeniyle bu çalışmada, eldeki verilerin bazı bilgisayar programları (DISMOD ve CODMOD programları) kullanılarak iç tutarlılıklarına bakılmış ve DSÖ'nün Türkiye 2000 yılı tahminlerinden faydalanılmıştır (Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Hastalık Yükü Final Raporu: 2005).

Maliyet Etkililik Çalışması kapsamında maliyet analizlerinin yapılabilmesi için toplam 29 sağlık kurumunda (15 devlet hastanesi, iki üniversite hastanesi, iki SSK hastanesi, bir özel hastane, altı sağlık ocağı (iki il, iki ilçe ve iki köy tipi olmak üzere), bir AÇSAP merkezi, bir sıtma savaş dispanseri ve bir verem savaş dispanseri olmak üzere) gerekli veriler toplanmıştır. Maliyet etkililik analizleri çerçevesinde, şartnamede belirlenmiş olan hastalıkların hastane ve I. Basamak Sağlık Kurumlarında müdahale maliyetleri hesaplanmış ve maliyet etkililik analizleri yapılmıştır. Temel Hizmet Paketleri hazırlanmıştır (Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Hastalık Yükü Final Raporu: 2005).

Uygulanan metodoloji ile ilgili ayrıntılı bilgiler www.tusak.saglik.gov.tr adresi Araştırma Raporları bölümünde bulunmaktadır.



2- Sözel Otopsi Araştırması

Türkiye’de, ölüm verileri yalnızca TÜİK tarafından il ve ilçe merkezlerinde toplanmakta ve toplanan bu bilgilerde de önemli eksiklikler bulunmaktadır. Bu nedenle, UHY-ME çalışması kapsamında gerekli olan ölüm nedenlerinin tespit edilebilmesi için sözel otopsi araştırması yürütülmüştür. Ölüm nedenlerinin tüm ülke geneli için toplanmadığı veya eksikliklerin bulunduğu durumlarda, sözel otopsi yöntemi kullanılabilir.

Bu araştırma; UHY-ME Çalışması kapsamında yapılan Ulusal Hane Halkı Araştırmasının bir bileşenidir. Türkiye’yi temsil eden bir örneklem üzerinde Türkiye geneli için yaşa ve cinsiyete özel ölüm hızlarını ortaya çıkaran, sözel otopsi yöntemiyle ölüm nedenlerini saptayan kesitsel bir araştırmadır. Ayrıca bu araştırmada ölüm nedenlerine tanı konulmasında sözel otopsi yönteminin doğruluğunu belirleme amaçlı metodolojik tipte bir araştırma da gerçekleştirilmiştir. Örnekleme çıkan hanelerde (12.000 hane) ve bu hanelerin iki öncesi ve iki sonrası komşu hanelerde (48.000), son bir yıl içerisinde meydana gelen ölümler hakkında ölüm nedenlerinin tespit edilmesi amacıyla sözel otopsi anketi uygulanmıştır. Sözel Otopsi Araştırmasında kullanılan anket formu hazırlanırken DSÖ tarafından geliştirilen ve Dünya Sağlık Araştırmasında kullanılan mortalite modülü soruları, London School of Public Health and Hygiene School tarafından geliştirilen anket formu ve Ürdün’de kullanılan sözel otopsi anket formları değerlendirilmiştir. Özellikle bebek ve çocuk ölümlerinin nedenlerinin saptanmasında standardizasyonun sağlanması için olası tanı ve kuvvetle olası tanıda SEARCH kriterleri kullanılmıştır.

Sözel otopsi tanıların geçerliliği için referans tanı olarak hastanede meydana gelen ölümlerin hastane dosyalarından elde edilen ölüm nedenleri kullanılmıştır. Hastane kayıtlarından ölüm nedenleri değerlendirilirken, hekimin dosyaya sadece hastalığın tanısının (pnömoni veya menenjit gibi) yazması yeterli görülmemiş, hasta dosyalarındaki klinik ve laboratuvar bulguları ile hasta tanısının kesinleştirilmesi yoluna gidilmiştir (Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Sözel Otopsi Araştırması Ara Raporu: 2003).

Sözel Otopsi araştırmasının en büyük avantajı anketleri hekimlerin uygulamış olmasıdır. Bununla birlikte, sözel otopsi verilerinin dikkatli kullanılması gerekmektedir. Örneğin; ilgili literatürlerden edinilen bilgilere göre kızamık, maternal nedenler, neonatal tetanoz ve çoğu yaralanmalar gibi bazı nedenler için “yetişkin sözel otopsi araçları” ve “çocuk sözel

otopsi araçları”ndan elde edilen tahminlerin duyarlılık ve seçicilikleri yüksek iken, bazı özel durumlarda ve karmaşık hastalıklarda duyarlılık ve seçicilikler azalmaktadır. Hastalık yükü araştırmalarında hastalıklar üç grup altında incelenmektedir:

- I. grup; bulaşıcı hastalıklar, maternal ve perinatal nedenler ve beslenme yetersizliğine bağlı ortaya çıkan hastalıklar,
- II. grup; bulaşıcı olmayan hastalıklar,
- III. grup; istemli ve istemsiz yaralanmalar.

(Sağlık Bakanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Hastalık Yüğü Final Raporu: 2005)

3- Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün Hastane Kayıtları (TSİM)

Ülkemizde hastaneye yatan vakaların düzenli olarak bildirimleri yapılmaktadır. Bildirimlerde ICD 10 kodları kullanılmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda hastaneye yatan menenjit, sepsis ve pnömoni vakalarının 2006, 2007 ve 2008 yılının ilk üç aya ait verileri toplam vaka ve ölümlere göre dağılımları hazırlanmıştır. (Tablo 1-3)

Tablo 1. Türkiye genelinde yataklı tedavi kurumlarında menenjit tanısıyla yatırılan hastalara ait verilerin yıllara göre dağılımı*

	YILLAR		
	2006	2007	2008 (ilk üç ay)
Taburcu olan kişi sayısı	4.611	3.919	725
Ölen kişi sayısı	151	110	30
Toplam vaka sayısı	4.762	4.029	755
Toplam yatılan gün sayısı	45.750	40.762	8.217
Ortalama kalış gün sayısı	9.6	10.1	10.9

Kaynak: Temel Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM)

*Resmi ve özel tüm hastanelerde, tüm yaş gruplarında, ICD10 kodlarına göre tüm menenjit vakaları dahildir.

Tablo 2. Türkiye genelinde yataklı tedavi kurumlarında sepsis tanısıyla yatırılan hastalara ait verilerin yıllara göre dağılımı*

	YILLAR		
	2006	2007	2008 (ilk üç ay)
Taburcu olan kişi sayısı	8.265	10.362	2.472
Ölen kişi sayısı	836	928	256
Toplam vaka sayısı	9.101	11.290	2.728
Toplam yatılan gün sayısı	57.362	89.900	16.365
Ortalama kalış gün sayısı	6.3	8.0	6.0

Kaynak: Temel Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM)

*Resmi ve özel tüm hastanelerde, tüm yaş gruplarında, ICD10 kodlarına göre tüm sepsis vakaları dahildir.

Tablo 3. Türkiye genelinde yataklı tedavikurumlarında pnömoni tanısıyla yatırılan hastalara ait verilerin yıllara göre dağılımı*

	YILLAR		
	2006	2007	2008 (ilk üç ay)
Taburcu olan kişi sayısı	119.124	120.397	41.263
Ölen kişi sayısı	1.880	2.170	644
Toplam vaka sayısı	121.004	122.567	41.907
Toplam yatırılan gün sayısı	742.191	746.923	253.800
Ortalama kalış gün sayısı	6.1	6.1	6.1

Kaynak: Temel Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM)

*Resmi ve özel tüm hastanelerde, tüm yaş gruplarında, ICD10 kodlarına göre tüm pnömoni vakaları dahildir.

4- On İlde Yapılan Hastane Araştırması

Çalışma kapsamına alınan hastanelere 01 Ocak -31 Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran veya yatan; menenjit, sepsis, pnömoni ve akut orta kulak iltihabı vakalarının bildirim istenmiştir. Yapılan bildirimlerde pnömokok izole edilip edilmediği değerlendirilmemiş, sadece kayıt sistemine göre adı geçen klinik durumların sayısal dağılımları kullanılarak hastalık yükü saptanmaya çalışılmıştır.

Pnömonokokal Hastalık Yükü Araştırması Komisyonu tarafından çalışmanın gerçekleştirileceği iller belirlenirken; ülkenin farklı bölgelerinden olması, sağlık hizmetlerinden yararlanma düzeylerinin farklılığı, sosyal güvence dağılımları, iletişim kolaylığı gibi bazı kriterler dikkate alınmıştır.

Veri toplanan toplam kurum sayısı 36'dır. Bilgiler ICD 10 kodlamasına göre hastane otomasyon sistemlerinden toplanmıştır. Çalışmada söz konusu illerde 01 Ocak -31 Aralık 2007 tarihleri arasında hastanelere yatışı yapılan 2-59 aylık çocukların sayısı 68.612'dir. Bu çocuklardan 6.330'u pnömoni, 196'sı sepsis ve 1.499'u menenjit tanısı ile yatırılmış olup vaka ölüm hızları söz konusu hastalıklar için sırasıyla %1.19, %5.10 ve %11.61 olarak hesaplanmıştır.

Genel olarak dünyada yapılan araştırma sonuçlarında ortaya çıkan bilgilere göre pnömokokal menenjitlerde vaka ölüm hızı %10-20 arasındadır (Bingen E: 2008, Neuman HB ve ark.: 2001) Etkene özel olarak yapılmayan hastane bildirimlerinde bu hız %5.1 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca 01 Ocak -31 Aralık 2007 tarihleri arasında söz konusu hastanelerin çocuk hastalıkları poliklini-

ğine başvuran 2-59 aylık çocukların sayısı 1.020.188 olup bu çocuklardan 33.105 (%3.24)'i akut orta kulak iltihabı tanısı almıştır. Aynı tarihler arasında kulak burun boğaz (KBB) polikliniğine başvuruda bulunan 2-59 aylık çocuk sayısı ise 50.397 olup, 4.005 (%7.95) 'ine akut orta kulak iltihabı tanısı konulmuştur.

Çocuk hastalıkları polikliniğine başvuranlar arasında akut orta kulak iltihabı tanısı alanlar tüm başvuruların %3.24'ü olarak hesaplanmıştır. KBB polikliniğine başvuran çocuklarda ise akut orta kulak iltihabı tanısı alanlar tüm başvuruların %7.9'u olarak bulunmuştur. İllere göre KBB ve çocuk hastalıkları poliklinikleri arasında tanı koyma standartlarının veya mevcut semptomlara göre vakaların başvuru tercihlerinin farklı olabileceğini düşünülmüştür.

5- Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Kayıtları

Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından ülkemizde meydana gelen tüm bebek ölümlerini ve nedenlerini kayıt altına alarak, ölüm nedenlerine yönelik tedbirler almak ve programlar oluşturmak amacıyla 81 ilde bebek ölümleri ve nedenleri "Bebek Ölümü Bilgi Formu" ile toplanmaktadır. Bu formdan elde edilen verilerin dökümü Tablo 4'de yer almaktadır.

Tablo 4. "Bebek Ölüm Bilgi Formu"na göre bebek ölümleri ve dağılımları

Ölüm Nedeni	Sayı	Yüzde
Prematürite	4.964	31.1
Konjenital Anomali	2.752	17.3
Konjenital Kalp Hastalığı	1.461	9.2
Sepsis	1.282	8.0
Perinatal Asfiksi	929	5.8
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	651	4.1
Doğum Travması	251	1.6
İshal	126	0.8
Kaza	80	0.5
Malignite	72	0.5
Menenjit	50	0.3
İntraventriküler Hemoraji	30	0.2
Neonatal Tetanoz	20	0.1
Özel Durumlar	1.102	6.9
Diğer	1.405	8.8
Toplam	15.944	100.0



Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü verilerine göre; alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle olan ölümler beşinci sırada yer almaktadır. 2007 yılı için ülkemizde 1.337.000 bebek doğması beklenmekte, bebek ölüm hızı da 21.7 olarak projekte edilmektedir. Beklenen bebek ölümü sayısı 26.740'dır. Bu verilerden % 60 kadarı kayıtlara geçmiştir. Sepsis, menenjit ve ASYE ölümlerinin ne kadarının pnömokoksik olduğunun tahmin edilememesi sonucu verilerin maliyet analizinde kullanılmamasına komisyon tarafından karar verilmiştir.

6- İstanbul'da 10 Hastanede 2005 Yılında Beş Yaş Altı Sepsis, Menenjit ve Pnömoni Tanılarıyla Yatan Vakaları İnceleme Çalışması

Türkiye'de beş yaş altında sepsis, menenjit ve pnömoni sıklığı ve sağlık kurumuna maliyeti konusunda yeterli ve güvenilir veri elde etmek amacıyla İstanbul'da 10 büyük hastaneyi içeren kapsamlı bir araştırma yapılmıştır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nca yapılan bu çalışmada İstanbul nüfusunun yaklaşık %65'ine hizmet veren 10 büyük hastanenin 2005 yılına ait yatan hasta ve muhasebe kayıtları incelenmiştir (Tablo 5). Hastaların tanıları DSÖ'nün tanı kriterlerine göre hasta dosyalarından teyit edilmiş, elde edilen hastalık sıklıkları İstanbul iline, sonra da Türkiye'nin genel nüfusuna yansıtılmıştır. Matematik farmakoeconomic modellerde kullanılmak üzere morbidite verileri hazırlanmıştır.

Tablo 5. İstanbul'da 10 hastanede 2005 yılında beş yaş altı sepsis, menenjit ve pnömoni tanılarıyla yatarak tedavi edilen hasta sayıları

Hastane	Pnömoni	Sepsis	Menenjit
Vakıf Guraba Hastanesi	85	1	9
Zeynep Kamil Hastanesi	25	9	36
Kartal Devlet Hastanesi	186	5	26
Haseki Eğitim Hastanesi	192	11	22
Bakırköy Eğitim Hastanesi	115	5	60
Göztepe Eğitim Hastanesi	109	8	33
Haydarpaşa Numune Hastanesi	176	7	27
Şişli Etfal Hastanesi	201	13	41
Marmara Üniv. Hastanesi	30	3	5
Yakacık Devlet Hastanesi	115	-	-
TOPLAM	1338	75	256

7- Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı Kayıtları

Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı ile temasa geçilmiş olup, pnömokokal hastalıklara ilişkin vaka sayısı ve maliyet çalışma verileri istenilmiştir. Ancak söz konusu kurumun bu konudaki gerçek çalışmalarının 2007 Ekim ayından bu yana "Medulla" veri sistemi başlığı altında başlatıldığı ve halen çalışmanın bir yılını tamamlamadığı öğrenilmiş; bu nedenle bu verilerin kullanılmaması gerektiği düşünülmüştür.

8- İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü IMS Verileri

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde mevcut olan IMS verileri istenilmiş ancak bu verilerin ülkede bir yıl içerisinde kullanılmış olan antibiyotik birim ve birim maliyetlerini içerdiği ancak hastalık bazında bu verilerin bulunmadığı gözlenmiştir.

III.YEDİ BİLEŞENLİ KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI MALİYET - ETKİLİLİK DEĞERLENDİRMESİ:

1- Değerlendirmeye Alınan Kaynaklar:

Bu çalışmada; "Ulusal Hastalık Yüklü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması", "Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Hastane Kayıtları (TSİM)", "İstanbul'da 10 Hastanede 2005 Yılında Beş Yaş Altı Sepsis, Menenjit ve Pnömoni Tanılarıyla Yatan Vakaları İnceleme Çalışması" verileri kullanılmıştır.

İstanbul ilinde 10 hastanede yapılan çalışmadan elde edilen verilere göre ülke geneline yapılan projeksiyon sonucu Türkiye'de hastaneye yatan beş yaş altında 555 pnömokok menenjitli çocuk olduğu sonucuna varılmıştır (Türel Ö ve ark.: 2008). Bu çalışmada bulunan pnömokok menenjitli çocuk sayısı her 100.000 nüfusa karşılık 3-5 arasında bir değere karşılık gelmektedir. Bu oran Avrupa ülkelerinde bildirilen istatistiklerle benzerlik göstermektedir (McIntosh EDG. ve ark.: 2007).

Pnömomokokal septisemi vakaları için UHY-ME çalışması verileri kullanılmış olup beş yaş altı çocuklar için hastaneye yatan vaka sayısı 264'dür. Bu oran Avrupa ülkeleri ile benzerlik göstermekte olup her 100.000 beş yaş altı çocukta 7.5-22.5 olarak hesaplanmıştır. Pnömomokokal pnömoni vakaları için, pediatrik pnömoni vakalarının %25'inin hastaneye yatırıldığı varsayılarak

beş yaş altı vaka sayısı 7.500 olarak tahmin edilmiştir. İstanbul ilinde 10 hastanede yapılan çalışma sonuçlarına göre radyolojik olarak konfirme edilmiş 30.000 pnömoni vakasına denk gelen vaka sayısı 7.500'dür. İnsidans ise her 100.000 beş yaş altı çocukta 43-557 olarak hesaplanmıştır.

Akut orta kulak iltihabı vaka sayısı; beş yaş altı çocuk grubunda her üç çocuktan birinin akut orta kulak iltihabı olacağı varsayılarak 1.6 milyon olarak hesaplanmış ve analize dahil edilmiştir.

Tablo 6, modelde kullanılan dört pediatrik hastalığın insidans hızlarını göstermektedir. Yetişkinler için kullanılan epidemiyolojik veriler Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasından elde edilmiştir. Nüfus verileri Türkiye İstatistik Kurumu yayınlarından, yaşam tablosu değerleri Ulusal Hastalık Yükü Çalışması'dan elde edilmiştir.

Tablo 6. Beş yaş altı çocuklarda pnömokokal menenjit, septisemi, pnömoni ve akut orta kulak iltihabı insidans hızları (100.000 çocukta)

Üst yaş sınırı (ay)	Menenjit	Septisemi	Pnömoni	Akut Orta Kulak İltihabı *
2	43	7.5	343	330
6	54	15	557	330
12	50	22.5	457	330
18	50	22.5	264	330
24	50	22.5	264	330
30	25	12.5	43	330
42	25	12.5	43	330
48	25	12.5	43	330
54	25	12.5	43	330
60	25	12.5	43	330

*Tüm nedenler dahil

2. Zaman Çerçevesi:

Pediatrik pnömokok enfeksiyonlarının çoğu beş yaşına kadar olan dönemde görülmektedir. Bu model 10 yıllık bir perspektife sahiptir ve en az 10 yıl süreyle devam eden bir koruma öngörmektedir. Bu süre zarfında, etkililikte ilk beş yılda her yıl %1'lik, sonraki dönemde ise her yıl için %3'lük bir azalma öngörülmüştür. Modele göre erişkinler toplumsal bağışıklık vasıtasıyla korunmuşlardır (Whitney CG ve ark.: 2003; McIntosh EDG ve ark.: 2005).

3. Aşının Etkililiği:

Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının invazif

pnömokok hastalıkları üzerindeki etkililiği, geniş kapsamlı bir çalışmada %97.4 olarak belirlenmiştir (Black S ve ark.: 2000). Modelde bu oran kullanılmıştır. Pnömoni için, iki yaş altı çocuklarla ilgili ABD kaynaklı son ulusal etkililik verilerine göre %39 rakamı esas alınmıştır (at sınır %22, ortalama %39) (Grijalva CG ve ark.: 2007). Bu rakam, ilgili çalışmanın etkililik sonucunun %95 güven aralığına göre alt sınırını teşkil etmektedir. Aşının tüm sebeplere bağlı akut orta kulak iltihabı üzerindeki etkisi Finlandiya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak %6 şeklinde kullanılmıştır (Eskola J ve ark.; 2001).

4. Serotip Kapsamı:

0-2 yaş grubu için modelde kullanılan aşı serotipi kapsama oranı %63'tür (Yalçın I ve ark.: 2006). Son dönemde, yakın bir bölge ülkesi olan Suudi Arabistan'da aşının 0-2 yaş grubu çocuklarda potansiyel kapsama oranının %62 olduğu bildirilmiştir (Shibl AM: 2008).

5. Maliyetler

Tablo 7'de modelde kullanılan tedavi maliyetleri ve hastalıkların ortaya çıkardığı diğer maliyetleri sunulmaktadır.

6. Tedavi Maliyetleri:

Sosyal Güvenlik Kurumu'na fatura edilen maliyet rakamları Dr. Özden Türel'in 2005 yılında İstanbul'daki 10 hastanede yaptığı araştırma ile saptanmıştır. Bu hastanelerde yatan tüm beş yaş altı hastaların dosyalarının veya epikrizlerinin tek tek incelenmesi ile DSÖ kriterlerine göre tanıları belirlenmiş hastaların muhasebe kayıtlarından veya bilgisayar kayıtlarından fatura bilgilerine ulaşılmıştır. Bu faturalarda elde edilen ortalama maliyet verilerinin Sağlık Bakanlığı Pnömomokok Hastalık Yükü Araştırma Komisyonu tarafından matematik modelde kullanılmasına karar verilmiştir. 2005 yılı itibarıyla elde edilen maliyetler menenjit için 1.000 ABD Doları , septisemi için 500 ABD Doları ve pnömoni için 137 ABD Doları olarak saptanmıştır. Pnömoni tedavi maliyeti İstanbul'daki 10 hastanede yatan beş yaş altı çocuklar hastalar için 400 ABD Doları olarak hesaplanmış, UHY-ME çalışmasında ayaktan tedavi maliyeti 50 ABD Doları olarak belirlenmiş, matematik modelde yatan 7.500 hasta için (7.500 x 400) ve ayaktan tedavi görenler için (22.500 x 50) hesaplanan maliyetlerin 30.000 hasta için ortalaması 137 ABD Doları olarak hesaplanmıştır. Akut orta kulak iltihabı tedavi maliyeti olarak ise UHY-ME çalışması'nda belirlenen poliklinik maliyeti olan 30 ABD Doları alınmıştır.



Tablo 7. Tedavi maliyetlerinin özeti (ABD Doları)

Sağlık durumu	Pnömonok menenjit	Pnömonok septisemisi	Pnömonok pnömonisi	Akut orta kulak iltihabı*
Tedavi maliyetleri	1.000	500	137	30
Sakatlık olasılığı				
Sağlıklı	15.5%1	0	0	0
Beyin hasarı	9.7%2	0	0	0
Fokal nörolojik defisit	6%3	0	0	0
Kronikleşmiş nöbetler	7%3	0	0	0
Uzun dönem maliyet -Sakatlık başına				
Sağlıklı (Her bir sağlıklı çocuk için)	12.1204			
Beyin hasarı (Her bir beyin hasarlı çocuk için)	162.2584			
Fokal nörolojik defisit (Çocuk başına-10 yıl ve üzeri)		3.0164		
Kronikleşmiş nöbetler (Çocuk başına, 10 yıl ve üzeri)		9484		
Uzun dönemli maliyet-enfeksiyon başına	17.864	0	0	0
Toplam sağlık Harcaması	196.206	500	137	30
(Akut + uzun dönem, ABD Doları, vaka başına)				

*Tüm nedenler dahil

- 1.Baraff LJ ve ark.: 1993.
- 2.Bedford H ve ark.: 2002.
- 3.Pikis A ve ark.: 1996.
- 4.McIntosh ED: 2002; McIntosh EDG ve ark.: 2003.

7.Hastalığın Ortaya Çıkardığı Dolaylı Maliyetler:

Pediyatrik pnömonokokal menenjitin ortaya çıkardığı sekellerin maliyetlerinin tahmininde Türkiye’de kişi başına düşen milli gelirin İngiltere’nin yaklaşık %8-10’u olması nedeni ile bu maliyetlerin hesaplanmasında İngiltere maliyetlerinin on’da biri kullanılmıştır.

8. Aşı Maliyeti:

Aşı maliyeti doz başına 25 ABD Doları, uygulama maliyeti ise dört ABD Doları olarak analizlerde kullanılmıştır.

9. Aşılama Oranı:

Sağlık Bakanlığı verilerine göre; aşılama oranının en düşük olduğu bölgelerimizde 2008 yılı itibarıyla aşılama oranı % 86’dır. Modelde bu oran kullanılmıştır.

10. İndirgeme Oranı:

İndirgeme oranı (discounting rate) olarak % 3 analizlerde kullanılmıştır.

IV. SONUÇLAR

Farmakoeconomik analiz sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur. Bu modele göre ulusal aşı takviminde yedi bileşenli konjuge pnömonokok aşısının yer alması ile toplam 41.952 yaşam yılı kazanılmaktadır. Kazanılan yaşam yılı başına maliyet ise 2.694 ABD Doları olarak hesaplanmıştır. Duyarlılık analizi sonuçları değerlendirildiğinde ise sonuçlar üzerinde fazla bir etki tespit edilememiştir. Örneğin aşı kaplama oranı modelde öngörülen % 5 az veya % 5 fazla olması durumunda maliyet-etkinlik önemli bir değişiklik göstermemektedir (Tablo 9).

Genel olarak değerlendirildiğinde yedi bileşenli konjuge pnömonokok aşısının çocuklarda pnömonokok hastalıklarına bağlı 559 ölümü önlediği görülmektedir. Ayrıca aşılanmanın yarattığı toplumsal bağışıklama nedeni ile 328 erişkinin ölümü engellenmektedir. İngiltere’deki Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) bu tür müdahalelerin eşik değerini 60.000 ABD Doları olarak belirtmektedir.

Tablo 8. Toplumsal bağışıklama dahil maliyet etkililik analizi sonuçları (ABD Doları)

Hastalık	Aşılama yok	Aşılama var	Fark
Pnömonokok septisemisi (n)	2.333	1.426	-906
Pnömonokok menenjit (n)	552	345	-208
Pnömonokok pnömonisi (n)	29.901	21.563	-8338
Akut orta kulak iltihabı (n)	5.070.068	4.837.713	-232.355
Dört hastalığın maliyeti (milyon ABD Doları)	146.8	138.6	-8.2
Aşılama (milyon ABD Doları)	0.0	125.2	125.2
Uzun dönem maliyetler (milyon ABD Doları)	9.2	5.8	-3.6
Toplam maliyet (milyon ABD Doları)	156	270	114
Çocukta aşılama ile önlenen ölümler (n)			
(toplumsal bağışıklama hariç)	19232	1363.9	-559.4
Çocukta kaybedilen yaşam yılları	144.242	102.290	-41.952
Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD Doları)		2.694	

Türkiye için geliştirilen maliyet etkililik analizi, ulusal aşı takviminde konjuge pnömonokok aşısının dört doz olarak uygulanması durumunda çok iyi düzeyde maliyet etkili bir sağlık müdahalesi olarak ortaya koymaktadır (Kazanılan yaşam yılı başına maliyet = 2.694 ABD Doları). Bu rakam, DSÖ'nün maliyet etkililik sınırı için önerdiği kişi başına düşen yıllık mili gelir temelinde değerlendirildiğinde "çok maliyet etkin, uygulama hemen başlatılmalıdır" önerisi kapsamında değerlendirilmelidir.

Tablo 9. Serotip kaplama oranının farklı olması durumunda (+/- %5 değişiklik) duyarlılık analizi sonuçları

	Aşı kaplama oranında değişiklik (%)		
	-5	0	5
Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD Doları)	2.704	2.694	2.684

V.ALTERNATİF VERİLERLE MATEMATİK MODEL

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Hastane Kayıtları (TSİM) ICD-10 kodlama ve hastalık bildirim sistemi; hekimlerin beyanlarına dayalı olarak taburcu olmadan önce hastaların tanılarının bilgisayara girilmesiyle elde edilen istatistikleri içerir. Hastalık bildirimlerinin henüz istenilen düzeyde güvenli olmadığı konusunda gerek sağlık ça-

lışanları ve gerekse sağlık otoritelerinin hemfikir olduğu görülmektedir. Bununla birlikte veriler analiz edilmeye değer bulunmuş ve Tablo 10'daki epidemiyolojik veriler matematik modele girilmiş, modeldeki diğer parametreler değiştirilmeden analiz tekrarlanmıştır.

Alternatif model analiz sonuçları Tablo 11'de sunulmuştur. Bu modele göre yedi bileşenli konjuge pnömonokok aşılması ile pnömonoklara bağlı olarak gelişen toplam 906 sepsis, 1.509 menenjit, 19.215 pnömoni ve 232.355 akut orta kulak iltihabının önlenebileceği, 467 çocuk ve 328 erişkinin pnömonokok hastalığına bağlı ölümden korunabileceği görülmektedir. Kazanılan yaşam yılı başına maliyet = 2.105 ABD Doları olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10. S.B. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün hastane kayıt verileri

Hastalık	Vaka Sayısı*
Menenjit vaka sayısı (Tüm menenjit vakaları dahildir)	4.029
Menenjit ölüm sayısı (Tüm menenjit vakaları dahildir)	110
Sepsis vaka sayısı	11.290
Sepsis ölüm	928
Pnömoni vaka (Tüm pnömoni vakaları dahildir)	122.567
Pnömoni ölüm (Tüm pnömoni vakaları dahildir)	2.170

*TSİM verileri kullanılmıştır



Tablo 11. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün hastane kayıtları ile alternatif matematik farmakoekonomik analiz sonuçları

Parametre	Aşılama yok*	Aşılama var*	Fark
Pnömonokok septisemisi (n)	2.333	1.426	-906
Pnömonokok Menenjitisi (n)	4.010	2.502	-1.509
Pnömonokok pnömonisi (n)	122.148	102.934	-19.215
Akut orta kulak iltihabı (n)	5.070.068	4.837.713	-232.355
Dört hastalığın maliyeti (milyon ABD Doları)	402.0	353.8	-48.2
Aşılama (milyon ABD Doları, yakalama dozları dahil)	0.0	173.4	173.4
Uzun dönem maliyetler (milyon ABD Doları)	73.1	45.5	-27.6
Toplam Maliyet (milyon ABD Doları)	475.1	572.7	97.5
Çocukta aşılama ile önlenen ölümler (toplumsal bağışıklama hariç) (n)	2.476	2.009	-467
Çocukta kaybedilen yaşam yılları	185.698	150.693	-35005
Çocukların aşılınması durumunda önlenen erişkin ölümleri (n)		328	
Çocukların aşılınması durumunda erişkinlerde kazanılan yaşam yılları		3584	
Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD Doları, toplumsal bağışıklama hariç)		2786	
Kazanılan yaşam yılı başına maliyet (ABD Doları, toplumsal bağışıklama dahil)		2526	

*TSİM verileri kullanılmıştır.

Sonuç olarak kazanılan yaşam yılı başına maliyet elde edilen sonuçlara göre olumlu bulunmuştur. Böylece ulusal hastalık yükünde yer alan invaziv pnömonokok enfeksiyonlarının yanısıra pnömonokoka bağlı pnömoni ve akut orta kulak iltihabı gibi hastalıklarda da önemli

azalmalar olacağı görüşüne ulaşılmıştır. Toplam maliyetler açısından; yedi bileşenli konjuge pnömonokok aşılama çalışmalarının sürdürülmesi konusunda finansal kararlılık sağlanması ülkeye olumlu katkılar sağlayacaktır.

VI. KAYNAKLAR

- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-394.
- Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at 5 years. *BMJ* 2002; 323: 1-5.
- Bingen E. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:191-199.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 304-409.
- Grijalva CG et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179-86.

- McIntosh ED. Brain damage. The burden of incurred litigation costs due to pneumococcal meningitis in the UK 1980-1999. In: Abstracts of the 20th Annual meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases. Vilnius, Lithuania, 29-31 May 2002.
- McIntosh EDG, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK - how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005; 23: 1739-1745.
- McIntosh EDG, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2565-2572.
- McIntosh EDG, Fritzell B, Fletcher M. Burden of invasive pneumococcal disease in Europe 2005. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 644-656.
- Neuman HB, Wald ER (2001) Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr (Phila)* 40:595-600
- Píkis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, et al. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr* 1996; 35: 72-78.
- Reinert RR: Pneumococcal conjugate vaccines - a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294(5): 277-294.
- Sağlık Bakanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Hastalık Yükü Final Raporu, 2005.
- Sağlık Bakanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Maliyet Etkililik Final Raporu, 2005.
- Sağlık Bakanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Sözel Otopsi Araştırması Ara Raporu, 2003
- Shibl AM. Distribution of serotypes and antibiotic resistance of invasive pneumococcal disease isolates among children aged 5 years and under in Saudi Arabia (2000-2004). *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 876-879.
- Türel Ö, McIntosh D, Bakir M. Cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) including herd protection in Turkey. ISPOR 11th Annual European Congress to be held 8-11 November 2008 Athens, Greece.
- Türkiye Hastalık Yükü Çalışması 2004, Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701 HM Yayın No: SB-HM-2007/11.
- Ulusal Hane Halkı Araştırması 2003 Temel Bulgular, Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı Yayın No: 700 HM Yayın No: SB-HM-2007/10.
- Ulusal Hane Halkı Araştırması, 2003, Temel Bulgular SB, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701HM Yayın No: SB-HM-2007/11.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
- WHO Position Paper: Pneumococcal Conjugate Vaccine for Childhood Immunization
- Source: Weekly Epidemiological Record, March 23, 2007; 82(12): 93-104
- WHO, Vaccine Introduction Guidelines, WHO/IVB/05.18, Nov 2005, WHO, Geneva.
- Yalçın I, Gürlü N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 654-657.

