

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**HPV AŞISININ ULUSAL AŞI PROGRAMINA EKLENMESİ AÇISINDAN
MALİYET-ETKİLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇAĞRI EMİN ŞAHİN

DANIŞMAN:

PROF. DR. SELMA KARABEY

HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

İSTANBUL – 2021



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**HPV AŞISININ ULUSAL AŞI PROGRAMINA EKLENMESİ AÇISINDAN
MALİYET-ETKİLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇAĞRI EMİN ŞAHİN

DANIŞMAN:

PROF. DR. SELMA KARABEY

İKİNCİ DANIŞMAN:

DOÇ.DR. MELİH KAAAN SÖZMEN

HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

İSTANBUL – 2021

İTHAF

Halk Sağlığına gönül vermiş, ülkesini seven ve her gün ülkesi için mücadele eden her meslekten ferde ithaf olunmuştur.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda desteklerini gece gündüz esirgemeyen Prof. Dr. Selma KARABEY ve Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN Hocalarıma, tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Osman HAYRAN ve Prof. Dr. Nuray ÖZGÜLNAR Hocalarıma, yalnızca tez sürecimde değil tüm mesleki kariyerimde çalışmalarımda bana maddi ve manevi destek veren eşim Büşra Nebile ŞAHİN'e ve bu süreçte bana inanarak çalışmama destek olan başta Prof. Dr. Mustafa TAŞDEMİR olmak üzere diğer tüm hocalarıma, ayrıca Halk Sağlığı Düşünce ve İnovasyon (HADİ) topluluğu başta olmak üzere tüm dostlarıma;

Teşekkür ederim.



Kısaltmalar Dizini

ASM	Aile Sağlığı Merkezi
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CCRT	Eşzamanlı Kemoradyoterapi
CDC	Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DALY	Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılları
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTP	Difteri-Tetanoz-Boğmaca
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GBP	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
GLOBOCAN	Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı Küresel Kanseri Raporu
GSYİH	Gayri Safi Yurtiçi Hasıla
HPV	İnsan Papilloma Virüsü
HPV-DNA	Sıvı Bazlı Sitoloji Testi
ICER	Artırımlı Maliyet Etkililik Oranı
IHME	Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü
KETEM	Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
MEA	Maliyet Etkililik Analizi
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ
PAHO	Pan Amerikan Sağlık Örgütü
PRIME	Papillomavirus Modelleme ve Ekonomi için Hızlı Arayüz
QALY	Kaliteye Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları
RH	Radikal Histerektomi
SAGE	Aşı Stratejik Uzmanlar Grubu
SHM	Sağlıklı Hayat Merkezi
SİL	Skvamöz İntraepitelyal Lezyon
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TSM	Toplum Sağlığı Merkezi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VAERS	Aşı Sonrası İstenmeyen Etkilerin Raporlanması Sistemi

İÇİNDEKİLER

İthaf.....	II
Teşekkür.....	III
Kısaltmalar Dizini.....	IV
İçindekiler.....	V
Tablolar Dizini.....	VII
Şekiller Dizini.....	VIII
Özet.....	IX
Abstract.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.AŞILAR VE ETKİ MEKANİZMALARI.....	3
2.2. AŞI ENDÜSTRİSİ VE AŞILARIN ÜRETİM SÜRECİ	4
2.3.İNSAN PAPİLLOMAVİRUS VE KANSER İLİŞKİSİ.....	5
2.4.RAHİM AĞZI KANSERLERİ.....	7
2.5.HPV AŞILARI	10
2.6.SAĞLIK EKONOMİSİ ÇALIŞMALARI.....	13
2.7.QALY VE DALY	18
2.8.ARTIRIMLI MALİYET ETKİLİLİK ORANI.....	19
2.9.MODELLEME	20
2.10.İNDİRGENME ORANI (İSKONTO ORANI: DISCOUNT RATE)	23
2.11.DUYARLILIK ANALİZLERİ.....	25
2.12.EKONOMİK ARAŞTIRMALAR KONTROL LİSTESİ	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	30
3.2.ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU	30
3.3.ARAŞTIRMANIN MODELİ	30
3.4.ARAŞTIRMANIN TASARIMI	32
3.5.ARAŞTIRMANIN EVRENİ	33

3.6. VERİ TOPLAMA VE MALİYETLERİN HESAPLANMA YÖNTEMLERİ	33
3.7. DUYARLILIK ANALİZİ	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. KULLANILAN KAYNAKLARA İLİŞKİN BULGULAR.....	37
4.2. SENARYOLARIN BULGULARI	40
4.3. HESAPLANAN MALİYETLERE YÖNELİK BULGULAR	41
4.4. MALİYET-ETKİLİLİK ANALİZİNİN BULGULARI	43
4.5. DUYARLILIK ANALİZİ BULGULARI.....	46
4.6. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ VE SINIR DEĞER TESPİTİ.....	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
5.1. MODEL	53
5.2. SENARYOLAR VE ÇIKTILARI.....	53
5.3. DUYARLILIK ANALİZLERİ	60
5.4. DİĞER HUSUSLAR	62
5.5. KÜRESEL MARKET	62
5.6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI.....	63
5.7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	66

Tablolar Dizini

Tablo 1. Aşı Endüstrisinde Baskın Firmalar ve Pazar Payları, 2014.....	4
Tablo 2. FIGO ve TNM Sınıflandırmaları Karşılaştırmalı ve Açıklamalı Gösterim.....	7
Tablo 3. HPV Aşılarının Özellikleri.	10
Tablo 4. Farklı Müdahalelerin Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri	17
Tablo 5. Modelin Girdileri.	31
Tablo 6. PRIME Modelinde Tüm Senaryolarda Geçerli Olan Girdilerin Değeri.....	37
Tablo 7. Yaş Gruplarına Özgü Servikal Kansere İnsidansı, Mortalite Hızı ve Tüm Sebeplere Bağlı Mortalite Hızları.	39
Tablo 8. Senaryolara Göre Farklılaşan Girdilerin Değeri.....	40
Tablo 9. Aşı Lojistik Maliyetleri	41
Tablo 10. FIGO Sınıflandırmasına göre Servikal Kanser Sıklığı ve Tedavi Maliyeti....	42
Tablo 11. Yapılan İşlemler ve Yatış Süreleri.....	43
Tablo 12. SGK Bakış Açısıyla Maliyet-Etkililik Analizi Çıktıları.....	44
Tablo 13. Sosyal Bakış Açısıyla Maliyet-Etkililik Analizi Çıktıları	45
Tablo 14. Senaryo-1 için En iyi - En kötü Durum Senaryoları.	49
Tablo 15. Senaryo-2 için En iyi - En kötü Durum Senaryoları.	50
Tablo 16. Ülkelerin Kullandıkları İndirgenme Oranları ve Değişimleri	56
Tablo 17. Orjinal Çalışma ile Çıktıların Karşılaştırılması.	59

Şekiller Dizini

Şekil 1. Karar Ağacı Örneği.....	22
Şekil 2 . Basit Markov Modeli Örneği.....	23
Şekil 3. Tornado Diagramı Örneği.....	26
Şekil 4. Senaryo-1 için Tornado Diagramı.	47
Şekil 5. Senaryo-2 için Tornado Diagramı.	48



ÖZET

Şahin Ç E. HPV Aşısının Ulusal Aşı Programına Eklenmesi Açısından Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2021.

Bu çalışmanın amacı Türkiye’de Human Papilloma Virus aşılmasının Genişletilmiş Bağışıklama Programına dahil edilerek ulusal aşı programına eklenmesinin maliyet-etkililik analizinin yapılmasıdır. Araştırmada Microsoft Excel tabanlı geliştirilen PRIME modeli kullanılmıştır. 12 yaşına gelmiş kız çocuklarının iki valanlı veya dört valanlı ve dokuz valanlı aşılarla aşılama modellemesi ile iki ana senaryo (Senaryo-1 ve Senaryo-2) planlanmıştır. Senaryolar SGK ve toplumsal bakış açıları çerçevesinden ayrı ayrı ele alınmıştır. Her senaryonun da birim maliyete karşılık gelen sağlık çıktıları kurtarılan DALY cinsinden karşılaştırılmıştır.

Senaryo-1 için ICER 2.231 \$ bulunmuşken; senaryo-2 için 2.342 \$ tespit edilmiştir. DSÖ kriterlerine göre her iki müdahale de “çok maliyet-etkili” olarak nitelendirilebilmektedir. Senaryoların ICER’i 2.592 \$ olarak hesap edilmiştir. Duyarlılık analizinde ICER’i en çok etkileyen faktör indirgenme (iskonto) oranı olarak tespit edilmiştir. İkinci faktör olarak Aşı Etkinliği ve Alt tiplerin Servikal Kanseri Oranı, üçüncü olarak aşı fiyatı gösterilebilmektedir. SGK’ya yıllık maliyeti senaryo-1 için 15.667.533 \$, senaryo-2 için 23.583.760 \$ olacaktır. Senaryo-1 için 54 \$’a kadar olan aşı fiyatları için müdahale çok maliyet-etkilidir. 167 \$’ın üzerindeki fiyatlar ise maliyet-etkili bulunmamaktadır. Senaryo-2 için 78 \$’a kadar olan aşı fiyatları için müdahale çok maliyet-etkilidir. 242 \$’ın üzerindeki fiyatlar ise maliyet-etkili bulunmamaktadır.

Maliyet-etkililiğin en temel sebebi ölümlerin engellenmesi ile kazanılan yaşam yılıdır. DSÖ tarafından onaylanmış ve birçok ülkenin verileriyle çalışılmış bir model kullanıldığından ülkeler arası karşılaştırılabilir çıktılar oluşmuştur. Karar alınırken söz konusu insan sağlığının önemi ve müdahalenin bireye ve topluma faydalarından bağımsız hareket edilmemeli, bütüncül bakış sağlanarak müdahalelere karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: HPV aşıları, maliyet etkililik, rahim ağzı kanseri, genişletilmiş bağışıklama programı, PRIME

ABSTRACT

Şahin Ç E. Evaluation of Cost-Effectiveness of HPV Vaccine in terms of Inclusion of the National Vaccine Program. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Public Health. İstanbul. 2021.

The aim of this study is to evaluate cost effectiveness of HPV Vaccines in Turkey in terms of national vaccination program. Microsoft Excel-based PRIME model was used in the study. Two main scenarios (Scenario-1 and Scenario-2) were planned by modeling the vaccination of girls at the age of 12 with vaccines with two-valent or four-valent and nine-valent vaccines. The scenarios are dealt with separately within the framework of social security institution and social perspectives. Health outcomes corresponding to unit cost in each scenario were compared in terms of DALY saved. ICER for Scenario-1 is 2.231 \$, Scenario-2 is 2.342 \$. According to WHO criteria, both interventions can be described as “very cost-effective”. The ICER of the scenarios has been calculated as 2.592 \$. Discount rate is the most important factor affecting ICER in sensitivity analysis. Vaccine Efficiency and Cervical Cancer Rate of Subtypes can be shown as the second factor, and the vaccine price can be shown as the third factor. The annual cost to SSI will be 15,667,533 \$ for scenario-1 and 23,583,760 for scenario-2. For scenario-1, for vaccine prices up to \$ 54, the intervention is very cost-effective. Prices above \$ 167 are not cost-effective. For scenario 2, the intervention is very cost-effective for vaccine prices up to \$ 78. Prices above \$ 242 are not cost-effective. The main reason for cost-effectiveness is the life years gained by preventing deaths. Using a model approved by WHO and studied with the data of many countries, cross-country comparable outputs have been generated. While making decisions, the benefits of the intervention to the individual and society should not be acted upon. The interventions should be decided with a holistic view.

Keywords: HPV vaccines, cost-effectiveness, cervical cancer, extended programme of immunization, PRIME

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanları hastalıklardan korumaya yönelik akıllıca bir girişim olan aşılanmanın, salgın hastalıklarla boğuşan insanlık tarihine kıyasla çok kısa bir geçmişi vardır. Toplumsal olarak aşılanma müdahaleleri ancak 20. yüzyıl içerisinde uygulanmaya başlanmıştır. Buna rağmen dünya halklarının sağlığı üzerindeki etkisi çok büyüktür. Güvenli suya erişim dışında antibiyotiklerin icadı dahil hiçbir müdahale, ölümlerin azaltılmasında ve sağlıklı nüfusun artışında bu kadar etkili olmamıştır.¹

Günümüzde dünyada kısıtlı bölgeler dışında 14 ana hastalığa karşı eliminasyon çalışmaları yürütülmektedir. İlk aşının 1798 yılında Edward Jenner tarafından tanıtılmasının ardından çiçek hastalığı, difteri, tetanoz, sarı humma, boğmaca, *Haemophilus influenzae* Tip b hastalığı, çocuk felci, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, tifo, kuduz, rotavirüs ve hepatit B hastalıkları kontrol altındadır. Çiçek hastalığı eradike edilmiştir. Çocuk felci vakaları %99 oranında azalmıştır. Kızamık, kızamıkçık ve konjenital kızamıkçık sendromuna birden fazla kıtada neredeyse rastlanılmaz olmuştur. Diğer birçok hastalığa karşı aşılar büyük ilerleme kaydetmiştir.² Bu başarılarla giden yolda 1977 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından uygulamaya konan ve 1990 yılına kadar tüm çocuklara aşı sağlamayı hedefleyen “Genişletilmiş Bağışıklama Programı” (Expanded Programme on Immunization) incelemeye değer bulunmaktadır.

Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) kapsamında standardize bir aşılanma şeması oluşturulmuştur. Hastalıklar için endemik ülkelere ve gelişen teknolojiye paralel olarak bu şema genişletilmiştir. Hepatit B, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), Difteri-Tetanoz-Boğmaca (DTB), Oral Çocuk Felci, Kızamık, *Haemophilus Influenzae* Tip b ve Sarı Humma aşıları takvimde başlıca halen yer alan önemlilerindendir. GBP, risk altındaki herkes için belirlenen aşılarla evrensel erişim hedefine bağlı kalmaya devam etmektedir. Hastalığı kontrol etmek için ergenleri ve yetişkinleri içerecek şekilde hedeflenen gruplar genişletilmekte ve özellikle de yetersiz hizmet alan dezavantajlı gruplar için diğer halk sağlığı programlarıyla sinerji içinde çalışmaktadır.³

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları, mukozalarda epitel lezyonlar oluşturmaktadır. 150'den fazla HPV alt tipinin neden olduğu çoğu enfeksiyon iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan şekilde olsa da, kalıcı enfeksiyonlar çeşitli epitelyal malignitelere yol açabilmektedir.^{12,13}

HPV ile ilgili en yaygın hastalık rahim ağzı kanseridir. HPV etkeni rahim ağzı kanseri için en önemli bileşen olmakla birlikte, tek başına yeterli bir neden olmadığı bilinmektedir. Sigara kullanımı, yüksek parite, hormonal kontraseptiflerin uzun süreli kullanım öyküsü, Chlamydia, Herpes gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, immün yetmezlik ve HIV pozitifliği olmasının HPV enfeksiyonlarının kanserleşmesinde önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir.¹⁸

HPV aşılıları, enfeksiyona karşı koruma sağlayan aşılardır. “HPV, 40'tan fazlası doğrudan cinsel temas yoluyla bulaşan, 200'den fazla ilgili virüsten oluşan bir gruptur. Bunların arasında iki HPV alt türü (6 ve 11) genital siğillere neden olur ve yaklaşık bir düzine HPV alt türü (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70) servikal, anal, orofaringeal, penil, vulvar veya vajinal kanser türlerine neden olabilir.”²⁴

Hastalığa neden olan HPV türleri ile enfeksiyonu önleyen üç aşı lisanslanmıştır: Gardasil®, Gardasil 9® ve Cervarix®. Her üç aşı da rahim ağzı kanserlerinin çoğunluğuna neden olan iki yüksek riskli HPV alt tipini, yani HPV tip 16 ve 18'i içermektedir.²⁵ Gardasil ayrıca genital siğillerin %90'ına neden olan HPV tip 6 ve 11 ile enfeksiyonu da önlemektedir. Gardasil 9, aynı dört HPV türü artı birlikte rahim ağzı kanserlerinin %10 ila %20'sini oluşturan beş ek kansere neden olan tür (31, 33, 45, 52 ve 58) ile enfeksiyonu da önlemektedir.²⁶

Bu çalışmanın amacı Türkiye’de Human Papilloma Virus (HPV) aşılmasının Genişletilmiş Bağışıklama Programına dahil edilerek ulusal aşı programına eklenmesinin maliyet-etkililik analizinin yapılmasıdır. Bunu yaparken farklı aşı alternatiflerinin karşılaştırılarak ortaya konması ve bütçe etkisinin hesaplanması hedeflenmektedir. Böylece karar vericilerin yararlanabilmesi için ülkemize özgü bilimsel bulgular elde edilmiş olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Aşılar ve Etki Mekanizmaları

Her yıl bir milyondan fazla insan bulaşıcı hastalıklardan ölmektedir. Bu hastalıkların yüzde ellisi, insanların mukozal zarını enfekte eden patojenlerden kaynaklanmaktadır. Aşılar, bağışıklığımızı geliştiren biyolojik preparatlardır. Aşılama, vücudun yeni enfeksiyonlarla yüzleşmeye ve bunlarla savaşmaya hazır hale getirildiği süreçtir. Aşılar, bizi gelecekte herhangi bir enfeksiyona karşı hazırlamakla kalmamakta, aynı zamanda bizi bu enfeksiyonlara karşı çok uzun süre bağışık hale getirmektedir. Bağışıklama, aşıyla önlenabilir hastalıkların ve ölümlerin önlenmesi için en temel halk sağlığı müdahalesidir. 20. yüzyılda milyonlarca insanın ölümünü veya sakat kalmasını önleyebilmiştir.

Aşılar şimdiye kadar icat edilmiş en uygun maliyetli sağlık araçlarından biridir. Çocukluk aşıları için harcanan her 1 Dolar, 44 Dolarlık ekonomik ve sosyal fayda getirisi sağlamaktadır.⁴ Aşılar, hayat kurtarmaktan yoksulluğu önlemeye, yetersiz beslenmeye karşı korumaya kadar dünyanın her yerinden insanların dolu ve sağlıklı bir yaşam sürmelerine olanak tanır. Doğrudan sağlıkla ilgili olmayanlar da dahil olmak üzere küresel kalkınma hedeflerine ulaşmak için hayati öneme sahiptirler. Örneğin, bir çalışma, düşük ve orta gelirli ülkelerde 2030 yılına kadar aşı kapsamının artırılmasıyla, 24 milyon insanın sağlık harcamaları nedeniyle yoksulluğa düşmesinin önlenileceğini tespit etmiştir.⁵

Geçtiğimiz yüz yılda aşılanmanın önemini gözler önüne sermek adına aşı ile önlenabilir hastalıkların görülme sıklığına bakılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) sağlık verilerine göre 2000 yılından önce görülen Çiçek, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Çocuk Felci, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, *Haemophilus influenzae Tip b*'ye bağlı hastalıklar %90-%99 oranında azalmıştır. Çiçek Hastalığı bu süreçte dünya üzerinden yok edilmiştir. Şüphesiz bu kazanımlar aşının yanında, antibiyotiklerin geliştirilmesi, temiz suya erişim, gelişen teknoloji ve bilinç düzeyi gibi diğer birçok etmene de bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum bağışıklamanın 20. yüzyılın en etkili müdahaleleri arasında olmasına engel değildir.⁶

Aşıların öncelikli koruma mekanizması antijenlerine özgü antikorları uyarmasıyla başlamaktadır. Bu antikorların sayısının yanında bağlanma gücü, özgüllüğü ve nötralize etme kapasitesi de önem arz etmektedir. Uzun vadeli koruma ise; aşıya karşı gelişen antikorların koruyucu eşiklerin üzeri seviyelerde kalmasına ve bir sonraki maruziyette hızlı ve etkili yeniden aktivasyon yapabilecek immün hafıza hücrelerinin varlığına bağlıdır.¹

Aşılar inaktif ve canlı aşılar olmak üzere iki gruptur. Canlı aşılar, virüs veya bakterinin zayıflatılmış halinin insanlara zerk edilmesi sonucu, bağışıklık sistemini uyarmakta ancak kişiyi hasta etmemektedir. Bağışıklık sistemi sorunlu olan kişilere ve gebelere uygulanmaması önerilmektedir. BCG, Kızamık ve Su çiçeği aşıları bu sınıfa girenlerden bir kaçıdır. İnaktif aşılar, etkenin vücutta çoğalarak hastalık yapması mümkün değildir. Çeperlerindeki protein veya polisakkarit yapıların bağışıklık sistemini uyarması yoluyla koruma oluştururlar. Zamanla bu koruma düşebileceği için rapel doza ihtiyaç duymaları söz konusu olabilir.⁷

2.2. Aşı Endüstrisi ve Aşıların Üretim Süreci

Aşılarla ilgili araştırma (endüstri ve biyoteknoloji alanında yapılanlar dahil), aşı geliştirme, üretim veya satış, pazarlama ve dağıtım işlemlerini yapan firmaların tamamı aşı endüstrisi olarak isimlendirilmektedir. Gelirlerini esas olarak aşı ürünlerinin satışından kazanmaktadırlar. Aşı endüstrisi, ilaç endüstrisine kıyasla nispeten küçüktür, ancak büyümektedir. 2013 yılında toplam bulaşıcı hastalık aşısı satışlarının dünya çapında 25 milyar dolardan fazla olduğu ve 2020'ye kadar yaklaşık 35 milyar dolara çıkacağı tahmin edilmektedir. Aşı endüstrisinin bileşenleri dünya çapında 50 ülkede bulunmaktadır. Buna rağmen büyük aşı şirketleri öncelikle ABD veya Avrupa merkezlidir. Bölgesel şirketler doz bazında pazar paylarını günden güne artırsalar da gelir bazında ABD ve Avrupa merkezli firmalar baskın paya sahiptir. Son 20 yılda sektörün büyümesinde katkısı olan ve yeni geliştirilen aşılar; Suçiçeği, Hepatit A, Konjuge Pnömonokok, Rotavirüs, ACWY Menenjit ve HPV aşılarıdır. Covid-19 Pandemisi nedeniyle DSÖ'nün aşıların erişilebilirliğini artırma çabası sonucu kurulan COVAX (Covid-19 Aşı İşbirliği) Platformu, yalnızca 2020 yılında 2.4 Milyar dolar bütçe ayırmıştır.¹⁰⁴ Aşı endüstrisine dair önde gelen firmalar ve pazar payları Tablo 1'de gösterilmiştir.^{1,8,9}

Tablo 1. Aşı Endüstrisinde Önde Gelen Firmalar ve Pazar Payları, 2014.¹

Firma Adı	Yıl Sonu Geliri (Milyar \$)	Pazar Payı (%)
Merck Sharp & Dohme	6.2	23,4

Sanofi Pasteur	5.8	21,9
GlaxoSmithKline	5.3	19,7
Pfizer	4.5	16,8
Novartis	1.5	5,7
Diğerleri	3.4	12,6

Bir aşının geliştirilmesi ve ardından üretilerek kalabalık nüfuslarda uygulanmak için güvenli olduğunun gösterilmesi genellikle 10 yıllık çalışmaların sonucunda olmaktadır. Öncelikle laboratuvar ve hayvan deneyleri ile etken ve antijenleri tanımlanmaktadır. Üretilen aşılar hayvanlarda denenerek aşı etkinliği ve güvenliği ile ilgili profilleri oluşturulmaktadır. Ardından dört fazda klinik çalışmalar sürdürülmektedir. Etik kurallar çerçevesinde gönüllülerin katılımı ile Faz-1 çalışmalarında, 5-50 kişi arası sağlıklı insanda güvenilirlik verileri doğrulanmakta, güvenli doz aralığı saptanmakta ve farmakokinetik özellikler incelenmektedir. Faz-2 çalışmalarında, yüzlerce gönüllünün katılımı ile aşı etkinliği, yan etki profili, doz-cevap verileri tespit edilmektedir. Faz-3 çalışmalarında, binlerce kişide klinik etkinlik ve yan etkiler daha geniş hasta popülasyonunda uygulanmaktadır. Bu klinik çalışmalar genellikle randomize, çift kör, çok merkezli ve hatta çok uluslu çalışmalar olmaktadır. İlk 3 faz çalışmalarının uygun sonuçlar üretmesi ve denetçi kuruluş tarafından (Türkiye için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)) uygun bulunmasının ardından aşı lisansı alınabilmektedir. Faz-4 çalışmaları ise aşı piyasadayken daha kalabalık popülasyonlarda uzun süreli çok nadir yan etkilerin değerlendirilmesi, ekonomik ve yaşam kalitesi araştırmalarının yapılması ile sürdürülmektedir.^{7,10,11}

2.3.İnsan Papillomavirus ve Kanseri İlişkisi

Çok yaygın olan insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları, nongenital veya genital deri ve mukozalarda epitel lezyonlar oluşturmaktadır. 150'den fazla HPV alt tipinin neden olduğu çoğu enfeksiyon iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan şekilde olsa da, kalıcı enfeksiyonlar çeşitli epitelyal malignitelere yol açabilmektedir.^{12,13} HPV enfeksiyonları genellikle edinimden sonraki birkaç ay içinde herhangi bir müdahale olmaksızın geçmektedir.

Yaklaşık %90'ı 2 yıl içinde tamamen iyileşmektedir. Belirli HPV türleri ile enfeksiyonların küçük bir kısmı devam edebilmekte ve rahim ağzı kanserine (servikal kanser) ilerleyebilmektedir. Rahim ağzı kanseri, HPV ile ilgili en yaygın hastalıktır. Rahim ağzı kanseri vakalarının %99'u HPV enfeksiyonuna bağlanmaktadır. Rahim ağzı kanseri, dünya çapında tahmini 530.000 yeni vaka ve 275.000 ölümle kadınlarda üçüncü önde gelen kanser nedenidir ve sayıların zaman içinde artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Bazı HPV tipleri ile enfeksiyon ayrıca anüs, vulva, vajina, penis ve orofarenks kanserlerinin bir kısmına da neden olmaktadır. Kansere neden olmayan HPV türleri (özellikle tip 6 ve 11) genital siğillere ve solunum papillomatozuna (burun ve ağızdan akciğerlere giden hava yollarında tümörlerin büyüdüğü bir hastalık) neden olabilmektedir. Bu hastalıklar çok nadiren ölümle sonuçlanmaktadır. Genital siğiller çok yaygındır, oldukça bulaşıcıdır ve cinsel yaşam üzerinde ciddi etkileri olmaktadır.

HPV'lerin onkojenik potansiyeli ilk olarak 1970'lerde Orth ve ark.¹⁴ tarafından, bazen skuamöz hücre kanserine ilerleyen yaygın nongenital siğillerin nadir bir durumu olan epidermodisplazi verruciformis için gösterilmiştir. 1980'lerde zur Hausen ve ark.^{15,16}, rahim ağzı kanserlerinin çoğunda HPV DNA'sını tespit etmiş ve sonraki epidemiyolojik çalışmalar, bu kanser vakalarının çoğunun yaklaşık 12 onkojenik, yüksek riskli HPV tipinin, özellikle HPV16 ve HPV18'in, cinsel yolla bulaşmasına bağlanabileceğini doğrulamıştır.

Rahim ağzı kanseri ve öncü lezyonlarla ilişkilerine göre, HPV'ler yüksek riskli ve düşük riskli olarak gruplandırılmaktadır. Düşük riskli HPV türleri 6, 11, 42, 43 ve 44 türlerini içermektedir. Yüksek riskli HPV türleri 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70 türlerini içermektedir. Yüksek risk grubuna dahil olanların tamamı kanserlere aynı oranda yol açmamaktadır. Bazıları kanserlerde daha az sıklıkla bulunmakta, ancak sıklıkla skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (SIL'ler) bulunabilmektedir. Bazı yazarlar bu HPV türlerini orta riskli olarak adlandırmaktadır. Düşük riskli alt tiplere de nadiren servikal karsinomlarda rastlanılabilmektedir. Rahim ağzı kanserlerinin ve öncü lezyonların %70'inden HPV 16-18 sorumlu tutulmaktadır. Diğer yüksek riskli olan alt tiplerden HPV 31-33-45-52-58 ile birlikte tüm rahim ağzı kanserlerinin %90'ına neden oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca düşük riskli HPV alt tiplerinden HPV 6-11, genital siğillerin %90'ından sorumlu tutulmaktadır.¹⁷

HPV etkeni rahim ağzı kanseri için en önemli bileşen olmakla birlikte, tek başına yeterli bir neden olmadığı bilinmektedir. Sigara kullanımı, yüksek parite, hormonal

kontraseptiflerin uzun süreli kullanım öyküsü, Chlamydia, Herpes gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, immün yetmezlik ve HIV pozitifliği olmasının HPV enfeksiyonlarının kanserleşmesinde önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir.¹⁸

Servikal kanser mücadelesinde iki temel müdahale bulunmaktadır. Bunlardan birisi ikincil koruma aracı olan erken tanı amacıyla geliştirilen tarama testleri diğeri ise birincil koruma aracı olan etkenin uzun süreli enfeksiyonunu ve kansere dönüşümünü engellemek amacıyla geliştirilen aşılama.¹⁹

2.4.Rahim Ağzı Kanseri

Birincil rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %80'i önceden var olan skuamöz displaziden kaynaklanmaktadır. Serviks adenokarsinomu, invazif servikal kanserlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. İnvaziv karsinomun doku teşhisi konulduktan sonra, hasta evrelendirilmektedir. Evre, birincil tanı anında belirlendikten sonra, nüks etse veya ameliyat sırasında daha yaygın hastalık keşfedilse bile asla değiştirilmemektedir. Evre klinik olarak, rahim ağzındaki tümörün boyutuna veya pelvise uzanmasına göre belirlenmektedir. Gözle görerek evreleme Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*: FIGO) sistemi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ayrıca tüm dünyada malign tümörlerin yayılma derecesine göre sınıflandırmada kullanılan TNM sınıflandırması da kullanılmaktadır. TNM daha çok tümör kanserlerinin anatomik boyutunun bir sınıflandırma sistemidir. Birçok katı tümör kanseri için geniş uluslararası kabul görmüştür. Servikal kanser dahil olmak üzere en yaygın tümörlerin kendi TNM sınıflandırması vardır.²⁰

T, orijinal (birincil) tümörün boyutunu ve yakın dokuyu istila edip etmediğini,

N, dahil olan yakındaki (bölgesel) lenf düğümlerini,

M, uzak metastazı (kanserin vücudun bir bölümünden diğerine yayılması) tanımlar.

FIGO sınıflamasının 2018 yılında revize edilmiş hali ve güncel TNM sınıflaması karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.²¹

Tablo 2. FIGO ve TNM Sınıflandırmaları Karşılaştırmalı ve Açıklamalı Gösterim.

TNM Sınıflaması	FIGO Evrelemesi	Açıklaması
-----------------	-----------------	------------

Tx	-	Birincil tümör değerlendirilememektedir.
T0	-	Birincil tümör kanıtı yoktur.
Tis	0	In-situ karsinom (preinvazif karsinom)
T1	I	Rahimle sınırlı servikal karsinom (korpusa uzanım göz ardı edilmelidir)
T1a	IA	Yalnızca mikroskopi ile teşhis edilen invaziv karsinom. Makroskopik olarak görülebilen tüm lezyonlar - yüzeysel invazyonda bile - T1b / Evre IB'dir.
T1a1	IA1	Stromal invazyon derinliği 3.0 mm'den fazla ve yatay yayılmada 7.0 mm veya daha az
T1a2	IA2	7.0 mm veya daha az yatay yayılma ile 3.0 mm'den fazla ve 5.0 mm'den fazla olmayan stromal invazyon
T1b	IB	Serviks ile sınırlı klinik olarak görülebilen lezyon veya T1a2 / IA2'den büyük mikroskopik lezyon
T1b1	IB1	En büyük boyutta 4.0 cm veya daha küçük klinik olarak görülebilen lezyon
T1b2	IB2	En büyük boyutu 4 cm'den büyük klinik olarak görülebilen lezyon
T2	II	Tümör uterusun ötesine yayılmış, ancak pelvik duvara veya vajinanın üçte birlik kısmına ulaşmamıştır.
T2a	IIA	Parametrial invazyon yoktur.
T2b	IIB	Parametrial invazyon vardır.
T3	III	Tümör pelvik duvara uzanmakta, vajinanın alt üçte birini tutmakta veya hidronefroza veya çalışmayan böbreğe neden olmaktadır.
T3a	IIIA	Tümör vajinanın üçte bir altını tutmuştur. Pelvik duvara uzanmamaktadır.
T3b	IIB	Tümör pelvik duvara uzanmakta veya hidronefroza veya çalışmayan böbreğe neden olmaktadır.
T4	IVA	Tümör mesane veya rektum mukozasına ulaşmış veya pelvisin ötesine uzanmıştır.

M1	IVB	Uzak metastaz mevcuttur.
N1 (T1-2-3a)	IIIB	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttur.

Rahim ağzı kanseri taramalarında yarım yüzyıldan fazla bir süredir, 1930 yılında Yunanlı hekim George Papanicolaou'nun icat ettiği smear testi (Pap-smear) ve daha yakın zamanda sıvı bazlı sitoloji (HPV-DNA) ile yapılan testler kullanılmaktadır. HPV enfeksiyonu ile rahim ağzı kanserinin gelişimi arasındaki uzun süre, rahim ağzı kanseri taramasının hem insidansı hem de mortaliteyi azaltmada etkili bir müdahale olmasına neden olmuştur. HPV enfeksiyonlarında servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) yaygın görülmekle birlikte, yıllar içerisinde çok azı rahim ağzı kanserine dönüşmektedir. Çoğu durumda, adenokarsinom-in-situ öncü lezyondur, ancak Papsmear taraması ile preinvazif skuamöz lezyonlara göre çok daha az etkili bir şekilde saptanır. Rahim ağzı kanseri taramasının birincil amacı, invaziv kansere ilerlemesi muhtemel olan tedavi edilebilir anormallikleri ve öncülleri (CIN derece 2 [CIN2], CIN3 ve adenokarsinom in situ [AIS]) saptamaktır. İkincil ancak önemli bir hedef, erken evre invaziv rahim ağzı kanserinin saptanmasıdır. Bu aynı zamanda mortalitenin ve tedaviye bağlı morbiditenin azalmasına katkıda bulunmaktadır.²² İdeal olarak, bir tarama stratejisi, geçici HPV enfeksiyonlarının ve aşırı tedaviye ve ilişkili diğer zararlara yol açabilecek iyi huylu anormalliklerin tespitinden kaçınırken, rahim ağzı kanserine ilerlemesi muhtemel öncül anormallikleri ve erken evre kanserleri tespit ederek taramanın faydalarını maksimize etmelidir.¹⁹

DSÖ rahim ağzı kanserinin bütün ülkelerde ülke çapında taranmasını önermektedir. Türkiye'de rahim ağzı kanserleri en sık görülen 9. kanser türüdür. Kadınlarda görülen kanserlerin %11,3'ünü oluşturmaktadır.²³ Ülkemizde ulusal kanser tarama standartlarına göre; 30-65 yaş grubundaki her kadın 5 yılda bir HPV-DNA ve Pap smear testi ile taranmaktadır. Taramalar ücretsiz olarak Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerinde (KETEM), Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM), Toplum Sağlığı Merkezlerinde (TSM) ve Sağlıklı Hayat Merkezlerinde (SHM) yapılmaktadır. DSÖ'nün amacı, 15 yaşına kadar tüm kızların %90'ını aşılayarak, 35-45 yaş aralığındaki kadınların %70'ini iki kez tarayarak, tarama sırasında saptanan tüm kanser öncesi lezyonların en az %90'ının tedavi edilmesini sağlayarak, dünya çapında serviks kanserinin yaşa özgü insidansını 100.000 kadında 4'ün altına düşürmektir.²¹

2.5.HPV Aşıları

HPV aşıları, insan papilloma virüsleri (HPV) ile enfeksiyona karşı koruma sağlayan aşılardır. HPV, 40'tan fazlası doğrudan cinsel temas yoluyla bulaşan, 200'den fazla ilgili virüsten oluşan bir gruptur. Bunların arasında iki HPV alt türü (6 ve 11) genital siğillere neden olur ve yaklaşık bir düzine HPV alt türü (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70) servikal, anal, orofaringeal, penil, vulvar veya vajinal kanser türlerine neden olabilir.²⁴

Hastalığa neden olan HPV türleri ile enfeksiyonu önleyen üç aşı lisanslanmıştır: Gardasil®, Gardasil 9® ve Cervarix®. Her üç aşı da rahim ağzı kanserlerinin çoğunluğuna neden olan iki yüksek riskli HPV alt tipini, yani HPV tip 16 ve 18'i içermektedir.²⁵ Gardasil ayrıca genital siğillerin %90'ına neden olan HPV tip 6 ve 11 ile enfeksiyonu da önlemektedir. Gardasil 9, aynı dört HPV türü artı birlikte rahim ağzı kanserlerinin %10 ila %20'sini oluşturan beş ek kansere neden olan tür (31, 33, 45, 52 ve 58) ile enfeksiyonu da önlemektedir.²⁶

Amerikan Kanser Birliği 9-14 yaş kızlara, erkek çocuklara ve genç erkeklere HPV aşılarını tavsiye etmektedir. 14 yaşından büyük, 26 yaşına dek olan genç kadınlara sağlık personeliyle görüşüp riskleri anladıktan sonra klinik karar verme ile önerilmesini tavsiye etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü erkeklere öncelikli olarak önermemektedir. Önceliğin servikal kanser riski altındaki kadınlarda olması gerektiğini savunmaktadır. CDC'nin raporlarına göre ise genç erkeklere Gardasil aşısı önerilmektedir.^{27,28} HPV aşılarının özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.²⁹

Tablo 3. HPV Aşılarının Özellikleri.

Ticari İsim	Cervarix	Gardasil	Gardasil-9
Üretici Firma	Glaxo Smith Kline	Merck Sharp Dohme	Merck Sharp Dohme
İçerdiği Alt Tipler	16, 18	6,11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Uygulama Dozu	0,5 ml x 2 doz	0,5 ml x 2 doz	0,5 ml x 2 doz

Aşılama Takvimi	0 ve 6-12 ay sonrası	0 ve 6-12 ay sonrası	0 ve 6-12 ay sonrası
Hedef Kitle	9-25 yaş kadınlar	9-26 yaş kadınlar 9-26 yaş erkekler	9-26 yaş kadınlar 9-15 yaş erkekler
İçerdiği Adjuvan	500 µg alüminyum hidroksit ve 50 µg lipid A	225 µg amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat	225 µg amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat
Beklenen Koruma	-HPV tip 16, 18 ile oluşan servikal kanser -CIN 1, CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situ	-HPV tip 16, 18 ile oluşan servikal, vulvar ve vaginal kanser, -CIN 1, CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situ -VIN 2/3 ve kadınlardaki VIN'lerin 2/3'si -Genital siğil, anal intraepitelyal neoplazi ve anal kanser	-HPV tip 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ile oluşan servikal, vulvar ve vaginal kanser, -CIN 2/3, adenokarsinoma in situ -VIN 2/3 ve kadınlardaki VIN'lerin 2/3'si -Genital siğil, anal intraepitelyal neoplazi ve anal kanser
Onaylanma Tarihi	2009	2006	2014

*CIN: Cervical Intraepitelyal Neoplazi VIN: Vulvar Intraepitelyal Neoplazi

İngiltere, ABD ve Kanada'da 11-12 yaş kız çocuklara primer aşı önerisinin yanında; 18-26 yaş kadınlara catch-up aşılması uygulanmaktadır. Ayrıca ABD'de 9-12 yaş erkek çocuklara, İngiltere'de 9-15 yaş erkek çocuklara ve Kanada'da 9-26 yaş erkek çocuklara HPV aşısı önerilmektedir. Çoğunluğu Avrupa ve Amerika kıtalarında olmak üzere 45 ülkede kız çocuklar için HPV aşıları takvimde bulunmaktadır. Takvimde bulunan bu aşılar, ülkelerin sigorta sistemleri tarafından farklı şekillerde karşılanmaktadır. Ayrıca 100'ün üzerinde ülkede ruhsatlı HPV aşısı bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bu aşılanan nüfus, dünya üzerindeki servikal kanser riski altındaki nüfusun %30'unu ancak karşılamaktadır. Bunun yanında HPV aşısının uygulamaya konulması, serviks kanseri için etkili tarama programları geliştirmeye zarar vermemelidir. HPV aşısı birincil önleme aracıdır ve aşılar tüm yüksek riskli

HPV türlerine karşı koruma sağlamadığından, yaşamın ilerleyen dönemlerinde tarama ihtiyacını ortadan kaldırmamaktadır.⁵ 2018 yılı HPV küresel market raporuna göre, tüm HPV aşılamaalarının %52'sini Gardasil, %25'ini Gardasil-9 ve %23'ünü Cervarix oluşturmaktadır.

HPV aşıları için cinsel aktif olmadan önceki yaşlar olan 9-14 yaş arası önerilmektedir.¹⁰⁵ Cinsel yönden aktif olan yetişkinlerin yaşamları boyunca %70'inin HPV ile enfekte olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁶ Bir çalışmada Serviks Kanseri olan insanların %70'inin ilk ilişki yaşlarının 15- 19 yaşları arasında olduğu, başka bir çalışmada ise %54,8'inin ilk ilişki yaşlarının 17 yaş ve altında olduğu görülmektedir.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ Ergenlik döneminde aşılanmanın takibinde farklı nedenlere bağlı olarak sorunlar olduğu belirlenmiştir. Aile hekimlerinde yapılan bir çalışmada ergenlik dönemindeki kızlara aşının daha sık önerildiği ve yaş aralığının genellikle 15-22 olduğu gözlemlenmiştir.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ HPV aşıları 9 yaşından itibaren 26 yaşına kadar uygulanabilmektedir. Eğer 15 yaşın üzerinde aşı uygulanmaya başlanacaksa 3 doz olarak, 15 yaş ve altında uygulanacaksa 2 doz olarak uygulanması önerilmektedir. 26 yaşından 45 yaşına kadar aşının uygulanmasına klinisyen eşliğinde karar verilmeli ancak etkisinin daha genç yaşlara göre daha az olduğu bilinmelidir.¹¹¹

Rutin aşılanmanın orta ve uzun dönem etkileri belirsizdir. Yapılan klinik çalışmalarda aşılamanın immünitesinin azalıp azalmayacağı ve koruyuculuğu hakkında kanıtlar bazı araştırmacılarca yetersiz bulunmaktadır. Altı yıllık verilere göre aşı koruyuculuğunu yitirmemekte ve etkilidir. Çalışmalar umut verse de kansere karşı koruyucu olduğu henüz ispat edilememiştir. Bunun en temel sebebi kanser gelişmesinin uzun yıllar sonucu olmasından ötürü, klinik deneylerde inatçı enfeksiyon ve prekanseröz lezyonların kanser sonuç değeri olarak kabul edilmesidir. Konuyla ilgili bir diğer tartışma da rahim ağzı kanserlerinin birçoğunun aşısız da önlenebileceğidir. Pap-smear testi ile erken tanının çoğu ölümün önüne geçtiği bilinmektedir. Aşılanmış da olsa pap-smear testi önerilmektedir, çünkü aşılama kansere yol açan tüm alt tiplere karşı tam koruyuculuk sağlamamaktadır.^{29,30}

HPV aşılması sonrası istenmeyen etkiler olarak, kızarıklık, benign ateş gibi hafif bulguların yanında kronik nöropatik ağrı, halsizlik ve otonomik disfonksiyonla karakterize bir semptom da bildirilmiştir. 13 ülkeden 45 vakanın bildirilmesiyle ortaya çıkan bu sendrom için sonraları Danimarka'da 53, Japonya'da 40, ABD'de 6 vaka daha rapor edilmiştir. CDC ve FDA faz 4 klinik çalışmalarında bu sendrom ile aşı arasında ilişki kurulamadığını belirtmiştir.³¹ Aşı Sonrası İstenmeyen Etkilerin Raporlanması Sistemi (Vaccine Advers Event

Reporting System: VAERS) de elindeki verilere göre böyle bir ilişkinin kurulamayacağını desteklemiştir. Japonya Sağlık Bakanlığı, benzer kümelenmeleri tespitinin ardından HPV aşısı tavsiyesini 2013 yılında geri çekmiş; sonrasında oluşturduğu kurul ile olayları araştırmış, aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığından 2017 yılında HPV önerisini DSÖ önerileri çerçevesinde yenilemiştir.³² HPV aşılması sonrası VAERS'e 117 ölüm raporlanmıştır. Bu ölümlerin aşılarla doğrudan bağlantısı olduğu kanıtlanamamıştır. Ayrıca Gardasil-9 için 2018 yılına kadar 7244 yan etki bildirilmiş olup, yalnızca %3'ü ciddi yan etkiler olarak tespit edilmiştir.³³

2.6.Sağlık Ekonomisi Çalışmaları

Sağlık alanında ekonomik araştırmalar sosyal, kültürel, politik ve insani normlar ve değerler göz önüne alınarak gerçekleştirilmektedir. Sağlık hizmeti üretmek için kaynakların en verimli şekilde kullanımı amaçlanmaktadır. Ekonomik anlamda neden-sonuç ilişkilerini incelerken, toplumun değer yargılarını, hakkaniyeti ve politik bakışı da göz önüne almak gerekmektedir. Sağlık ekonomisi, sağlık alanında kullanılan kaynakların tamamının en iyi ve kullanışlı sağlık hizmetini üretmesi amacıyla nasıl kullanılması gerektiğini; ayrıca üretilen hizmetin toplumun farklı kesimleri tarafından en iyi şekilde nasıl kullanılabileceğini araştıran bilim dalıdır.³⁴

Sağlık ekonomisinin cevap aradığı başlıca konular şunlardır:

- Sağlık alanında hangi hizmetler üretilmelidir? Sağlık sektörü dışı ve sağlık sektörü içi olarak farklı örnekler vermek gerekirse;
 - SMA hastası çocukların ilaçlarını SGK geri ödeme kapsamına alınması mı yoksa insansız hava aracı üretimi mi ön planda olmalıdır?
 - Her bölgeye bir şehir hastanesi mi yapılmalı yoksa nüfus başına düşen aile hekimini artırmak için aile sağlığı merkezleri mi inşa edilmeli?
 - Rahim ağzı kanseriyle mücadele ederken, pap-smear kanser taramasını mı önceliklendirmeli; yoksa kanserin tedavisini sağlayacak ilaçların Türkiye'de üretilmesi için çalışmalar mı yürütülmeli?
- Sağlık hizmeti için ayrılmış olan kaynaklar, hangi durumlarda nasıl kullanılmalı?

- Tüberküloz tanısı almış bir hasta, birinci basamakta ayakta mı yoksa hastanelerde ayakta veya yatarak mı tedavi edilmeli?
- Obezite için cerrahi müdahale, VKİ kaç olan hastalar için önerilmelidir?
- Sağlık hizmetinden toplumun hangi sınıfı ne derecede yararlanmalı?
 - Grip aşısını 65 yaş üstü kişiler için geri ödeme kapsamına almak ve ücretsiz hale getirmek.
 - Birinci basamakta sunulan sağlık hizmeti için ücret almayıp, hastanelere gidenler için katkı payı almak.
 - Obezite tanısı almış ve diyetisyen desteğini reddetmiş bir kişinin hipertansiyon tanısı aldığı anda ilaçlarını SGK kapsamı dışında bırakmak.

Gelişmekte olan ülkemizde sağlık harcamaları yıllara göre artmaktadır. Ortalama yaşam süresinin artması beraberinde kronik hastalıkların ortaya çıkmasına ve sağlık hizmet talebinin artmasına yol açmaktadır. Ayrıca ekonomik büyümeye eşlik eden teknolojik gelişmeler hizmet talebini farklılaştırmakta ve talep konusundaki bilinci artırmaktadır. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında sağlık ekonomisine ihtiyaç daha iyi anlaşılmaktadır.³⁵

Sağlık hizmetleri değerlendirilirken sağlık ekonomisi çalışmalarının kapsamı içerisinde:

- Gelir düzeyi, genetik faktörler, yaşam biçimi gibi sağlığı sağlık hizmetleri dışında etkileyen faktörler
- Sağlıklı olma durumuna atfedilen değer ve sağlık düzeyi ile ilgili ölçümler
- Sunulan sağlık hizmetine gerçekleşen talep ve bu talebi etkileyen fiyat, zaman, erişilebilirlik gibi unsurlar
- Sunulan sağlık hizmetinin arzı ve bu arzı etkileyen insangücü, ilaç ve donanım varlığı gibi unsurlar
- Hizmetin dağılımı, teşhis, tedavi sonrası bakım hizmetlerinin maliyet-etkililik ve maliyet-yarar analizleri gibi mikroekonomik değerlendirmeler
- Fiyatı etkileyen piyasa dengesi

- Kaynak kullanımında yapılan seçimler sonunda elde etme fırsatı kaçırılan bir sonraki en iyi alternatif ürün / servis / aktiviteyi tanımlayan müdahalenin fırsat maliyeti
- Sağlık sisteminin etkinliğine yönelik bütçe, insangücü dağılımı, gerekli ve yeterli mevzuat gibi unsurların karşılıklı etkileşimini de içeren tam bir sistem değerlendirmesi bulunmaktadır.³⁶

Sağlık hizmetlerinde, diğer ekonomik piyasalara uymayan bazı özellikler öne çıkmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri aşağıda sıralanmıştır:³⁵

- Hizmet talep edenler yani hastalar, tam ve doğru bilgiye sahip taraf değildir (bilgi asimetrisi).

- Talebi hizmet sunanlar (sağlık çalışanları) belirler (producer induced demand).
- Dışsallıklar (negatif ve pozitif) mevcuttur.
- Hizmet sunucu sayısı yetersiz ve eğitilmiş kitle olduğundan yerine ikamesi zordur.

Ekonomik değerlendirme çalışmalarının değerlendirilmesi aşağıdaki sorulara cevaplar verilerek gerçekleştirilmektedir:³⁵

- İyi tanımlanmış bir araştırma sorusu yanıtlanabilir şekilde ortaya konmuş mu?
- Rekabet eden alternatiflerin kapsamlı tanımları verilmiş mi?
- Program veya hizmetlerin çıktıları sunulmuş mu?
- Alternatiflerin önemli ve ilişkili maliyet/sonuçları tanımlanmış mı?
- Maliyet/sonuçlar uygun fiziksel birimlerle doğru olarak ölçülmüş mü?
- Maliyetlere ve sonuçlara güvenilir bir şekilde kıymet biçilmiş mi?
- Maliyet/sonuçlar zaman değişimlerine göre uyarlanarak hesap edilmiş mi?
- Alternatiflerin maliyet ve sonuçları için artımlı analiz uygulanmış mı?
- Belirsizlikler ele alınmış mı?
- Çalışma sonuçlarının sunumu ve tartışmasında okuyucuyu ilgilendiren bütün konular içerilmiş mi?

Sağlık hizmetlerinin ekonomik olarak değerlendirilmesi, yalnızca maliyeti açısından değerlendirmek değildir. Sunulan hizmetin değerini ölçmeye, hedeflenen sağlık getirisinin

yanında katlanılan maliyetini birlikte değerlendirmeye yönelik ekonomik değerlendirme yöntemleri bu amaçla geliştirilmiştir. Tablo 4’te özetlenmiş bu yöntemler aşağıdaki gibidir:³⁵

- Maliyet-minimizasyon (Cost-minimization)
- Maliyet-etkililik (Cost-effectiveness)
- Maliyet-fayda (Cost-utility)
- Maliyet-yarar (Cost-benefit)

2.6.1.Maliyet-minimizasyon Analizi

Bu analiz yönteminde, aynı sonuca ulaşan iki veya daha fazla müdahalenin maliyetleri ölçülmektedir. En düşük maliyete neden olan müdahale seçilmektedir. Maliyet-minimizasyon analizinin ancak karşılaştırılan müdahalelerin sonuçları aynı olduğunda gerçekleştirilebileceğine kesinlikle dikkat edilmelidir.

2.6.2.Maliyet-fayda Analizi

Bu analiz yönteminde, müdahalede katlanılan maliyet sağlıkla ilgili üretilen “fayda” ile birlikte değerlendirilmektedir. Üretilen faydayı ölçmek için en sık olarak “Kaliteye Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları” (Quality Adjusted Life Years: QALY) ve “Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları” (Disability Adjusted Life Years: DALY) ölçüm birimleri kullanılmaktadır. Bu yöntem özellikle programın birden fazla hedefi olduğunda ve hem yaşam kalitesi hem de yaşam süresinin önemli olduğu hizmetleri değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu analiz sonucunda ortaya konulan çıktılar politika düzeyinde kararlar almak için de kullanılmaktadır.

2.6.3.Maliyet-yarar Analizi

Bu değerlendirme yönteminde, müdahalenin maliyeti, müdahaleden elde edilen yarar ile birlikte değerlendirmektedir. Yarar, bireylerin belirli bir sağlık düzeyine atfettikleri değerdir. Farklı bireyler aynı sağlık düzeyine farklı değer biçebilirler. Ölçümünde “ödeme istekliliği” (willingness to pay) gibi değişik ve halen geliştirme aşamasında olan yöntemler kullanılmaktadır. Hem maliyetler hem de üretilen yarar, parasal birimler cinsinden ölçülmektedir. Net yarar şu şekilde ölçülür:

Net yarar = Yarar - Maliyetler. Bu nedenle, yararın değeri müdahale sırasında ortaya çıkan maliyetin değerini aşarsa, müdahaleye devam edilmelidir.

2.6.4.Maliyet-etkililik Analizi

Bu analiz yönteminde maliyet, müdahalenin nihai sonucunun etkililiğine göre ölçülmektedir. Karşılaştırılan müdahalelerin sonuçları değişken olabilmektedir. Bu durum müdahalelerin sonuçlarının aynı olduğu maliyet minimizasyon analizinden farkını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu sonuçlar kazanılan yaşam yılları, kurtarılan yaşam yılları vb. gibi ortak doğal birimlerde veya fonksiyonel iyileşme (kolesterol düzeyinde birim azalma, kan basıncında azalma vb.) ile ifade edilmektedir. Bu analizin sınırlılığı, farklı doğal etkilere sahip müdahaleleri karşılaştırmanın zor olmasıdır. Örneğin, kurtarılan yaşam yıllarına bakmaya odaklanan müdahaleler, fiziksel işleyişi iyileştirmeye odaklanan diğer müdahalelerle karşılaştırılamamaktadır.³⁵

Tablo 4. Farklı Müdahalelerin Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri

Analizin Türü	Maliyetler	Çıktıları	Sonuç
Maliyet-minimizasyon	Parasal Değer	Aynıdır.	En az maliyetli olan müdahale tercih edilir.
Maliyet-etkililik	Parasal Değer	Farklı ölçüdedir ancak aynı birimde ölçülebilmektedir. (Yaşam yılı, Kan şekeri birimi vb.)	Kazanılan çıktı başına birim maliyeti uygun olan tercih edilir. (Örn: Kazanılan yaşam yılı başına maliyet)
Maliyet-fayda	Parasal Değer	Bir veya birden fazla etkisi olabilir. Aynı birimde olmak zorunda değildir. Sıklıkla QALY, DALY ölçüm birimleri kullanılır.	Kazanılan çıktı başına birim maliyeti uygun olan tercih edilir. (Örn: Kazanılan QALY başına maliyet)
Maliyet-yarar	Parasal Değer	Maliyet-fayda analizine benzer ancak çıktılar parasal değer ile ölçülür.	Net yararın parasal ifadesi maliyet/yarar oranı kullanılır.

2.7.QALY ve DALY

Yaygın olarak Kaliteye Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları olarak bilinen QALY, bir bireyin yaşadığı sağlıklı yılları ölçen bir metoddur. QALY, sağlık programlarının maliyet etkililiğini ve maliyet-faydasını analiz etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca kaynak tahsisi kararları vermek için yaygın olarak kullanılan sağlık iyileştirme ölçülerinden biridir. 1 QALY puanı mükemmel sağlığı temsil ederken, 0 bir bireyin kötü sağlık durumunu temsil etmektedir. QALY'nin temel fikri şudur: Mükemmel bir sağlıkta geçirilen bir yıllık yaşamın 1 QALY'ye eşit olduğunu varsayarken, mükemmel sağlıktan daha az bir yaşam süresinin 1 QALY'den az olduğunu varsayar. Dolayısıyla, QALY hesaplama formülü şöyledir: $QALY = \text{Yaşam yılı} * \text{Fayda Değeri}$

Yaşam kalitesine (morbidite) ve sağkalıma (mortalite) birlikte bakan standart bir hastalık yükü ölçüsüdür. Yaşamın hem miktarına hem de kalitesine bakan sağlık göstergelerindendir. Bu özellik nedeniyle QALY, herhangi bir sağlık müdahalesi/programı nedeniyle bir bireyin yaşadığı kaliteli zaman miktarı hakkında bir tahmin sağlamaktadır.

Bir sağlık programının veya tedavinin diğerine göre etkinliğini bilmek, farklı müdahaleler için sağlık kaynak tahsisine ilişkin nihai kararları vermek, herhangi bir programın QALY başına maliyetini değerlendirmek, psiko-sosyal ve biyomedikal bakış açılarından hastalık yükünü bütüncül bir şekilde bilmek için kullanılabilir. Ancak sağlıkla dolaylı yünden ilgili işe dönüş gibi durumları ölçememesi, bireysel farklılıkları yok sayarak tüm QALY değerlerini aynı şekilde değerlendirmesi, yüksek başlangıç maliyeti olup uzun vadeli faydalar için düşük değerlendirmelerde bulunması, önleyici tedbirlerin etkisini olduğundan az hesaplaması ise yöntemin eksikliklerindendir.

QALY, müdahaleleri farklı hastalıklar ve nüfus grupları arasında karşılaştırmayı daha da mümkün kılmakta ve sağlık sonuçlarının standart ölçümü için kılavuz sağlamaktadır. Kaliteye göre ayarlanmış sağlığı ölçmek için kullanılan bazı araçlar vardır. Bunlardan bazıları: EQ-5D, Sağlık Fayda, Refah kalitesi olarak isimlendirilen ölçeklerdir.³⁷

Örneğin;

Bir bireyin sağlığı bir yıl boyunca mükemmelse o kişi 1 QALY'ye sahip olacaktır. (1 Yıl Yaşam $\times$ 1 Fayda Değeri = 1 QALY)

Bir birey 6 aydır mükemmel bir sağlıkta yaşıyorsa, o kişi 0,5 QALY'ye sahip olacaktır. (0,5 Yıl Yaşam $\times$ 1 Fayda Değeri = 0,5 QALY)

Aynı şekilde, eğer bir kişi 0,5 fayda (mükemmel sağlığın yarısı) olan bir durumda 1 yıl yaşarsa, o kişi de 0,5 QALY'ye sahip olacaktır. (1 Yıl Yaşam x 0,5 Fayda Değeri = 0,5 QALY)

Adından da anlaşılacağı üzere “Engellilere Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları” anlamına gelen DALY, bir kişinin hastalık veya sakatlık nedeniyle tehlikeye attığı yaşam yılı sayısıdır. Hastalık, sakatlık veya erken ölüm nedeniyle kaybedilen toplam yıl sayısını temsil eder. Hem morbidite hem de mortalite yükünü aynı birim ile ölçerek ifade edebilmesi açısından değerlidir. Hastalık yükünü belirlemek için iyi bir ölçüttür. DSÖ tarafından küresel hastalık yükünün ölçülmesinde kullanılmaktadır. DALY, erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yılları (YLL) ve hastalığın ortaya çıkması nedeniyle engellilikle (YLD) geçen yılların toplamı olarak hesaplanmaktadır. YLL, ölümlerin meydana geldiği yaştaki standart yaşam beklentisi (L) ile çarpılan ölüm sayısı (N) olarak hesaplanmaktadır (Yani $YLL = N * L$). Benzer şekilde YLD ise, belirli hastalıkların/vakaların insidansını veya prevalansını dikkate almaktadır. YLD'yi hesaplamanın yolu, yaygın vakaların sayısının (P) engellilik ağırlığı (DW) ile çarpılmasıdır (Yani $YLD = P * DW$).

DALY'nin sayısal yorumu şöyledir:

DALY = 0 ise mükemmel sağlığı ve

DALY = 1 ise, olası en kötü sağlık durumunu/ölümü ifade etmektedir.

Kişilerin mevcut sağlık durumu ile ideal sağlık durumu arasındaki farkı ölçmek, Toplumdaki farklı hastalıkların etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek, Toplumdaki toplam hastalık yükünü karşılaştırmalı olarak belirlemek, sağlık alanında yürütülecek araştırmaların önceliğini belirlemek için kullanılabilir. Ancak temel ölçüm gelişmiş ülkelerde yapıldığından, gelişmekte olan ülkeler arasındaki kaynakların farklılığını optimum düzeyde yansıtamayabilir.³⁸

2.8.Artırımlı Maliyet Etkililik Oranı

Maliyet-etkililik analizi, hem nitel hem de nicel değerlendirme tekniklerinin bir karışımıdır. Müdahaleleri göreceli olarak da artırımlı maliyet-etkililik oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) yoluyla karşılaştırabilir. Sonuçlar, müdahaleler için birim etkililik başına artan maliyet cinsinden sunulmaktadır. Olası iki müdahale arasındaki maliyet

farkının, bunların etkilerindeki farka bölünmesiyle tanımlanmaktadır. Böylece henüz uygulamada olmayan iki program birbirlerine göre kıyaslanabilmektedir.³⁵

2.9.Modelleme

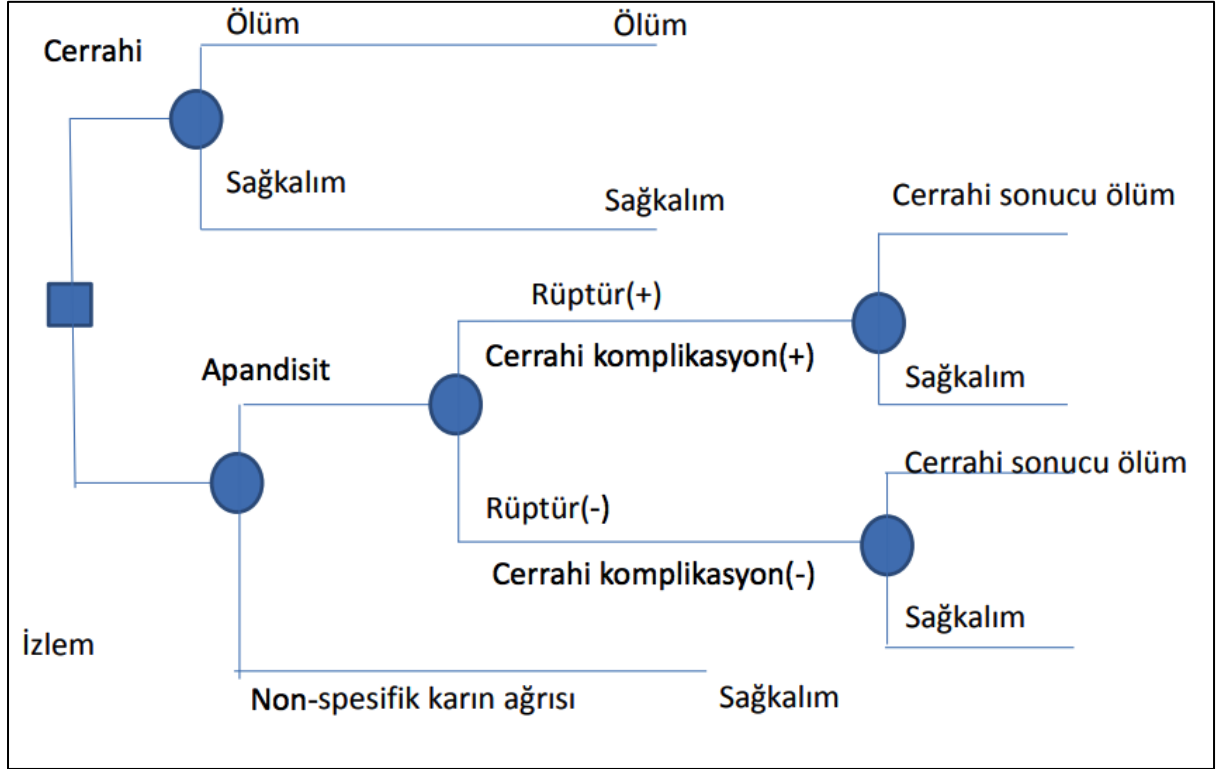
Modelleme, var olan problemin özünü en az karmaşıklıkla yakalayarak gerçek durumun basitleştirilerek gösterilmesidir. Böylece var olan bilgi, genel tahminler yürütmek için genişletilebilir (extrapolate); farklı kaynaklardan elde edilen veriler birleştirilebilir; hızlı ve göreceli olarak ucuz bir yanıtlama yöntemi elde edilebilir. Modellemeler günümüzde randomize kontrollü çalışmaların bulgularının günlük pratiğe genellenmesinde, kısa dönemli sonuçları uzun döneme yayılmış şekilde tahminler yürütmede, sonuçları bilinmeyen veya veri toplanması etik olmayan çıktıları değerlendirmede ve politika yapıcılara fikir verecek kanıta dayalı veri sunma konularında sıklıkla kullanılmaktadır. Model anlaşılacak düzeyde basit ancak problemin özelliklerini kapsayacak kadar da karmaşık olmalıdır. Modellemede birçok basit varsayım gerekmektedir.

Belirsizlik durumunda problemlerin sayısal ve olasılıklı olarak modellenmesine “Karar Analizi” denilmektedir. Karar analizinde olabilecek tüm ihtimalleri göz önüne alarak oluşturulan ilişkiler ağına ise “Karar Ağacı” denilmektedir. Karar analizinin bileşenleri:

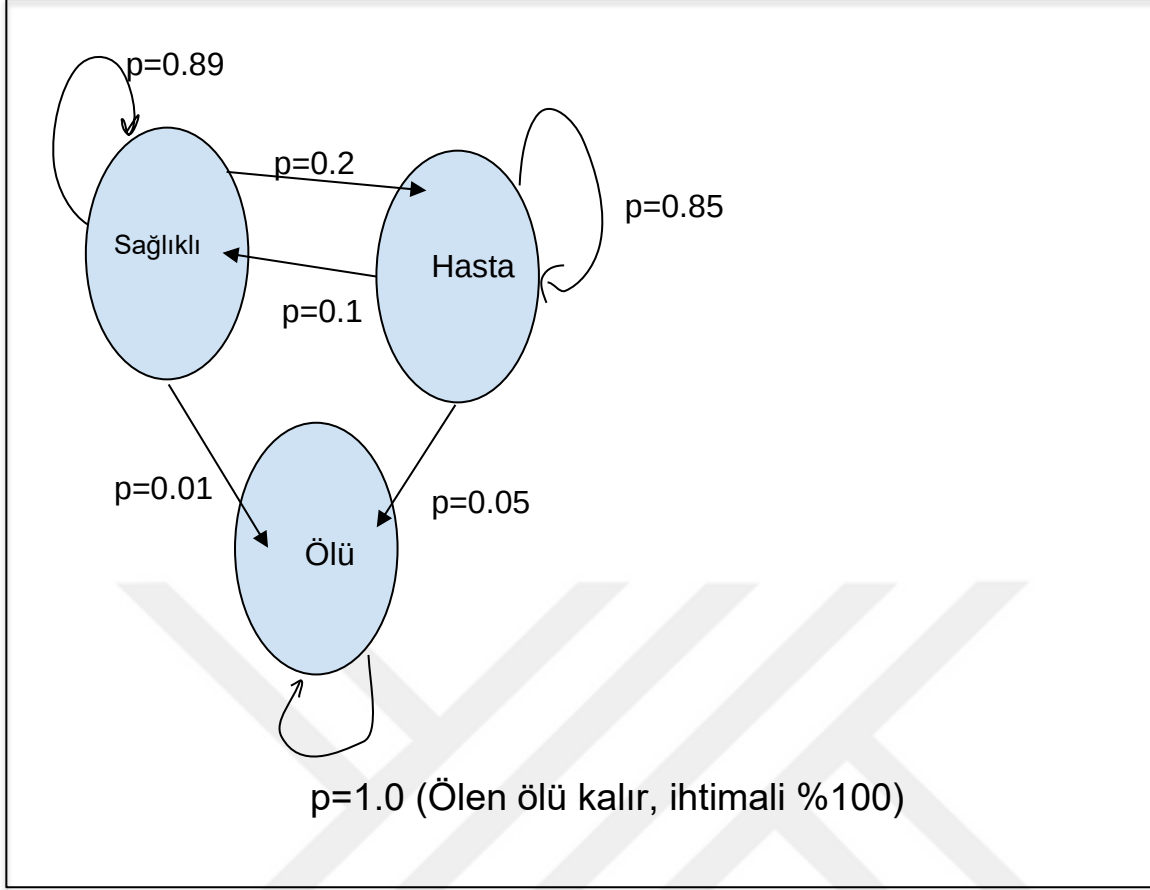
1. Sorunu belirlemek ve sınırlarını çizmek
2. Sorunu yapılandırmak
3. Veriyi toplamak
4. Karar ağacını çözümlmek
5. Duyarlılık analizi yapmaktır.

Örnek olarak apandisit şüphesi ön tanıılı bir hastayı değerlendirmek gerekirse; 6 saat boyunca gözlem veya ameliyata alınması iki farklı seçeneğimiz olarak görülmektedir. Klinik bilgilerimiz üzerine gelecekte oluşabilecek senaryoları değerlendirdiğimizde; 6 saatlik izlem sonrası rüptür riski, acil cerrahi sonrası operatif mortalite, operatif mortalite sonrası rüptür, operatif mortalite sonrası iyileşme, en son olarak da iyileşme veya ölümü düşünebilmeli ve bu durumların sıklıklarını değerlendirmemiz gerekmektedir. Olası senaryoların göz önüne alındığı karar ağacı Şekil 1’de verilmiştir. Karar ağacında her bir strateji için beklenen değerler karar nodlarında hesaplanmaktadır. Beklenen değer, olayların olasılığı ve her bir olaya ait olan maliyet-etkililiğin birlikte hesaplanması ile elde edilmektedir.

Karar ağacı çok karmaşık olacak, modellenmeye çalışılan durum kompleks hastalıklardan oluşacak, o sağlık durumuna ulaşıp, iyileşmeler sıklıkla yaşanabilecek ve olasılıklar zamana bağlı olarak değişebilecek ise “Markov Modellemesi” kullanılmaktadır. Markov modelleri, ilgili bir müdahalenin tüm olası sonuçlarını temsil etmek için hastalık durumlarını kullanır. Bu durumlar ayrıntılıdır ve kişi seçilen bir zaman aralığında bu durumlardan yalnızca birisinde bulunabilmektedir. Başka bir sağlık durumuna geçiş olasılığı sadece o anda bulunulan sağlık durumuna bağlı olmaktadır. Zamanın kendisi, 'döngüler' (tipik olarak belirli sayıda hafta veya ay) olarak adlandırılan ayrı zaman periyotları olarak kabul edilir ve bir sağlık durumundan diğerine (sonraki zaman diliminde) hareketler, 'geçiş olasılıkları' olarak temsil edilir. Tek bir model döngüsü (ve durumlar arasındaki geçişler) için her hastalık durumunda harcanan zaman, bir maliyet ve bir sağlık sonucu ile ilişkili olmaktadır. Markov modelleri, önceki model döngülerinde olanları "hatırlama" konusunda sınırlıdır. Örneğin, hastalığın ilerlemesinden sonra meydana gelenlerin olasılığı, ilerlemeye kadar geçen süre ile ilişkili olabilir. Sağlık durumları bir dereceye kadar bu karmaşıklığı ele almak için ustaca tanımlanabilse de, daha karmaşık hastalıklar için dinamik modelleme tekniklerine ve dinamik modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalık ihtimali %20, iyileşme ihtimali %10, ölüm ihtimali %5 olan bir basit Markov modeli örneği Şekil 2’de verilmiştir.³⁵



Şekil 1. Karar Ağacı Örneği.



Şekil 2 . Basit Markov Modeli Örneği.

2.10.İndirgenme Oranı (İskonto oranı: Discount Rate)

İndirgenme, toplumun genel olarak faydayı geç yerine erken almayı, maliyetleri bir an önce değil geç ödemeyi tercih ettiği inancını yansıtmak için gelecekteki değerleri bugünkü değerlerine dönüştürme sürecidir. Literatürde maliyetleri iskonto etme ihtiyacı konusunda genel bir mutabakat ve uygun iskonto oranının muhtemel değeri veya aralığı hakkında birbirleriyle uyuşan görüşler mevcuttur. Sağlık etkilerinin iskonto edilmesi gerekliliği ve uygun iskonto oranının maliyetler için kullanılanla aynı olup olmayacağı konusunda ciddi tartışmalar halen sürmektedir.

Maliyetleri indirgemenin mantığı, bir tüketim biriminin bireyler ve toplum için değerinin üç olası nedenden dolayı zamanla azalmasıdır. Birincisi, bireyler gelecekteki tüketimden yararlanmak için hayatta olmayabileceklerini hesaba katmaktadır ve toplum da felaket olasılığını dikkate almaktadır. İkincisi, insanlar ve toplum basitçe anlık tüketimi gelecekteki tüketime tercih etmektedir. Üçüncüsü, gelirlerin artması bekleniyorsa, ek bir tüketim biriminden elde edilen marjinal refah kazancı, gelecekte insanlar daha zengin

olduğunda daha düşük olacaktır, yani tüketimdeki herhangi bir artış, gelecekte olduğundan daha değerli olmaktadır. Buna göre, fazladan bir tüketim biriminin zaman içinde değerindeki farklılıklara izin vermek için gelecekteki maliyetleri bugünkü değerlerine indirmek standart uygulama olarak kabul görmektedir. Uygun indirgenme oranı, yukarıda özetlenen felaket olasılığını, saf zaman tercihini ve bir tüketim biriminin değerinin zaman içinde düşme oranını dikkate almaktadır. Bir dizi kılavuz ile birlikte DSÖ %3'ü tavsiye etmektedir. Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı tarafından yakın zamanda yapılan bir inceleme bu değer %3,5 olarak alınmasının daha doğru olacağını iddia etmektedir. Yine de DSÖ, maliyetler için temel durum olarak %3 indirgenme oranı kullanılması ve sonuçların %5-6 indirgenme oranıyla duyarlılık analizinin yapılmasını önermektedir.³⁹

Maliyetler için indirgenme oranının tanımlandığı şekilde sağlık çıktıları için de indirgenme oranının tanımlanması önemlidir. Bazı yazarlar, sağlık etkileri için indirgenme oranının maliyet oranından daha düşük olmasının iyi teorik nedenleri olduğunu göstermiştir.⁴⁰ Gravelle ve Smith⁴¹, tüketimin marjinal faydası gelirdeki artışla birlikte düşerken marjinal sağlık faydası azalmadığı için indirgenme oranının çoğu durumda pozitif olacağını savunmaktadırlar. Acharya ve Murray⁴², toplumun gelecekteki sağlık yararlarını seçmesi için hiçbir neden olmadığını savunmaktadır.

Maliyetler ve sağlık çıktıları için aynı iskonto oranının kullanılmasını desteklemek için yaygın olarak iki pratik argüman geliştirilmiştir. Keeler ve Cretin'in zaman paradoksu bunların ilkidir.⁴³ Sağlık etkileri için daha düşük bir indirgenme oranı kullanılırsa, bir müdahaleyi bir yıl erteleme bugünkü değerinde bir artışa yol açacağını iddia etmiştir. Bu nedenle, sağlık etkileri için maliyetlerden daha düşük oranlar kullanmanın, karar vericilerin tüm sağlık harcamalarını süresiz olarak ertelemesine yol açacağını savunmuşlardır. Bunun açıkça doğru olmadığı ortaya konulmuştur. Çünkü birçok durumda bu yıl sağlığı iyileştirme fırsatlarının kaçırılması halinde gelecek yıl her bir sağlık birimini kazanmak daha pahalı olmaktadır (Örneğin, salgın kontrolü ve önleyici müdahaleler). İkinci gerekçe, Weinstein ve Stason'un tutarlılık argümanıdır.⁴⁴ Bireylerin veya toplumun gelirini sağlığa dönüştürme fırsatının zaman içinde sabit olduğunu savunmaktadırlar. Bu durum müdahalelerin analiz sonuçlarının zaman içinde sabit kalmasını gerektirmektedir. Bu, yalnızca maliyetler ve etkiler aynı oranda iskonto edilirse gerçekleşmektedir. Yine, gelirin sağlığa aktarılmasının sabit olduğu varsayımı muhtemelen doğru değildir. Doğru olsa bile aynı iskonto oranının kullanılması gerekmediği teorik olarak göstermiştir.^{43,44} Washington panelinde, sağlığın gelir açısından değeri zamanla

artarsa, sağlık için indirim oranının maliyetlerden daha düşük olması gerektiği kararına varılmıştır. Ancak henüz analiz için kullanılan modellemelere dinamik zenginlik etkilerini iyi yansıtabilecek etmenlerin eklenmesi genelleşmediği için; maliyet ve sağlık çıktılarında aynı iskonto oranının standart kullanımından henüz ayrılınmaması gerektiği görüşü hakim olmuştur. Uygulama geniş çapta tartışılmaya devam ederken; maliyet etkililik çalışmalarının çoğunda, gelecekteki sağlık yararlarını maliyetlerle aynı oranda, yılda %3 ile %5 arasında bir oranda azaltmak standart uygulama olarak kabul görmektedir.³⁹

Tüm bu bilgiler ışığında DSÖ, hem maliyetler hem de sağlık etkileri için %3 indirgenme oranının kullanılmasını tavsiye etmektedir. Duyarlılık analizinde, sonuçların sağlık etkileri için %1 indirgenme oranı ve maliyetler için %6 indirgenme oranının kullanımına yönelik duyarlılığı test etmeyi önermektedir.

2.11.Duyarlılık Analizleri

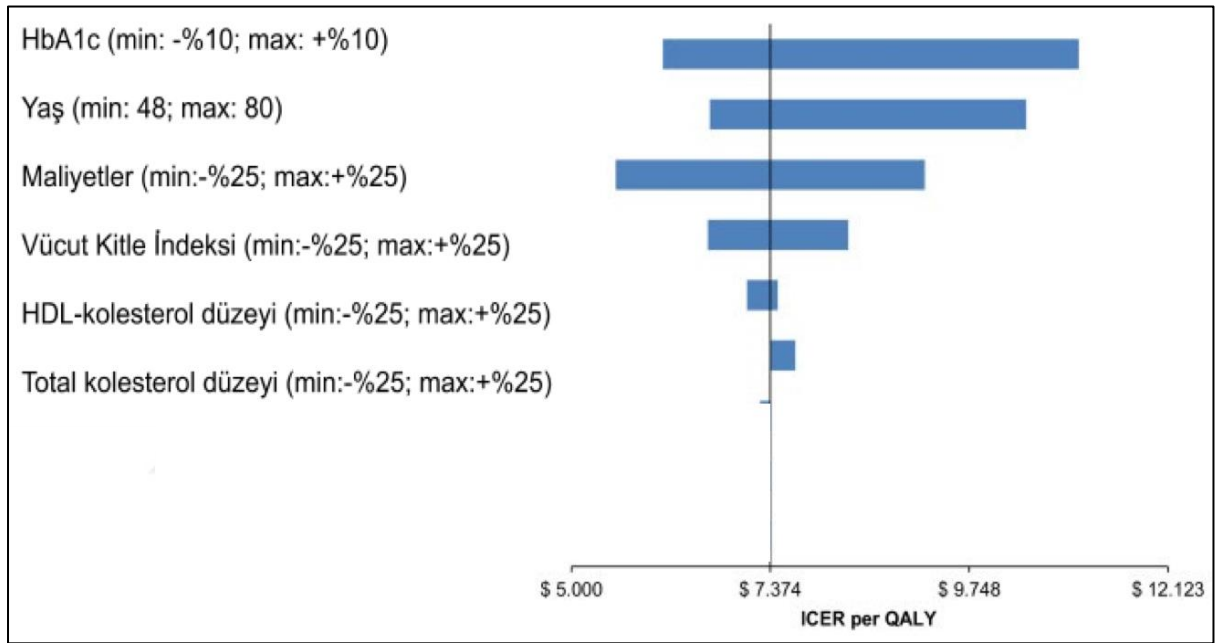
Duyarlılık analizi, bir ekonomik değerlendirmenin sonucuyla ilişkilendirilebilecek güven düzeyini göstermek ve değerlendirmek için kullanılmaktadır. Analiz için kullanılan girdilerin üzerinde yapılan çeşitli temel varsayımlar ve çıktıları üzerindeki etkinin kaydedilmesi ile gerçekleştirilir. Ekonomik değerlendirme yöntemlerinde temel girdi parametrelerinin değerlerinin değiştirilmesini ve ayrıca parametrelerin modelde nasıl birleştirildiğine ilişkin yapısal varsayımları içerir. Duyarlılık analizi farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Bunlar girdi parametrelerinin birer birer değiştirildiği "tek yönlü", aynı anda birden fazla parametrenin değiştirildiği "iki yönlü", genellikle en iyi ve en kötü senaryoların değerlendirildiği "çok yönlü", modelin bir girdi parametresi için etkili olacağı sınır değeri tespit etmeyi ifade eden "eşik değer" analizleridir.

Duyarlılık analizi, değerlendirme sürecinin önemli bir parçasıdır ve karar vericilere ekonomik değerlendirmenin bulgularına dayanarak kararlarının sağlamlığı ve bir karar vermeden önce daha fazla bilgi toplamanın potansiyel değeri hakkında değerli bilgiler vermektedir. Sonucun değişime ne derecede duyarlı olduğunun ortaya konulmasında ve parametrelerin her birinin sonuç üzerinde ne derecede kritik öneme sahip olduğuna dair araştırmacıya bilgi sağlamaktadır.⁴⁵

Özellikle tek yönlü duyarlılık analizi, incelemeyi yapan kişinin belirli bir parametrede meydana gelen değişikliklerin modelin sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmesine

olarak tanınmaktadır. Duyarlılık analizinden elde edilen kapsamlı çıktılar raporlandığı takdirde, hem araştırmacıya hem de okuyucuya model ile ilgili güvenebileceği veya dikkat etmesi gereken noktaları vurgulamaktadır.

Girdilerin değerleri %10-%20 gibi belirli değerlerde azaltılıp artırılarak maliyet-etkililik oranının sonuç değişimi yüzde veya değer olarak takip edilmektedir. Her girdinin sonuç üzerindeki etkisini daha iyi görebilmek adına “tornado diyagramı” denilen grafikler ortaya çıkmaktadır. Bireysel girdi parametrelerinin QALY başına ICER üzerindeki etkisini gösteren tornado diyagramı örneği Şekil 3’te verilmiştir.^{46,47}



Şekil 3. Tornado Diagramı Örneği.

2.12. Ekonomik Araştırmalar Kontrol Listesi

İngiliz Tıp Dergisi’nin (British Medical Journal: BMJ) ekonomik araştırmalar için geliştirdiği bir kontrol listesi mevcuttur. On farklı kategoride yirmi altı maddeden müteşekkil olan bu liste aşağıdaki gibidir.⁴⁸

(1) Araştırma Sorusu

- Araştırma sorusunun ekonomik önemi ana hatlarıyla belirtilmelidir.

- Ekonomik değerlendirmede test edilmekte olan hipotez veya ele alınan soru açıkça belirtilmelidir.

- Analiz için bakış açısı (örneğin, sağlık hizmetleri sistemi veya toplumsal) açıkça belirtilmeli ve gerekçelendirilmelidir.

(2) Alternatiflerin Seçimi

- Karşılaştırma için alternatif müdahalelerin seçiminin gerekçesi verilmelidir.
- Alternatif müdahaleler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

(3) Değerlendirme Şekli

- Kullanılan değerlendirme biçimleri (örneğin, maliyet minimizasyon analizi veya maliyet etkililik analizi) belirtilmelidir.
- Ele alınan sorularla ilgili olarak seçilen değerlendirme formları gerekçelendirilmelidir.

(4) Etkinlik Verileri

- Ekonomik değerlendirme tek bir etkililik çalışmasına dayanıyorsa (örneğin, bir klinik araştırma) o çalışmanın tasarımı ve sonuçlarının ayrıntıları verilmelidir. (örneğin, çalışma popülasyonunun seçimi, konuların tahsis edilme yöntemi, tedavi veya güven aralıklarıyla etki büyüklüğü)

- Ekonomik değerlendirme, bir dizi etkililik çalışmasına ilişkin genel bir incelemeye dayanıyorsa, kanıtların sentez veya meta-analiz yöntemine ilişkin ayrıntılar verilmelidir. (örneğin, araştırma stratejisi, çalışmaların araştırmaya/değerlendirmeye dahil edilmesi için kriterler)

(5) Fayda Ölçüm ve Değerlendirme

- Ekonomik değerlendirme için birincil sonuç ölçütleri açıkça belirtilmelidir. (örneğin, tespit edilen vakalar, yaşam yılları, kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılları (QALY'ler), ödeme istekliliği)

- Sağlık çıktılarının hesaplanmasında kullanılan yöntemlere (örneğin, zaman değişimi, standart kumar, koşullu değerlendirme) ve değerlemelerin elde edildiği konulara ilişkin ayrıntılar verilmelidir. (örneğin, hastalar, genel halkın üyeleri, sağlık bakım uzmanları)

- Verimlilikteki değişiklikler (dolaylı faydalar) dahil edilirse, bunlar ayrı olarak rapor edilmeli ve çalışma sorusuyla ilgisi tartışılmalıdır.

(6) Maliyetleme

- Kaynakların miktarları, bu kaynakların fiyatlarından (birim maliyetler) ayrı olarak rapor edilmelidir.

- Hem miktarların hem de fiyatların (birim maliyetlerin) tahmin edilmesi için yöntemler verilmelidir.

- Para birimi ve fiyat tarihi kaydedilmeli ve enflasyon veya para birimi dönüştürme için yapılan herhangi bir ayarlamaların ayrıntıları verilmelidir.

(7) Modelleme

- Ekonomik araştırmada kullanılan herhangi bir modelin ayrıntıları verilmelidir. (örneğin, karar ağacı modeli, epidemiyoloji modeli, regresyon modeli)

- Model seçimi ve anahtar parametrelerin gerekçeleri verilmelidir.

(8) Maliyet ve Fayda Zamanlamasına İlişkin Ayarlamalar

- Maliyetlerin ve faydaların dikkate alınacağı zaman ufku verilmelidir.

- İndirgenme oranı/oranları verilmeli ve oranların seçimi gerekçelendirilmelidir.

- Maliyetler veya faydalar indirgenmediyse bir açıklama yapılmalıdır.

(9) Belirsizlik İçin Ödeme

- Stokastik veriler rapor edildiğinde, yapılan istatistiksel testlerin ayrıntıları ve ana değişkenler etrafındaki güven aralıkları verilmelidir.
- Bir duyarlılık analizi yapıldığında, kullanılan yaklaşımın ayrıntıları verilmelidir (örneğin, çok değişkenli, tek değişkenli, eşik analizi) ve duyarlılık analizi için değişkenlerin seçimi ve bunların çeşitlendiği aralıklar için gerekçelendirme yapılmalıdır.

(10) Sonuçların Sunumu

- İlgili alternatifler ICER ile karşılaştırılarak rapor edilmelidir.
- Önemli sonuçlar (örneğin, yaşam kalitesi üzerindeki etki) hem ayrıştırılmış hem de toplu halde sunulmalıdır.
- Diğer sağlık bakımı müdahaleleriyle herhangi bir karşılaştırma (örneğin göreceli maliyet etkinliği açısından) yalnızca çalışma yöntemlerinde yakın benzerlik gösterilebildiği zaman yapılmalıdır.
- Orijinal çalışma sorusunun cevabı verilmelidir. Uygun nitelikler veya çekinceler eşlik etmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Türü

Araştırmada bir tam ekonomik değerlendirme yöntemi olan maliyet-etkililik analizi gerçekleştirilmiştir. HPV aşılmasının etkileri orta-uzun vadeli ortaya çıkacağından ve nispeten yeni bir aşı olduğu için, klinik çalışmaların sağladığı bilgilerin yanında matematik modellemelere de ihtiyaç duyulmaktadır. Farklı modellerle farklı değerler/sonuçlar elde edilebilmektedir. DSÖ bunu standardize etmek amacıyla PRIME (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics) modelini geliştirmiştir.⁴⁹ Model toplumsal düzeyde HPV aşılarının etkililiğini ölçmektedir. Ülke düzeyinde veri toplama ve kanıta dayalı karar vermeyi desteklemek için yerel düzeyde kullanılabilecek basit bir modeldir. Bu sadelik ülkelerin kendi verileriyle analizlerini tekrar yapmalarını sağlamakta ve sonuçların ulusal karar alma üzerindeki etkisini artırmaktadır. Bu durum modelin kararlılığını güçlendirmektedir.

3.2.Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler alınmıştır. İlgili izin belgeleri ekte sunulmuştur (Ek.1).

3.3.Araştırmanın Modeli

PRIME, statik bir modeldir. Microsoft Excel'de oluşturulmuş, dört sayfadan oluşan elektronik tablo tabanlı bir araçtır. Ülke seçimi, yaş verileri, çıktı ve özelleştirme sayfalarından oluşmaktadır. PRIME modeli DSÖ tarafından geliştirilmiş ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu 179 ülkenin verileriyle 2014 yılında Lancet'te yayınlanmıştır.⁴⁹ Microsoft Excel tabanlı geliştirilen model, kullanıcıların üzerinde değişiklikler yapmasına izin vermektedir. Böylece ulusal düzeyde daha iyi verilerle daha hassas sonuçlara ulaşmak mümkün görünmektedir. Ayrıca modelin R programlama dilinde bir kütüphanesi de mevcuttur. Programın yeniden kullanılabilirliğini kolaylaştırmak amacıyla oluşturulan bu kütüphaneye GitHub'dan erişilebilmektedir (github.com/lshrm-vimc/prime) (son erişim tarihi:11.09.2020). Bu araştırmanın HPV alt tip 16-18'in yanında diğer yedi alt tipin de kapsayıcılığı

hesaplamalarının modele eklenmesi aşamasında bu kütüphaneden yararlanılmıştır. Modelde işlenecek, modelin girdileri olarak nitelendirilebilecek veriler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Modelin Girdileri.

Girdi Adı	Tanımı
Doğum Kohortu	Araştırmanın kabul ettiği yılda doğan kız çocuk sayısı.
Aşılama Yaşındaki Kız Kohortu	Ülkede rutin aşılamamanın yapıldığı hedef yaştaki kadın sayısı.
Hedef Yaş Grubu	HPV aşılarının normalde uygulanması önerilen yaş.
Kapsayıcılık Yüzdesi	Aşının iki dozunun birden hedef nüfusta beklenen uygulanma oranı.
Etkinlik	Aşının HPV alt tipleri üzerine etkisini takiben rahim ağzı kanserinde azaltıcı oranı.
Tam Aşılama Maliyeti	İki doz aşının ve lojistik maliyetlerinin de hesaplandığı kız çocuk başına aşılama maliyeti.
Lojistik Maliyeti	Tam aşılı kız çocuk başına aşılarda yönetim, taşıma ve diğer lojistik maliyetleri.
Kanser Tedavi Maliyeti	Tanıdan ölüme dek servikal kanserli bir kadının tedavi maliyeti.
Kanser Tanı DALY’si	Servikal kanser tanısı nedeniyle bir yılda ortaya çıkan yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (DALY) değeri.
Kanser Sekeli DALY’si	Bir yaşam yılı içerisinde terminal olmayan ancak servikal kanser tanısı olanlar nedeniyle ortaya çıkan DALY değeri.
Terminal Kanser DALY’si	Bir yaşam yılı içerisinde terminal olan servikal kanser tanısı olanlar nedeniyle ortaya çıkan DALY değeri.
İndirgenme Oranı	Hem maliyetler için hem de kurtarılan DALY’lerin gelecek etkilerini dengelemek adına uygun görülen indirgenme (iskonto) oranı.
Engellenebilir Oran	Aşı içerisindeki alt tiplere bağlı olan rahim ağzı kanserlerinin oranı.

Kişi Başı Gayri Safi Yurtiçi Hasıla (GSYİH)	Ülkede üretilen tüm mal ve hizmetlerin değerinin toplam nüfusa bölünmesi ile elde edilen değer.
Rahim Ağzı Kanseri İnsidansı	Araştırmanın kabul ettiği yılda ilgili yaş grubundaki herhangi bir kadında rahim ağzı kanseri teşhisi konma sıklığı.
Rahim Ağzı Kanseri Mortalite Hızı	Araştırmanın kabul ettiği yılda yaş grubuna göre herhangi bir kadının rahim ağzı kanserinden ölme olasılığı.
Tüm Sebeplere Bağlı Mortalite Hızı	Herhangi bir kadının araştırmanın kabul ettiği yılda ilgili yaş grubunda herhangi bir nedenle ölme olasılığı.

Modelin çıktıları olarak nitelendirilebilecek parametreler ise aşağıdaki gibidir:

- Aşılama Maliyeti
- Tasarruf Edilen Tedavi Maliyeti
- Net Maliyet
- Önlenen Servikal Kansere Sayısı
- Önlenen Ölüm Sayısı
- Kurtarılan Yaşam Yılı
- Önlenen Ölümcül Olmayan DALY Miktarı
- Önlenen Servikal Kansere Başına Artırımlı Maliyet-Etkililik Oranı
- Önlenen Ölüm Başına Artırımlı Maliyet-Etkililik Oranı
- Kurtarılan Yaşam Yılı Başına Artırımlı Maliyet-Etkililik Oranı
- Kurtarılan DALY Başına Artırımlı Maliyet-Etkililik Oranı

3.4.Araştırmanın Tasarımı

Araştırmada kullanılan farklı senaryolar söz konusudur. DSÖ cinsel birleşme öncesi (9-14 yaş arası) öncelikle kız çocuklarına 6-12 ay aralıkla 2 doz aşılama uygulamasını önermektedir.⁵⁰ Farklı aşıların serviks kanserini önlemesi açısından farklı maliyet etkililikleri

olacaktır. Bu yüzden 12 yaşına gelmiş kız çocuklarının iki valanlı veya dört valanlı ve dokuz valanlı aşılarla aşılama modellemesi ile iki ana senaryo (Senaryo-1 ve Senaryo-2) planlanmıştır. Senaryolar SGK ve toplumsal bakış açıları çerçevesinden ayrı ayrı ele alınmıştır. Her senaryonun da birim maliyete karşılık gelen sağlık çıktıları kurtarılan DALY cinsinden karşılaştırılmıştır. Modelin çıktıları olarak aşılama maliyetleri, tedavi maliyetleri, önlenen servikal kanser vaka sayısı, önlenen ölüm sayısı ve ölümcül olmayan (yeti yitimi ile geçirilen) önlenen DALY oranı, kurtarılan yaşam yılı hesaplanmaktadır. Ayrıca artırımlı maliyet-etkililik oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) şeklinde; önlenen servikal kanser vaka başına, kurtarılan yaşam başına, kurtarılan yaşam yılı başına ve kurtarılan DALY başına maliyetlerin oranı hesaplanmıştır.

Hesaplanan değerlerin ICER olarak karşılaştırılmasının yanında, DSÖ raporlarında belirtildiği üzere kurtarılan DALY başına maliyetin kişi başına düşen GSYİH ile karşılaştırılması sonucu maliyet etkililiğine karar verilmiştir.⁵¹ Ayrıca rutinde senaryo-1 müdahalesini uyguladığımızı düşünürsek; “Senaryo-2 bu durumda ne kadar maliyet etkilidir?” sorusunun cevabı, Senaryo-2’nin, senaryo-1’e göre ICER’i hesap edilerek bulunabilmektedir.

3.5.Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini 2018 yılında 12 yaşında olan doğum kohortu ve bu doğum kohortunda bulunan son bireyin ölümüne dek geçen sürede her yıl 12 yaşında olacak kız çocukları oluşturmaktadır. Bir kohort 2018 yılı için 642.968 kız çocuğunu içermektedir. Bunlar arasında orijinal çalışmanın ekinde yer alan hesaplama yöntemine uygun olarak; ölenleri, immün yetmezlikli olanları ve aşı komponentlerinden birine karşı ani oluşan hipersensitivite öyküsü bulunanları dışarıda tuttuğumuzda 610.820 kız çocuğu aşının uygulanacağı hedef grubunu oluşturmaktadır.⁴⁹

3.6.Veriler Toplama ve Maliyetlerin Hesaplanma Yöntemleri

Çalışmada Türkiye’nin ulusal düzeyde verileri kullanılmıştır. Bazı verilere ulusal düzeyde ulaşamamıştır. Eksik veriler literatürde de tanımlandığı şekilde genişletme (extrapolate) veya tahmin etme (estimate) gibi farklı metodlarla düzenlenerek tamamlanmıştır. Tamamı yayınlanmış çalışmalardan ve raporlardan elde edilen verilerin

yanında maliyetler araştırmacı tarafından kanıta dayalı yöntemlerle hesaplanmıştır. Verilerin kaynakları ve maliyetlerin hesaplanma yöntemleri şu şekildedir:

- Doğum kohortu ve ölüm hızları Türkiye İstatistik Kurumu'ndan edinilmiştir. Doğum projeksiyonları Birleşmiş Milletler'in Dünya Nüfus Projeksiyonları ve Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2018-2080 nüfus projeksiyonları göz önüne alınarak yapılmıştır.
- Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü (IHME) tarafından yayınlanan 2018 yılına ait hastalık yükü verileri kullanılmıştır.⁵²
- Servikal kanser suşlarının dağılımıyla ilgili DSÖ'nün de ulusal veri olarak kabul ettiği A. Usubütün'ün çalışması baz alınmıştır.⁵³
- Aşı fiyatları için 2018 yılı Dünya Sağlık Örgütü Amerika Bölge Müdürlüğü (PAHO) aşı listesi ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) fiyatları baz alınmıştır.^{54,55}
- Yaşa özel servikal kanser insidansları, yaşa özel servikal kanser mortalitesi hızları, tüm sebeplere bağlı mortalite hızları GLOBOCAN 2018 raporundaki Türkiye verilerinden alınmıştır.
- Aşının etkililiği ve kapsayıcılığı verileri için yapılmış olan bilimsel literatür göz önüne alınarak, DSÖ ve CDC raporlarından yararlanılmıştır.⁵⁶⁻⁵⁹
- GSYİH için 2018 yıl ortası değerini aynı tarihli dolar cinsinden ifadesi baz alınmıştır.
- İndirgenme (iskonto) oranı DSÖ raporlarında belirtildiği şekilde %3 olarak alınmıştır.

Aşı lojistik ve yönetim maliyetleri araştırmacı tarafından hesaplanmıştır. Depolama, nakliye, uygulama ve yönetim şeklinde dört başlıklı bir yaklaşım sergilenmiştir. Merkez ve Taşra (İl) yönetimleri şeklinde iki boyutlu ele alınarak, araçların, çalışanların ve soğuk zincirin sürekliliğinin maliyetleri dahil edilmiştir. Depolama için merkezin ve illerin hacmi bilinmektedir. Merkez depolamanın gideri hesaplanarak yıllık ortalama m³ değeri üzerinden taşra tahminlemesi yapılmıştır. Dağıtım için yıllık katedilen kilometre, yakıt gideri, personel harcırahları, sefer sayısı ve araç bakım masrafları göz önüne alınmıştır. Uygulama başına maliyetler beş dakika hekim konsültasyonu ve beş dakika hemşire aşı uygulaması ve yan etki bildirimi olarak hesaplanmıştır. Soğuk zincir takibinde, Aşı Takip Sistemi işletim maliyetinin yanında bakanlık merkez ve taşra personelinin soğuk zincir takibinde çalışan maliyetleri

hesaplanmıştır. Merkez teşkilatta 10 personel, her ilde 2 personel resmi görevli olarak çalışmaktadır.

Tanıdan ölüme dek tedavi maliyeti araştırmacı tarafından hesaplanmıştır. Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği Serviks Kanseri Yönetim Kılavuzu ve Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN) tarafından yayınlanan kılavuzlar FIGO sınıflamasının kullanılmasını önermiştir. Kılavuzlara göre oluşturulan algoritma ve tedavi yöntemlerinin sıklık dağılımı için 2019 yılında Diyarbakır’da yapılmış bir çalışmadan yararlanılmıştır.⁶⁰ Hastanede yatış süreleri için PRIME modelini kullanan, tedavi yöntemleri aynı olan Vietnam’da yapılmış başka bir çalışmadan yararlanılmıştır.⁶¹ Tedavi maliyetleri Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kapsamında SGK perspektifinde hesaplanmıştır. Yatış süreleri de göz önünde bulundurularak sosyal perspektifte maliyetler ayrıca hesaplanmıştır. Sosyal perspektif için hastanın işgücü kaybı, günlük yemek ve konaklama giderleri hesaba katılmıştır. Hastanın cebinden çıkan maliyetlerin hesaplamasında 2018 yılı H Cetveline göre memur ve hizmetlilerin alacağı gündelik tutarları olan 38,75 TL kabul edilmiştir. Yatış süresince tam iş gücü kaybı olduğu kabul edilerek, bir günlük asgari ücrete göre brüt 67,65 TL kayıp kabul edilmiştir.⁶²

Ortaya çıkarılan mali değerler uluslararası literatür ile karşılaştırılabilir olması açısından Amerikan Doları cinsinden ifade edilmiştir. Türk Lirası’ndan Amerikan Dolarına çeviriler, 2018 yıl ortası dolar kuruna göre 1\$= 4,67 Türk Lirası olarak hesap edilmiştir.⁶³

3.7.Duyarlılık Analizi

Araştırmada bulunan bulguların tek yönlü duyarlılık analizi, SGK bakış açısına göre yapılarak tornado diagramı çizilmiştir. Modelin girdilerinden her iki senaryo için sabit olanlar ve senaryoya göre farklılaşanlar $\pm \%10$ azaltılıp artırılarak en düşük ve en yüksek değerlerinde analiz edilmiştir. İskonto oranı için literatür incelenerek, en az değer $\%1$, en çok değer $\%5$ olarak duyarlılık analizi gerçekleştirilmiştir. Tornado diagram grafikleri çizilerek parametrelerin çıktıları etkisi tartışılmıştır. Böylece girdilerin her birinin çıktıları üzerindeki önem derecesi kontrol edilmiş ve parametre hassasiyetleri belirlenmiştir. Modelin çıktıları tartışırken girdilerin doğruluğunu tartışmak için de kolaylık sağlamıştır.

Sosyal bakış açısından yapılacak duyarlılık analizi SGK’den farklı sonuçlar üretmeyeceğinden, duyarlılık analizleri yalnızca SGK bakış açısından değerlendirilmiş, ikili ve dörtlü aşısı için birlikte, dokuzlu aşısı için ayrı hesaplanmıştır. Tornado diagramlarının

yanında eşik değeri grafikleri ve en iyi-en kötü senaryo durumları hesaplanarak bulunan temel senaryoların çıktılarıyla birlikte değerlendirilmiştir.



4.BULGULAR

4.1.Kullanılan Kaynaklara İlişkin Bulgular

Modelin girdilerinden 2018 yılında 12 yaşına basmış olan kız çocuklarının doğum kohortu, TÜİK verilerine göre 642.968 kişidir. GLOBOCAN 2018 Raporunda yayınlanan verilere göre tüm sebeplere bağlı beş yaş altı ölüm oranı yıllık 0,0114 ve beş yaştan on iki yaşına kadar olan ölüm oranı ise yıllık 0,002 olarak hesaplanmıştır. Ölümün yanında immün yetmezlikli olanları ve aşı komponentlerinden birine karşı ani oluşan hipersensitivite öyküsü bulunanları dışarıda tuttuğumuzda 610.820 kız çocuğu aşının uygulanacağı hedef grubunu oluşturmaktadır.

Aşının kapsayıcılığı için literatür, ülkede yapılan aşılama oranlarının dikkate alınarak bir tahminde bulunulması gerektiğini belirtmiştir.⁶⁴ Türkiye Sağlık İstatistikleri Raporuna göre 2018 yılı aile hekimliği aşılama hızı %98, okul aşılama hızı ise %88 olarak açıklanmıştır.⁶⁵ Modelde hedef grubun aşılama yaşının okul çağına daha yakın olduğu göz önünde bulundurularak, bu iki değerin arasında olan %90 kapsayıcılık olarak kabul edilmiştir.

Serviks kanseri tanısı alan hastaların DALY kat sayısı 0,08, yıllık terminal olmayan kanser sekeli için DALY kat sayısı 0,11 ve terminal kanser için DALY kat sayısı 0,78 olarak hesaplanmıştır. İskonto oranı DSÖ'nün önerisi ile %3 kabul edilmiştir. 2018 yıl ortası GSYİH değeri 9.693\$ olarak hesaplanmıştır. Modelin tüm senaryolar için geçerli olan girdileri ve hesaplanan değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. PRIME Modelinde Tüm Senaryolarda Geçerli Olan Girdilerin Değeri.

Girdi Adı	Değeri	Kaynağı
Hedef Yaş Grubu	12	DSÖ Önerisi
Kız Doğum Kohortu Nüfusu	642.968	TÜİK

Aşılama Yaşındaki Kohort Nüfusu	610.820	Hesaplama
Aşı Kapsayıcılığı (%)	90	Hesaplama
Kanser Tanısı DALY Katsayısı	0,08	IHME 2018 Güncel Verileri
Terminal Olmayan Kanser Sekeli DALY Katsayısı	0,11	IHME 2018 Güncel Verileri
Terminal Kanser DALY Katsayısı	0,78	IHME 2018 Güncel Verileri
İskonto Oranı (%)	3	DSÖ Önerisi
GSYİH (\$)	9.693	TÜİK

DSÖ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, GLOBOCAN çalışmasında kanser kontrolü ve araştırmalarını bilgilendirmek için küresel kanser istatistiklerini sunmaktadır. GLOBOCAN 2018 Raporunda; Türkiye’den Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Erzurum, Eskişehir, İzmir, Samsun ve Trabzon illerinde bulunan 9 kanser kayıt merkezinden toplanan veriler yer almaktadır. İnsidans verileri incelendiğinde görülmektedir ki yıllık yaklaşık 2500 kadın servikal kanser tanısı almaktadır. Nüfus projeksiyonu için Birleşmiş Milletler’in Dünya Populasyon Beklentileri ve DSÖ Yaşam Tabloları kullanılarak 100 yıllık, 5 yıl aralıklı veriler kullanılmıştır. İnsidans ve mortalite verileri bu tabloya uyumlu hale getirilmiştir. Söz konusu veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Yaş Gruplarına Özgü Servikal Kanser İnsidansı, Mortalite Hızı ve Tüm Sebeplere Bağlı Mortalite Hızları.

Yaş Grubu	Servikal Kanser İnsidansı	Servikal Kanser Mortalite Hızı	Tüm Sebeplere Bağlı Mortalite Hızı
0-4	0	0	0,0114000
5-14	0	0	0,0002330
15-19	0	0	0,0002277
20-24	0,0000007	0,0000020	0,0002277
25-29	0,0000056	0,0000090	0,0003083
30-34	0,0000170	0,0000170	0,0003083
35-39	0,0000360	0,0000270	0,0006280
40-44	0,0000620	0,0000280	0,0006280
45-49	0,0000880	0,0000410	0,0017141
50-54	0,0001100	0,0000550	0,0017141
55-59	0,0001270	0,0000720	0,0046809
60-64	0,0001380	0,0000760	0,0046809
65-69	0,0001430	0,0000900	0,0138176
70-74	0,0001440	0,0001070	0,0138176

75-79	0,0001440	0,0001260	0,0380387
80-84	0,0001460	0,0001470	0,0380387
85-89	0,0001480	0,0001690	0,5887800
90-94	0,0001480	0,0001690	0,5887800
95-99	0,0001480	0,0001690	0,5887800
100	0,0001480	0,0001690	1

4.2.Senaryoların Bulguları

Senaryo-1’de iki veya dört valanlı aşı ile aşılama çalışılmıştır. Servikal kanser oluşumunda etkili olan alttıplerin iki doz şeklinde uygulanması önerilmektedir.⁶⁶ Bu aşılarda rahim ağzı kanserine sebep olan HPV etmenlerinin %75’ine etkili olduğu bilinmektedir.⁵³ Aşıların etkinliğine dair yapılan çalışmalarda aşıları kişilerin hiçbirini inatçı enfeksiyon kapmamıştır. CDC raporuna göre tam aşıları çocuklar için aşının rahim ağzı kanserine karşı koruma etkinliği %100’dür.⁵⁶⁻⁵⁹ Aşıların fiyatları incelendiğinde PAHO fiyatlarına göre iki valanlı aşı 8,5 \$, dört valanlı aşı 9,6 \$ olduğundan aşı fiyatı yüksek olana göre 9,6 \$ olarak modele dahil edilmiştir.^{54,55}

Dokuz valanlı aşının iki doz uygulandığı Senaryo-2’de, bu aşıların rahim ağzı kanserine sebep olan HPV etmenlerinin %90’ına etkili olduğu görülmektedir.⁶⁷ Yapılmış olan faz 3 çalışmalarında etkinlik %90’ın üzerinde bulunmuştur. Literatürde %88-93 arasında dağılım gösteren aşının etkinliği verisi, araştırma kapsamında %90 olarak modele uygulanmıştır.⁶⁸ Dokuz valanlı aşının fiyatı için CDC’nin öneri satış fiyatı ve DSÖ tahminleri göz önüne alınarak 16,81\$ kabul edilmiştir.^{54,55} Senaryolara göre farklılaşan girdiler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Senaryolara Göre Farklılaşan Girdilerin Değeri

Girdi İsmi	Senaryo-1	Senaryo-2
------------	-----------	-----------

Aşı Etkinliği (%)	100	90
Tam Aşılı Çocuk Başına Aşı Fiyat Maliyeti (\$)	19,2	33,6
Alt tiplere Bağlı Olan Servikal Kansere Oranı (%)	75	90

4.3.Hesaplanan Maliyetlere Yönelik Bulgular

Araştırma modelinin keskinliğini artırmak adına maliyet hesapları ulusal ve güncel verilerle hesaplanmıştır. Hesaplanan maliyetlerden ilki tam aşılana çocuk başına lojistik maliyeti, diğeri ise tanıdan ölüme dek servikal kanserli bir kadının tedavi maliyetidir.

Aşı lojistik maliyeti hesaplanırken, depolama - dağıtım - uygulama - yönetim olmak üzere dört farklı süreç için dolar biriminde analiz edilmiştir. Depolama maliyeti birim doz başına 0,12 \$ olarak hesaplanmıştır. Bunun 0,02 \$'ı merkez depolama, 0,10 \$'ı taşrada depolama maliyetidir. Doz başına nakliye maliyeti 0,1 \$ olarak hesaplanmıştır. Bunun %40'ı merkezden taşraya dağıtım yapılırken ortaya çıkan maliyetler iken; %60'ı illerin kendi içerisindeki aşı nakliyesini sağlarken ortaya çıkan maliyettir. Aşının uygulanma maliyeti, ön muayene yapan hekimin ve bilgilendirmenin ardından aşı uygulamasını gerçekleştiren yardımcı sağlık personelinin beşer dakikalık vakitleri baz alınarak birim doz başına 4,17 \$ olarak hesap edilmiştir. Aşılamanın yönetim ve takip maliyetinde bakanlık ve taşra personelinin ücretlerinin yanında, soğuk zincir takibi için Sağlık Bakanlığı'nın geliştirdiği patentli ürün olan Aşı Takip Sistemi yazılımı ve çağrı merkezi maliyetleri de hesap edilerek birim doz başına 0,25 \$ olarak tespit edilmiştir. 2018 yılına ait birim doz başına lojistik maliyeti 4,64 \$ olarak hesap edilmiştir. Bu değerler Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Aşı Lojistik Maliyetleri

Birim (\$)	Depolama	Dağıtım	Uygulama	Yönetim	TOPLAM
Merkez	0,02	0,04	-	0,23	0,27

Taşra	0,1	0,06	4,17	0,02	4,37
TOPLAM	0,12	0,1	4,17	0,25	4,64

Servikal kanser tanılı hastanın tedavi maliyeti hesap edilirken FIGO sınıflamasına göre sıklıklar ve yapılan işlemlerin SUT geri ödeme paket fiyatlarına göre maliyetleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Hastalara uygulanan tedavi işlemleri ve kılavuzlara göre yer alan FIGO sınıflamaları literatürden alınan yatış süreleri ile birlikte Tablo 11’de özetlenmiştir. SGK üzerinde yük olarak bulunan yıllık servikal kanser tedavi maliyeti 7.823.065 \$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca sosyal perspektif açısından yatış süreleri ve dolaylı harcamalar dikkate alınarak hesaplanan yatış maliyeti 2.150.903 \$ olarak tespit edilmiştir. **Tüm bu veriler değerlendirildiğinde; kişi başına düşen, atak başına servikal kanser tedavi maliyeti SGK perspektifi açısından 3.321\$, sosyal perspektif açısından 4.233\$ olarak hesap edilmiştir.**

Tablo 10. FIGO Sınıflandırmasına göre Servikal Kanser Sıklığı ve Tedavi Maliyeti.

FIGO Sınıfı	Sıklığı (%)	Maliyeti (\$)
Ia	5,5	11.910,56
Ib	9,6	577.642,53
IIa	13,7	824.344,53
IIb	15,1	2.365.101,91
IIIa	2,7	425.448,87
IIIb	1,4	220.603,12
IVa	9,6	1.659.311,59
IVb	12,3	1.738.702,93

Genel Toplam	100	7.823.065,54
---------------------	------------	---------------------

Tablo 11. Yapılan İşlemler ve Yatış Süreleri⁶⁹

Yapılan İşlemler	FIGO Sınıflaması	Yatış Süresi (gün)
LEEP ve Konizasyon	Ia, Ib	2
Radikal Histerektomi (RH) ve Lenf Nodu Evrelemesi	Ib, IIa	7
Servikal Kansere için Eş Zamanlı Kemoradyoterapi (CCRT) ve Eksternal Brakiyoterapi	IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb	150
RH, CCRT ve İnternal Brakiyoterapi	IIIa, IIIb, IVa	150
RH ve Palyatif CT	IVb	150

4.4.Maliyet-Etkililik Analizinin Bulguları

Senaryo-1'e göre yapılan aşılama programının maliyeti 15.667.533 \$ iken, senaryo-2'ye göre aşılama programının maliyeti 23.583.760 \$ 'dır. Ancak senaryo-1'de tasarruf edilen tedavi maliyeti 5.344.836 \$ iken, senaryo-2'de 7.696.563 \$ 'dır. %3 İskonto oranına göre indirgenmiş haliyle senaryo-1'in net maliyeti 14.343.544 \$, senaryo-2'nin net maliyeti 21.677.216 \$ olarak hesaplanmıştır. Senaryo-1'e göre kurtarılan DALY miktarı 6.429 DALY'dir. Senaryo-2'ye göre kurtarılan DALY miktarı 9.258 DALY'dir.

Her iki senaryo için kurtarılan DALY başına artırımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) hiçbir müdahalenin yapılmadığı durumla karşılaştırılmıştır. **Senaryo-1 için ICER 2.231 \$ bulunmuşken; senaryo-2 için 2.342 \$ tespit edilmiştir.** PRIME modelinin SGK bakış açısıyla Maliyet-Etkililik Analizi (MEA) çıktıları her iki senaryo için de indirgenmiş ve indirgenmemiş değerleriyle Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo 12. SGK Bakış Açısıyla Maliyet-Etkililik Analizi Çıktıları

		Senaryo -1		Senaryo -2	
Parametreler		İndirgenmemiş	İndirgenmiş	İndirgenmemiş	İndirgenmiş
Aşılama Maliyeti (\$)		15.667.533	15.667.533	23.583.760	23.583.760
Tasarruf Edilen Tedavi Maliyeti (\$)		5.344.836	1.323.989	7.696.563	1.906.544
Net Maliyet (\$)		10.322.697	14.343.544	15.887.197	21.677.216
Önlenen Servikal Kanser Sayısı		1.609	399	2.318	574
Önlenen Ölüm Sayısı		1.090	273	1.570	394
Kurtarılan Yaşam Yılı		21.682	6.139	31.222	8.840
Önlenen Ölümcül Olmayan DALY Miktarı		1.208	290	1.739	418
<u>Artırımlı Maliyet Oranları;</u>					
Önlenen Servikal Kanser Başına ICER		6.414	35.978	6.855	37.759
Önlenen Ölüm Başına ICER		9.467	52.473	10.118	55.070
Kurtarılan Yaşam		476	2.337	509	2.452

Yılı Başına ICER

Kurtarılan DALY Başına ICER	451	2.231	482	2.342
--	-----	-------	-----	-------

Aşılama maliyeti, önlenen kanser vakası ve ölüm sayıları, kurtarılan DALY miktarları SGK bakış açısıyla aynı değerdedir. Senaryo-1 için sosyal bakış açısından tasarruf edilen tedavi maliyeti SGK bakışına göre daha fazla olduğundan, net maliyet de 363.588 \$ daha azdır. Senaryo-2 için sosyal bakıştaki net maliyet SGK bakışına göre 523.567 \$ azdır. Sosyal bakış açısıyla senaryo-1 için ICER 2.175 \$ bulunmuşken; senaryo-2 için 2.285 \$ olarak tespit edilmiştir. Sosyal bakış açısıyla hesaplanan MEA'nin çıktıları Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Sosyal Bakış Açısıyla Maliyet-Etkililik Analizi Çıktıları

Parametreler	Senaryo -1		Senaryo -2	
	İndirgenmemiş	İndirgenmiş	İndirgenmemiş	İndirgenmiş
Aşılama Maliyeti	15.667.533	15.667.533	23.583.760	23.583.760
Tasarruf Edilen Tedavi Maliyeti	6.812.613	1.687.577	9.810.163	2.430.112
Net Maliyet	8.854.920	13.979.956	13.773.597	21.153.649
Önlenen Servikal Kanser Sayısı	1.609	399	2.318	574
Önlenen Ölüm Sayısı	1.090	273	1.570	394
Kurtarılan Yaşam Yılı	21.682	6.139	31.222	8.840

Önlenen Ölüm Olmayan DALY Miktarı	1.208	290	1.739	418
---	-------	-----	-------	-----

Artırımlı Maliyet-Etkililik Oranları:

Önlenen Servikal Kanser Başına ICER	5.502	35.066	5.943	36.847
Önlenen Ölüm Başına ICER	8.121	51.143	8.772	53.740
Kurtarılan Yaşam Yılı Başına ICER	408	2.277	441	2.393
Kurtarılan DALY Başına ICER	387	2.175	418	2.285

Senaryo 1’de kurtarılan DALY başına ICER 2.231 \$ olarak, senaryo-2’de kurtarılan DALY başına ICER 2.342 \$ olarak hesap edilmiştir. 2018 yılına ait kişi başı GSYİH 9.693 \$ olarak tespit edildiğinden, **DSÖ kriterlerine göre her iki müdahale de “çok maliyet-etkili” olarak nitelendirilebilmektedir.**

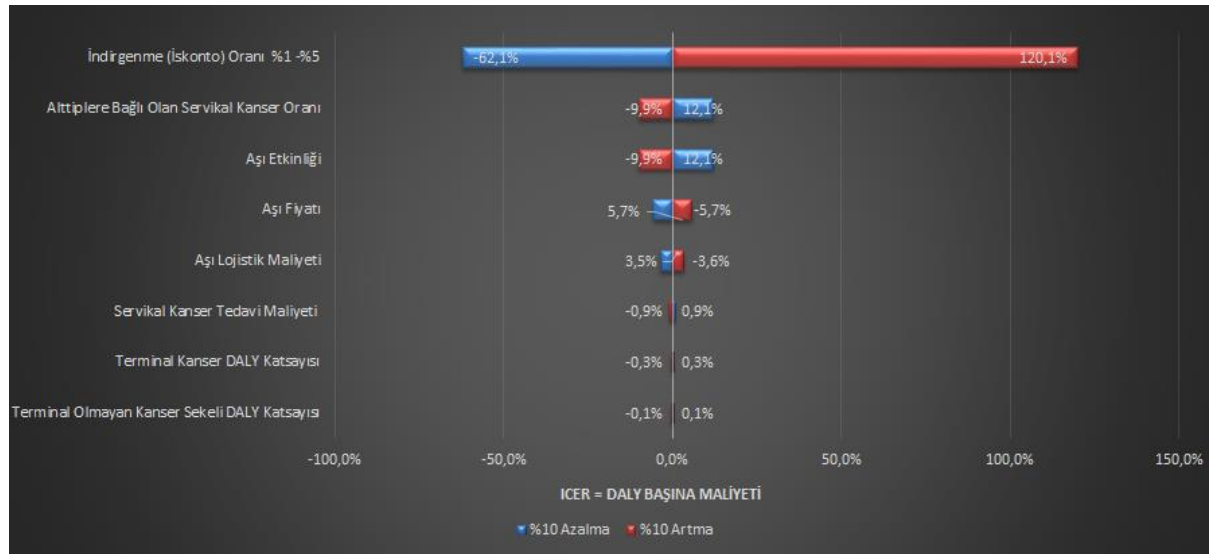
Senaryo 2’de kullanılan aşının maliyeti daha yüksek olmakla birlikte, daha fazla HPV alt tipine etki etmesi nedeniyle tedavi masrafından tasarruf, önlenen servikal kanser vaka sayısı, önlenen ölüm sayısı, kurtarılan yaşam yılı ve kurtarılan DALY miktarları daha yüksektir. Bu durumda tek başına ICER’leri hesaplanan her iki müdahalenin de maliyet-etkililiklerini birbirlerine karşı hesaplamak mümkündür. Senaryoların maliyet farkı 7.333.672 \$, önlenen DALY farkı ise 2.829 DALY’dir. Bu durumda **senaryoların ICER’i 2.592 \$ olarak hesap edilmiştir.**

4.5.Duyarlılık Analizi Bulguları

Tek Yönlü Duyarlılık Analizi

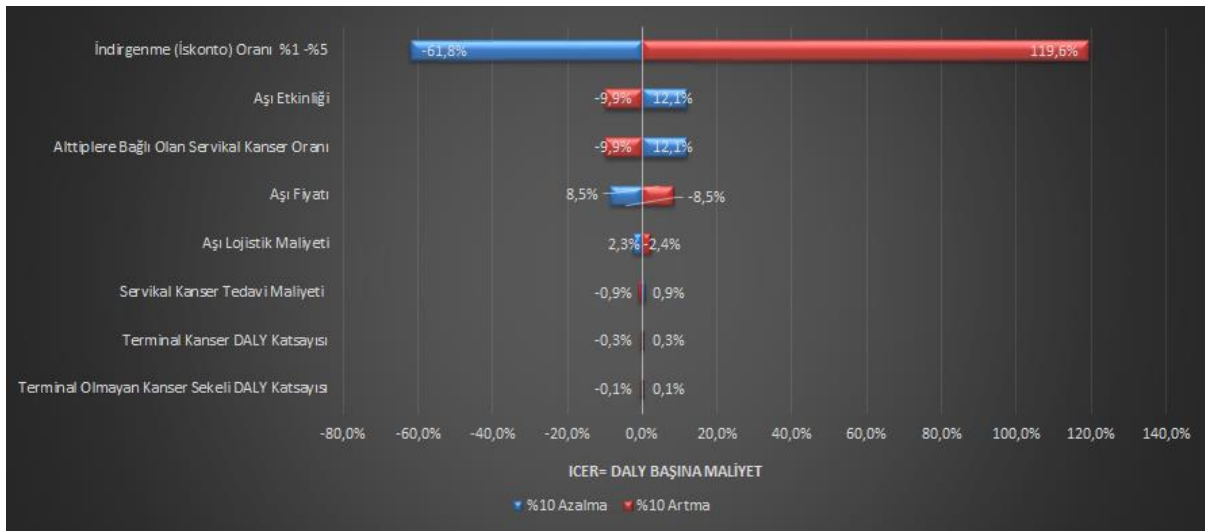
Her iki senaryo için de sabit olan veriler; aşılama yaşındaki kohort, aşı kapsayıcılığı, DALY katsayıları, servikal kanser insidansları, servikal kanser mortalite hızları, tüm sebeplere bağlı mortalite hızları, aşı lojistik maliyeti, servikal kanser tedavi maliyeti verileridir. Senaryoya göre farklılaşanlar ise; aşı etkinliği, aşı fiyatları, alttiplere bağlı olan servikal kanser oranı verileridir.

Senaryo-1 için duyarlılık analizi sonucu anlamlı sonuç veren girdilerin etkisini gösteren tornado diagramı Şekil 4’de gösterilmiştir. ICER’i en çok etkileyen girdi indirgenme oranı olarak tespit edilmiştir. İndirgenme oranı %5 alındığı takdirde ICER’de %120’lik bir artış yaşanmaktadır. Kurtarılan yaşam yılı 6.139’dan 2.940’a düşmektedir. İndirgenme oranı %1 alındığı takdirde ICER’de %62’lik bir azalma yaşanmaktadır. Kurtarılan yaşam yılı 6.139’dan 13.934’e yükselmektedir. Alt tiplere bağlı kanser oranı veya aşı etkinliği %10 azalırsa ICER’de %12,1’lik bir artış yaşanmaktadır. Bu durumda kurtarılan yaşam yılı 6.753 olmaktadır. %10 arttığında ise ICER %9,9 düşmektedir. Bu durumda kurtarılan yaşam yılı ise 5.525’e gerilemektedir. Aşı fiyatında yaşanan %10’luk oynama, doğru orantılı şekilde ICER’i %5,7 değiştirmektedir. Servikal kanser tedavi maliyeti ve DALY katsayılarının değişimi ters orantılı ve %1’den az olacak şekilde ICER’i etkilemektedir. Analizlerin tamamında çok maliyet-etkililik düzeyi korunmuştur.



Şekil 4. Senaryo-1 için Tornado Diagramı.

Senaryo-2 için duyarlılık analizi sonucu anlamlı sonuç veren girdilerin etkisini gösteren tornado diagramı Şekil 5'te gösterilmiştir. Aşı fiyatında gerçekleşen %10'luk bir değişim, senaryo-1'den farklı olarak ICER'i %8,5 etkilemektedir. Aşı lojistik maliyeti de senaryo-1'den farklı olarak ICER'i %2,4 etkilemektedir. Bu değişikliklerde kurtarılan yaşam yılı 8.840 olarak sabit kalmaktadır. Diğer girdiler senaryo-1 ile benzer özellikler göstermektedir.



Şekil 5. Senaryo-2 için Tornado Diagramı.

Grafikler göz önüne alınarak ICER'i en çok etkileyen faktör indirgenme (iskonto) oranı olarak tespit edilmiştir. En çok etkileyen ikinci faktör olarak Aşı Etkinliği ve Alt tiplerin Servikal Kansere Oranı gösterilebilmektedir. Aşı fiyatı, ICER'i etkileyen bir diğer önemli faktördür.

Model girdilerinin duyarlılık analizinde kullanılan ve ICER'i en düşük olacak şekilde etkilediği durumdaki verileri kullanılarak senaryo-1 için en iyi durum senaryosu oluşturulmuştur. Bu durumda önlenen DALY başına artırımlı maliyet 546 \$ olarak tespit edilmiştir. Bu durum senaryo-1'in DALY başına artırımlı maliyeti 2.231 \$ olan ICER verisinin %24,5'i olarak tespit edilmiştir. Yani tüm olası durumların en iyi şekilde yaşandığı senaryoda DALY başına artırımlı maliyet dörtte birine inebilmektedir.

Model girdilerinin ICER'i en yüksek olacak şekilde etkilediği durumdaki verileri kullanılarak senaryo-1 için en kötü durum senaryosu oluşturulmuştur. Böylece önlenen

DALY başına artırımlı maliyet 6.781 \$ olarak tespit edilmiştir. Bu durum senaryo-1'in DALY başına artırımlı maliyeti 2.231 \$ olan ICER verisinin 3,1 katı olarak tespit edilmiştir. Yani tüm olası durumların en kötü şekilde yaşandığı senaryoda DALY başına artırımlı maliyet üç katına çıkabilmektedir. Senaryo-1 için duyarlılık analizinde kullanılan veriler üzerinden oluşturulmuş en iyi - en kötü durum senaryolarının çıktıları Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Senaryo-1 için En iyi - En kötü Durum Senaryoları.

Senaryo-1 için Girdiler	En iyi durum		En kötü durum	
Aşılama Maliyeti	15.499.973	15.499.973	15.499.973	15.499.973
Tasarıf Edilen Tedavi Maliyeti	7.825.374	4.800.476	3.506.747	383.836
Net Maliyet	7.674.599	10.699.497	11.993.226	15.116.136
Önlenen Servikal Kanser Sayısı	2.142	1.314	1.173	128
Önlenen Ölüm Sayısı	1.451	885	795	93
Kurtarılan Yaşam Yılı	28.859	18.546	15.806	2.144
Önlenen Ölümcül Olmayan DALY Miktarı	1.768	1.046	792	86
<u>Artırımlı Maliyet-Etkililik Oranları:</u>				
Önlenen Servikal Kanser Başına	3.583	8.142	10.222	117.708
Önlenen Ölüm Başına	5.288	12.086	15.087	162.191
Kurtarılan Yaşam Yılı Başına	266	577	759	7.052

Kurtarılan DALY Başına	251	546	723	6.781
------------------------	-----	-----	-----	-------

Senaryo-2 için oluşturulan en iyi durum senaryosunda önlenen DALY başına artırımlı maliyet 582 \$ olarak tespit edilmiştir. Bu durum senaryo-2'nin DALY başına artırımlı maliyeti 2.342 \$ olan ICER verisinin %24,9'u olarak tespit edilmiştir. Yani tüm olası durumların en iyi şekilde yaşandığı senaryoda DALY başına artırımlı maliyet dörtte birine inebilmektedir. Model girdilerinin ICER'i olacak şekilde etkilediği durumdaki verileri kullanılarak senaryo-2 için en kötü durum senaryosu oluşturulduğunda ise önlenen DALY başına artırımlı maliyet 7.097 \$ olarak tespit edilmiştir. Bu durum senaryo-2'nin DALY başına artırımlı maliyeti 2.342 \$ olan ICER verisinin 3,0 katı olarak tespit edilmiştir. Yani tüm olası durumların en kötü şekilde yaşandığı senaryoda DALY başına artırımlı maliyet üç katına çıkabilmektedir. Senaryo-2 için duyarlılık analizinde kullanılan veriler üzerinden oluşturulmuş en iyi- en kötü durum senaryolarının çıktıları tablo 15'de gösterilmiştir. Senaryolar arası ICER değişimlerinin benzer olduğu görülmektedir.

Tablo 15. Senaryo-2 için En iyi - En kötü Durum Senaryoları.

Senaryo-2 için Girdiler	En iyi durum		En kötü durum	
Aşılama Maliyeti	23.337.038	23.337.038	23.337.038	23.337.038
Tasarruf Edilen Tedavi Maliyeti	11.268.538	6.912.685	5.049.715	552.724
Net Maliyet	12.068.499	16.424.353	18.287.323	22.784.313
Önlenen Servikal Kanser Sayısı	3.085	1.892	1.689	185
Önlenen Ölüm Sayısı	2.090	1.275	1.145	134

Kurtarılan Yaşam Yılı	41.557	26.706	22.761	3.087
Önlenen Ölümcül Olmayan DALY Miktarı	2.546	1.506	1.141	123

Artırımlı Maliyet- Etkililik Oranları;

Önlenen Servikal Kanser Başına	3.912	8.680	10.824	123.208
Önlenen Ölüm Başına	5.774	12.884	15.976	169.769
Kurtarılan Yaşam Yılı Başına	290	615	803	7.381
Kurtarılan DALY Başına	274	582	765	7.097

4.6.Bütçe Etki Analizi ve Sınır Değer Tespiti

Her iki senaryo için de aşılama hizmetleri aile hekimliği birimlerinde verilmeli ve rutin çocukluk çağı aşılama takvimindeki her aşıda olduğu gibi aile hekimlerinin performansına tabi olmalıdır. Aşılama hızlarımız her ne kadar başarılı olsa da; %98 olduğu için, aşıya erişim sıkıntısı çeken veya aşı tereddüdü yaşayan ailelerde bazı çocuklar aşısız kalabilecektir. SGK'ya yıllık maliyeti senaryo-1 için 15.667.533 \$, senaryo-2 için 23.583.760 \$ olacaktır. Her sene doğum kohortunun düştüğü ve yeni aşı geliştirme çalışmalarının sürdüğü bilgileri göz önüne alındığında, bu maliyetin azalarak devam edeceği tahmin edilmektedir. Senaryo-2, senaryo-1'e göre yıllık bütçeye 7.916.227 \$ ek maliyet getirmektedir.

Eğer aşılar ülkemizde çok maliyet-etkili ile maliyet-etkili sınırında bir fiyatta kullanılırsa SGK'ya yıllık maliyeti senaryo 1 için 16.852.866 \$, senaryo 2 için 25.367.998 \$ olacaktır. Hassasiyet analizlerinde yürütülmüş olan bir diğer analiz işlemi çok maliyet etkili bulunan temel senaryoların aşı fiyatları için sınır değerlerini tespit etmektir. Senaryo-1 için 54

\$'a kadar olan aşı fiyatları için müdahale çok maliyet-etkilidir. 167 \$'ın üzerindeki fiyatlar ise maliyet-etkili bulunmamaktadır. Senaryo-2 için 78 \$'a kadar olan aşı fiyatları için müdahale çok maliyet-etkilidir. 242 \$'ın üzerindeki fiyatlar ise maliyet-etkili bulunmamaktadır.



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1.Model

PRIME modeli ile 179 ülkenin verileriyle yapılan çalışma 2014 yılında yayınlandığında, aynı yıl Gardasil-9 ile nonavalan HPV aşısı FDA onayını almıştır. Dolayısıyla orijinal çalışmada ikili ve dördü aşılar karşılaştırılmış, dokuzlu aşı hesaba katılmamıştır.⁴⁹ Model sadece servikal kanser gelişimini göz önüne aldığından, HPV alt tip 16-18'e göre şekillendirilmiştir.⁷⁰ Bu araştırmada literatürde daha sonraları örneklerine rastlandığı şekilde, modelin parametreleriyle oynamalar yaparak dokuzlu aşının ve diğer beş HPV alttipinin de servikal kanser açısından değerlendirilmesinin önü açılmıştır.^{69,71} Dokuzlu aşının değerlendirmeye katılması için iki parametrenin buna göre revize edilmesi gerekmiştir. Bunlar aşının etkinliği ve alt tiplere bağlı servikal kanser oranıdır.

Bu şekilde yeniden kurgulanan modelde dördü aşı serviks kanseri açısından ikili aşı ile aynı alt tiplere etkili olduğundan, tek bir senaryo şeklinde değerlendirilmiştir. Aşı fiyatı olarak dördü aşının PAHO fiyatı alınması araştırmayı olumsuz etkilememiştir. Çünkü senaryo çok maliyet-etkili bulunmuş olup, aşı fiyatı daha da ucuzladığında MEA sonucunu olumsuz etkileme şansı bulunmamaktadır. Ayrıca duyarlılık analizinde ve eşik değer analizlerinde diğer fiyatlar için de sonuçlar değerlendirilmiştir.

Modelin 2014 yılında DSÖ'nün kabul ederek yayınladığı girdilerden yalnızca indirgenme (iskonto) oranı ve aşılama yaşı araştırmamızın girdileriyle aynıdır. Bunun sebepleri arasında 2014 yılından sonra yapılan bilimsel çalışmalarda aşının iki dozunun yeterli olacağı kararının hakim olması ve yapılan geniş çaplı yaşam yılı kalite çalışmalarının 2018'de güncellenmesi sayılabileceği gibi; aşı lojistik maliyeti ve hastalık tedavi maliyetlerinin araştırmamızda daha ülkemize has mikro verilerle, kesinlik düzeyi daha yüksek olarak hesaplanması ve 2018 yılında kişi başına düşen GSYİH'mızın 2014 yılına göre dolar bazında düşmesi sayılabilmektedir.

5.2.Senaryolar ve Çıktıları

Senaryolarımız arasında farklılaşan girdilerimiz, aşının HPV alt tiplerinin kapsayıcılığı, aşının etkinliği ve aşı birim doz fiyatlarıdır. Literatür incelendiğinde

görülmektedir ki; HPV 16 en yaygın türdür ve servikal kanserlerin ortalama %58,9 (43,9-72,4)'unda tespit edilmektedir. HPV 18 ikinci en yaygındır ve servikal kanserlerin ortalama %15,0 (3,7-27,9)'inde tespit edilmektedir.^{53,72,73} DSÖ tarafından HPV-16 ve 18 alttiplerinin sorumlu olduğu serviks kanserleri en az %70 olarak kabul görmektedir.⁷⁴ Türkiye'de yapılmış çalışmanın verileri incelendiğinde ise; HPV16 %64,7, HPV18 %9,9, HPV45 %9,9, HPV31 %3,0 ve HPV33 %2,2 bulunmuştur. HPV-16 ve 18 alt tiplerinin sorumlu olduğu servikal kanserlerin %75,4 (69,9-81,0) olduğu görülmektedir.⁵³ Modelimizde bu değer %75 alınmıştır. Dokuz valanlı aşının içerisindeki alt tiplerin servikal kanserlerdeki sıklığı Türkiye'de yapılan çalışmada %90,6 olarak tespit edilmiştir. Modelimizde bu değer %90 alınmıştır.

HPV alt tiplerinin dağılımı ile ilgili olarak Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu'nun araştırmasında rahim ağzı kanserinde HPV 16 ve 18'in birlikteliği %70-75 oranında bulunmuştur¹¹¹⁻¹¹³. Ülkemizde ise HPV 16 ve 18'in toplam görülme oranı farklı çalışmalarda ortaya konulmuş olmasına karşın; genellenebilir olarak kabul edilen oran %75,4'dür⁵³. Takiben sıklık sırasına göre HPV 33, 45, 31, 58, 52, ve 35 tespit edilmiştir ve kıtalar arasında sıklık oranları benzerdir.¹¹² Çorum ili KETEM'inde 2014-2018 yılları arası 33.649 kadın taranmıştır. Kadınların 1108'inde HPV pozitifliği saptanmıştır. Yalnızca Tip 16 bu hastaların %15'inde, yalnızca Tip 18 %1'inde saptanmıştır. Tip 16 ve 18'in birlikte %28'ini oluşturduğu görülmüştür.¹¹⁴ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan başka bir çalışmada 2012-2014 yılları arasında Mikrobiyoloji bölümünde genotip tayini amacıyla gönderilen 328 hastadan toplanan verilere göre; Tip 16 %49 ile en sık saptanan alt tiptir. Tip 51 %20 ile ikinci, Tip 18 %19 ile üçüncü sıklıkta saptanan alt tiplerdir.¹¹⁵ Türkiye'de 2010-2015 yılları arasında yapılmış olan hastane temelli çalışmalarda Tip 16 en düşük % 14,2 bulunmuştur.¹¹⁶ En yüksek ise %46,3 bulunmuştur.¹¹⁷ Eskişehir'de yürütülen başka bir çalışmada Tip 16 %44 ile en sık, Tip 18 %12 ile ikinci en sık alt tip olarak tespit edilmiştir.¹¹⁸

Araştırma modelinde aşılama için 12 yaş kurgulanmıştır. Aşılama yaşına göre yapılan bir maliyet-etkililik çalışmasında, 12-16 yaş arası uygulama çok maliyet etkili bulunmuştur. 25 yaşına kadar düşerek devam eden maliyet etkililik oranı, sonrasında hızla maliyet etkili olmayan bir orana doğru geçiş yapmaktadır.¹¹⁹ Avrupa'da 28 ülkede yapılan bir çalışmada ülkelerin tamamının 11-15 yaş arası HPV aşısı uygulaması yaptıkları kayıt altına alınmıştır.¹²⁰ Türkiye'de yapılan bir çalışmada 9-18 yaş arası çocuk hekimleri arasında HPV aşısının önerildiği ve bunun aşığı yaptırmada en etkili unsur olduğu bulunmuştur. Klinisyenler

arasında 10-12 yaş arasında aşının önerilmesinin, 16-20 yaş arasında aşının önerilmesinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹²¹

Aşı etkinlikleri konusunda çeşitli tartışmalar mevcuttur. Bunun en önemli sebeplerinden birisi klinik çalışmaların hiçbir servikal kansere karşı etkililiği veya etkinliği belirlemek için tasarlanmamıştır. Hiçbir çalışmada rapor edilmiş rahim ağzı kanseri vakası yoktur.⁷⁵ Tüm etkinlik çalışmalarında kontrol olarak aktif bir aşı veya gerçek bir plasebo yerine alüminyum-adjuvan içeren bir kontrol kullanılmıştır.⁷⁶

DSÖ 9-12 yaş aralığını aşılacak için optimum aralık olarak göstermesine karşılık, klinik çalışmalarda 15-26 yaş aralığı kullanılmaktadır. Çalışmalarda HPV enfeksiyonu varlığı ve prekanseröz lezyonlar tanılabilmektedir. Genital sistemin squamöz intraepitelyal lezyonları üç sınıfa ayrılmıştır. İkinci ve üçüncü grade'ler yüksek riskli kanserden önceki aşama olarak kabul edilmiştir. Ayrıca kalıcı enfeksiyon da servikal kanser işaretlerinden sayılmıştır.⁷⁷

16-18 üzerine yapılan faz 3 klinik çalışmalarda; yeni enfeksiyonu önleme oranı %96,9, 6 ay sürece kalıcı enfeksiyonu önleme oranı %94,3, 12 ay sürece kalıcı enfeksiyonu önleme oranı %100 ve CIN3 önleme oranı ise %100 bulunmuştur.⁷⁸ Bir başka klinik çalışmada ise CIN3 önlenmesi %97-100 arası bulunmuştur.⁷⁹ Bu durum dokuzlu aşı için yapılan klinik çalışmalarda da benzerdir.⁸⁰ Alt tip 16 ve 18, çapraz reaksiyon yoluyla 31-33 ve 45 alt tiplerine karşı da korur diye savunulmaktayken, sonradan 31 i koruyabileceği ama diğerlerinin araştırma tasarımıyla kaynaklandığı ile ilgili tartışmalar baş göstermiştir.^{81,82} Buna rağmen 2006 yılından itibaren aşı uygulanan Avrupa ülkelerindeki iyi dokümantasyon sonrası CIN3 vaka sayısında bariz düşüşler gerçekleştiği literatüre girmiştir.⁸³

Yapılan klinik çalışmalarda dokuzlu aşının da CIN3'ü %85-91 oranında düşürdüğü gözlenmiştir. İçerdiği diğer beş alt tiple %97 oranında korunma sağladığı belirlenmiştir. Genital siğillerin %85'inin alt tip 6 ve 11'e bağlı olduğu tespit edilmiştir.⁸⁴ Dörtlü aşının klinik çalışmasında genital siğillere etkisi %90'ın üzerinde bulunmuştur.⁸⁵ Avustralya ve Danimarka'daki çalışmalar da bu bulguları desteklemiştir. İngiltere'de uygulanan bivalan aşının bile toplumsal bağışıklık dolayısıyla genital siğilleri %20 düşürdüğü yapılan çalışmayla iddia edilmiştir.^{86,87}

Servikal kanserin önlenmesi için aşılınması gereken kişi sayısı %95 etkinlik ve ömür boyu koruyuculukta 324 kişi olarak tespit edilmiştir. Yıllık %3 aşı etki sönümlenmesi ile bu

sayı 9080 kişiye çıkmaktadır. Ancak rapel doz ile 480 kişi yeterli olmaktadır. Koruyuculuk 30 yıl kabul edildiği takdirde aşının etkisinin yıllık %3 sönümlenme ile aynı olduğu görülmüştür. Koruyuculuk 10 yıl kabul edildiği takdirde, servikal kansere yönelik etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Aşı etkinliği %70 olarak kabul edilirse aşılınması gereken 688 kişi olarak tespit edilmiştir. Aşıların etkinliği için antikör tepkilerinin en az beş yıl sürdüğü verisi bulunurken, uzun vadeli aşı etkinliğini izlemek için gözlemsel çalışmalar devam etmektedir.⁸⁸

İndirgenme oranı olarak ülkelerin çoğu kılavuzlarında %1-%5 arasında değerler kullanmaktadır.⁸⁹ Örneğin, Birleşik Krallık 2004 yılına kadar maliyetler için % 6 ve sağlık etkileri için % 1,5 indirgenme oranlarını kullanırken, günümüzde hem maliyetler hem de sağlık etkileri için %3,5 kullanmaktadır.⁹⁰ Çoğu ülke, ekonomik değerlendirme sonuçlarının iskonto oranı ve prosedürün seçiminden etkilenip etkilenmediğini incelemek için temel durum analizine eşlik eden, belirlenmiş alternatif iskonto oranlarıyla (iskonto yapılmaması dahil) duyarlılık analizlerini açıkça önermektedir. Ayrıca, temel durum analizinde maliyetler ve etkiler için aynı iskonto oranını öneren İspanya ve İsveç, duyarlılık analizlerinde farklı indirgemenin kullanılmasını önermektedir. Birleşik Krallık, %1'lik bir felaket riski oranı, %2'lik bir beklenen gelir büyüme oranı ve %0,5'lik bir saf zaman tercih oranı içeren maliyetler ve etkiler için %3,5'lik bir oran önermektedir.⁹¹ Farklı ülkelerin kullandıkları ve kullanmaya devam ettikleri indirgenme oranları Tablo 16'da özetlenmiştir. Üzerinde uzlaşılmış değerler bulunmamakla birlikte en çok tercih edilenler %5 ve %3'tür. Ayrıca hassasiyet analizlerinde de %0 - %6 arasındaki değerler kullanılabilir.^{90,92}

Tablo 16. Ülkelerin Kullandıkları İndirgenme Oranları ve Değişimleri.⁹³

Ülke	Maliyet için (%)	Sağlık Etkisi için (%)	Yıl Aralığı
Avustralya	5	5	1992-Günümüz
Belçika	3 (0-3-5)*	1,5 (0-5)*	2006-Günümüz
Kanada	5	5	1994-2017
	1,5 (0-3)*	1,5 (0-3)*	2017-Günümüz

İrlanda	4	4	2010-2014
	5	5	2014-2019
	4 (0-6)*	4 (0-6)*	2019-Günümüz
Hollanda	4	4	1999-2005
	4	1,5	2005-Günümüz
Yeni Zelanda	10	10	1999-2005
	8	8	2005-2007
	3,5 (0-5)*	3,5 (0-5)*	2007-Günümüz
Birleşik Krallık	6	1,5	2001-2004
	3,5 (1,5)*	3,5 (1,5)*	2004-Günümüz
Avusturya	3 (0-5-10)*	3 (0-5-10)*	Günümüz
Hırvatistan	3	3	Günümüz
Estonya	5	5	Günümüz
Finlandiya	3	3	Günümüz
Macaristan	3.7 (2-5)*	3.7 (0-5)*	Günümüz
Fransa	4 (İlk 30 yıl sonrası %2)	4 (İlk 30 yıl sonrası %2)	Günümüz
Almanya	3	3	Günümüz
İspanya	3	3	Günümüz
Portekiz	5	5	Günümüz
Rusya	5	0	Günümüz
Polonya	5 (0)*	3,5 (0,5)*	Günümüz

İsveç

3 (0-5)*

3 (0-5)*

Günümüz

* Ülkelerin hassasiyet analizinde kullandıkları değerler ifade edilmiştir.⁹⁴

Yeti yitimine bağlı yaşam yılı (DALY) hesabı için eleştiriler mevcuttur. Açıkça engelli veya hasta insanların yaşamlarının sağlıklı insanlarınkine göre daha az değere sahip olduğunu varsaydığını savunanlar mevcuttur. Engellilerin yaşamlarını uzatacak müdahaleler için kıt sağlık kaynakları üzerinde daha az hak sahibi oldukları ön kabulünde olduğu savunulmaktadır. Yine de yerine alternatif bir öneri sunmak yerine DALY protokolünün DSÖ tarafından devam eden revizyonunda bu sorunların ele alınması gerektiğini savunmaktadırlar.⁹⁵

Her iki senaryo için, SGK bakış açısına göre ele alınan bulgulara hastalığın oluşturduğu maliyetler sosyal bakış açısına göre daha az olarak hesaplanmıştır. Her iki senaryo için de aşılama çok maliyet-etkili bulunmuştur. Bunun en temel sebebi ölümlerin engellenmesi ile kazanılan yaşam yılıdır. Kazanılan yaşam yılı başına SGK senaryo-1 için 2.231\$, senaryo-2 için 2.342 \$ ödemeye istekli olmalıdır.

Senaryoların ICER'i 2.592 \$ olarak hesaplandığından; Senaryo-2'nin Senaryo-1'e göre daha maliyet etkili olduğunu söylemek mümkündür. Ancak 2'li veya 4'lü aşı yerine 9'lü aşının uygulanması tercih edilecek olursa kazanılan ekstra her bir DALY uğruna 2.592 \$ ödemeye istekli olunmalıdır.

Daha önce HPV aşısının maliyet-etkililiği alanında Türkiye'de yapılmış ve yayınlanmış bir makaleye rastlanmamıştır. Ancak 2014 yılında Sözmen ve arkadaşlarının 17. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde bildiri olarak sunduğu "Türkiye'de Serviks Kanseri Taramasının Yaygınlaştırılmasının ve İnsan Papilloma Virüs Aşısı'nın Uygulanmasının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" çalışmasında, iki doz aşı uygulanması tek başına maliyet etkili bulunurken, var olan tarama programı genişletilmeden yapılan aşılama maliyet-etkili bulunmamıştır.⁹⁶ Yine 2014 yılında yayınlanan, 179 ülkenin verilerinin değerlendirildiği orijinal araştırmanın ekinde belirtildiği üzere çalışma için kullanılan parametrelerin veri kalitesi olarak servikal kansere yol açan HPV tip dağılımı tatmin edici, servikal kanser insidansı ve mortalitesi tatmin edici değil olarak belirtilmiştir. Yalnızca 2'li veya 4'lü aşılama senaryosu kullanılmıştır. Aşılama çok maliyet-etkili olarak bulunmuştur.

Modelin geliştirildiği orijinal çalışmanın sonuçları ile bu araştırmanın sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. Orijinal Çalışma ile Çıktıların Karşılaştırılması.

Parametre	2014 Lancet 179 Ülke Çalışması	2018 Türkiye Aşılama MEA Çalışması	HPV
Hedef Populasyon	657.032		610.820
Aşılama Maliyet (\$)	29.140.674		15.667.533
Net Maliyet (\$)	28.814.305		14.343.544
Önlenen Kanser Sayısı	555		399
Önlenen Ölüm Sayısı	380		273
Kurtarılan Yaşam Yılı Başına ICER	3372		2337
Kurtarılan DALY Başına ICER	3220		2231
GSYİH (\$)	10524		9693

Çin’de 2019 yılında yapılan ve aynı modeli kullanan çalışmada dokuzlu aşının iki dozunun 450 - 550 \$ arasında olması sınır olarak bulunmuştur. Araştırmamızın Senaryo-2’inde iki doz aşılama maliyet-etkililik sınır değeri 484 \$ olarak bulunduğu; dokuzlu aşı sınır fiyatları benzer tespit edilmiştir. Dokuzlu aşının ICER değeri 23.012 \$ bulunmuştur. Bu çalışmada dokuzlu aşının ICER değeri 2.342 \$ bulunmuştur. İndirgenme oranını %3, aşı etkinliğini %100 olarak kabul etmiştir. Çin araştırmasında dokuzlu aşının dördü aşıya göre ICER değeri 35.000 \$, ikili aşıya göre ICER değeri 50.455 \$ olarak tespit edilmiştir. Dokuzlu aşı, diğer aşılara karşı maliyet etkili tespit edilmemiştir.⁹⁷

Vietnam’da 2017 yılında, Bangladeş’te 2020 yılında yapılan ve aynı modeli kullanan çalışmada, ikili ve dörtlü aşı karşılaştırılırken, Vietnam’da üçer doz, Bangladeş’te ikişer doz şeklinde uygulanması araştırılmıştır. Vietnam çalışmasında, dördü kanserin farklı evrelerinde tanımlanmış, biri ortalama kanser tedavisi giderlerinden hesaplanmış beş farklı senaryo çalışılmıştır. Senaryoların tamamında ikili ve dörtlü aşı ICER’leri karşılaştırılmıştır. Bangladeş çalışmasında ise, ikili ve dörtlü aşı GAVI ve liste fiyatlarına göre üç senaryoda incelenmiştir. Senaryoların tamamında okulda aşılama, sağlık tesisinde aşılama ve dışarıda aşılama stratejileri değerlendirilmiştir. İndirgenme oranını her iki çalışma da %3, aşı etkinliğini Vietnam %100, Bangladeş %95 olarak kabul etmiştir. GAVI fiyatlarına göre ICER Vietnam’da 780 - 1.200 \$ arasında değişmiştir. Bu değerler çok maliyet etkili olarak bulunmuştur. Bangladeş çalışmasında ise ICER 356 - 3.250 \$ arası değişmektedir. Bu değerde 854 \$’ın üzeri maliyet etkili değildir. GAVI fiyatına göre ikili aşı uygulanması maliyet etkili, diğer senaryolar maliyet-etkili değil olarak bulunmuştur.^{61,70}

5.3.Duyarlılık Analizleri

Senaryo-1’de alt tiplere bağlı servikal kanser oranı ve aşı etkinliği ICER üzerinde ters orantılı ve aynı etkiye sahip olarak bulunmuştur. Yani değerlerin %10 düşüşü, kurtarılmak istenen yaşam yılı başına ödenmesi gereken para miktarını daha fazla olacak şekilde artırmaktadır. Dolayısıyla aşı içerisindeki alt tiplerin servikal kanser yapma oranı ve özellikle aşı etkinliğindeki ciddi bir azalma teorik olarak maliyet-etkililiği olumsuz etkileyebilmektedir. Ancak literatür göz önüne alındığında servikal kanserin tip 16 ve 18’e bağlı olma durumunun tespit edilen en düşük değeri %70 olarak bildirilmektedir.⁹⁷ Duyarlılık analizinde bu değerin de altında olarak %67,5 kullanıldığından, değişiminin veya yanlış hesaplanmasının maliyet-etkililik sonucunu değiştirecek düzeyde etkili olmadığı düşünülmektedir.

Aşı etkinliği için faz III çalışmalarında ulaşılan kalıcı enfeksiyonlardan koruma oranı en düşük %94,3 olarak tespit edilmiştir.⁷⁸ Duyarlılık analizinde bu değerin de altında bulunan %90 etkinlik oranı kullanıldığından, aynı şekilde değişiminin veya yanlış hesaplanmasının maliyet-etkililik sonucunu değiştirecek düzeyde etkili olmayacağı düşünülmektedir. Her iki değer değişimi için de ICER en düşük 2010 \$, kurtarılan DALY 7607 birim, en yüksek ICER 2502 \$, kurtarılan DALY 6224 birim olarak tespit edilmiştir. Aşı fiyatı, doğru orantılı olarak %5,7 birim maliyeti etkilemektedir. Aşı lojistik maliyeti ise doğru orantılı olarak %3,6 birim

maliyeti etkilemektedir. Yani aşı fiyatındaki 10 liralık artış 57 kuruş, lojistik maliyetindeki 10 liralık artış 36 kuruş civarında ICER'i artıracaktır. Bu durum kazanılan yaşam yılına karşılık aşının fiyatının önem derecesini gözler önüne sermektedir. Yine tedavi maliyeti ters orantılı olarak ancak %1'in altında, DALY katsayıları ise ters orantılı olarak %0,5'in altında etkilemektedir.⁹⁸

Aynı modeli kullanan başka bir çalışmada duyarlılık analizi sonucunda ICER'i etkileyen girdiler en yüksekten düşüğe %1-5 indirgenme oranı, %25 azaltıp artırarak aşı etkinliği, DALY katsayıları ve kanser tedavi maliyetleri olarak tespit edilmiştir.⁷⁰ Ayrıca duyarlılık analizinde aşılama yaşının 13 olması ve 26 olması değişimleri de incelenmiştir. Tornado diyagramlarının benzerliği duyarlılık analizimizin güçlülüğü konusunda olumlu fikir vermektedir.

Senaryo-2'de Senaryo-1'den farklı olarak aşı etkinliği ve aşı içerisindeki alt tiplerin servikal kanser yapma oranındaki değişimler için ICER en düşük 2110 \$, kurtarılan DALY 10.954 birim, en yüksek ICER 2625 \$, kurtarılan DALY 8.962 birim olarak tespit edilmiştir. Aşı fiyatı doğru orantılı olacak şekilde %8,5 birim maliyeti, aşı lojistik maliyeti ise %2,4 birim maliyeti etkilemektedir. Aşı fiyatının senaryo-1'e göre daha etkili olması, aşılama müdahalesi maliyetinde daha yüksek bir pay almasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca senaryo-1 aşılama müdahalesi olarak değerlendirildiğinde %9,3 birim etkili olurken; senaryo-2 %10,9 birim etkili olmaktadır.

İndirgenme oranı, her iki senaryo için de ICER üzerinde en etkili girdi olarak tespit edilmiştir. %1 kabul edildiğinde doğru orantılı şekilde ICER'i %62 azalttığı ve Senaryo-1 için 15.756 kurtarılan DALY, Senaryo-2 için 22.689 kurtarılan DALY tespit edilmiştir. %5 kabul edildiğinde doğru orantılı şekilde ICER'i %120 artırdığı ve Senaryo-1 için 3303 kurtarılan DALY, Senaryo-2 için 4757 kurtarılan DALY tespit edilmiştir.

Hali hazırda servikal kanser için risk grubu olan 30-65 yaşındaki kadınların %67'si HPV-DNA ve pap-smear ile taranmış durumdadır.⁹⁹ 12 yaşında aşılacak populasyon 30 yaşına geldiğinde (18-20 yıl içerisinde) tarama gereksinimi olacak kişiler azalacak ve ek maliyetten kurtulunacaktır. Ayrıca servikal kanser vaka sayıları zaman içerisinde azalacağından, yaklaşık 20 yıl sonrasında itibaren kanser tedavi maliyetleri düşüşe geçecektir.

Bütçe-etki analizinde ulaşılan sonuçlarla ilgili, yıllık aşı bütçesi yaklaşık 300.000.000 \$ olduğundan, 15.667.533 \$ senaryo-1'in aşı bütçesine %5,2'si kadar, 23.583.760 \$ senaryo-

2'nin %7,9'u kadar ek yük getireceği öngörülmektedir.¹⁰⁰ Yıllık yaklaşık 2500 kadın rahim ağzı kanseri tanısı almaktadır. Araştırma kapsamı dışında bulunan prekanseröz lezyon ve genital siğiller de hesaba katılacak olursa, HPV aşılmasının çok daha fazla sayıda kadının yaşam kalitesini etkileyeceği tahmin edilmektedir.

5.4.Diğer Hususlar

Çalışmamızda ikili ve dördü aşı servikal kansere etki eden alt tipleri açısından farklı olmadıkları için birbirleriyle karşılaştırılmamıştır. 2'li veya 4'lü arasındaki tek fark aşı maliyetleri dolayısıyla aşılama maliyetleridir. PAHO fiyatlarına göre, 4'lü aşı uygulama stratejisi, 2'li aşı uygulama stratejisinden 1.099.476 \$ daha pahalı gerçekleşecektir.

Halihazırda mevcut olan tüm HPV aşıları, en önemli HPV alt tipleri 16 ve 18 ile ilişkili enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı iyi derecede koruma sağlamaktadır. Bu koruma, çeşitli denemelerde serviks, vulva, vajina ve anüste de gösterilmiştir. Diğer onkojenik türlere karşı koruma, her aşı için farklıdır. Çapraz koruma, tipe özgü koruma kadar güvenilir değildir ve kısa süreli olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla, dokuz valanlı HPV aşısının, HPV ile ilişkili kanser öncesi ve invaziv kansere karşı en geniş korumayı sağlaması beklenmektedir.⁷⁷

Çalışmamızın kapsamı dışında kalmasından ötürü genital siğillerle ilgili yorum yapılamamıştır. Ancak literatürde dördü aşının siğillere etkisinden ötürü ikili aşından daha maliyet etkili olduğu sonucu hakimdir. Ayrıca dokuzlu aşının icat edilen son HPV aşısı olması, uygulanan kohortlar üzerinde diğer aşılarla göre az çalışılmış olması dokuzlu aşının uygulanma stratejisinin dezavantajlarından sayılabilmektedir.¹⁰¹

5.5.Küresel Market

HPV aşılması, 2019 yılı itibariyle BM üye ülkelerin 120'sinde (%53) rutin aşılama takviminde yerini almıştır. Tüm dünyada kullanılan HPV aşılarının %60'ı dört valanlı, %30'u dokuz valanlı ve %10'u iki valanlıdır. HPV aşıları, global aşı piyasasının doz olarak yaklaşık %2'sini oluşturmasına karşılık; market değerinin %15'ini oluşturmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hastalık yükü azımsanmayacak miktarlarda olmasına karşılık, aşı kullanımının yayılımı daha yavaştır. DSÖ 2018 yılında servikal kanser eliminasyonu için aksiyon çağrısında bulunmuştur. Bu çağrıyla birlikte 2025 yılından itibaren yıllık HPV aşısı talebinin 120 Milyon doz olacağı öngörülmektedir. Aşı Stratejik Uzmanlar Grubu (Strategic

Advisory Group of Experts: SAGE), arz sıkıntısı yaşanabileceği hususunda uyarılarda bulunarak; cinsiyetten bağımsız, 15 yaş üstü aşılama veya birden fazla yaşta aşılama stratejilerinin aşının tüm ülkeler tarafından ulaşılabilir olacağı zamana kadar ertelenmesi veya duraklatılmasını önermiştir.

Şu anda pazarda bulunan ikili, dörtlü ve dokuzlu aşılarla ek olarak üç ürün ileri düzeyde klinik geliştirme aşamasındadır: Çin’li firmalar olan Innovax ve Shanghai Zerun Biotech’ten iki valanlı HPV aşıları ve Hindistan firması olan Serum Institute of India’dan dört valanlı HPV aşısı Faz III’tedir. Hepsi alüminyum içeren adjuvanlar kullanmaktadır. Hem 2 hem de 3 dozluk programlar için 9-14 yaş arası kızlar için endikasyonlu şekilde ruhsat başvurularını yapmışlardır.¹⁰²

HPV aşılarının 2007 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde satıldığı ortalama fiyatı 101,8 Euro (91,3-114,0)’dur. 2017 yılına gelindiğinde ortalama fiyat 28,4 Euro (22,6-33,5)’dur. Aşıların fiyat ortalaması dörtlü ve dokuzluda iki valanlıya göre daha pahalıdır. Dört valanlı 7,5 Euro (4,4-10,6), dokuz valanlı 34,4 Euro (27,4-41,4) daha pahalıdır. Sözleşme hacmi ve süresi, tedarik seviyesi (bölge veya ülke), kişi başına düşen GSYİH ve alınan tekliflerin sayısı aşı fiyatı üzerinde önemli etkileri olan durumlar olarak ortaya çıkmıştır.¹⁰³

Aşı fiyatları düşüş eğilimindedir. 2018 yılı itibariyle aşıların pazardaki fiyatları en düşük 4,50 \$, en yüksek 168 \$ olarak tespit edilmiştir. Bu durum araştırmamızın senaryo-1’inde tespit edilen maliyet-etkililik sınırı olan 167 \$ ile uyumludur. UNICEF veya GAVI 4,55 \$ ile en düşük fiyata aşığı tedarik eden kuruluşlardır. Onları 9,58 \$ ile PAHO izlemektedir. Orta gelirli ülkelerde ise ikili veya dörtlü aşılar GAVI fiyatının yaklaşık 3 katı, PAHO fiyatının ise yaklaşık 1,5 katı yani 13 \$ civarındadır. Türkiye orta gelirli ülkelere birisi olduğundan, ayrıca çok maliyet-etkililik sınırlarımızın senaryo-1 için 54\$, senaryo-2 için 78\$ olduğunu düşündüğümüzde, küresel marketin fiyatları satın alımımız için uygun görünmektedir.

5.6.Araştırmanın Kısıtlılıkları

DSÖ tarafından onaylanmış ve birçok ülkenin verileriyle çalışılmış bir model kullanıldığından ülkeler arası karşılaştırılabilir çıktılar oluşmuştur. Türkiye’ye has, ulusal ve güncel verilerin kullanılması sonuçların daha hassas değerlendirilmesini sağlamıştır. Buna rağmen dinamik model yerine statik bir modelin kullanılması, genital siğil ve prekanseröz

lezyonları hesaba katmıyor olması, önceden enfeksiyonu olan bireylerde ölçüm yapmaması ve toplumsal immüniteyi hesaba katmıyor olması araştırmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

5.7.Sonuç ve Öneriler

Araştırmamızda Türkiye’de HPV aşılmasının Genişletilmiş Bağışıklama Programına dahil edilerek ulusal aşı programına eklenmesinin maliyet-etkililik analizi gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme için DSÖ’nün geliştirip önerdiği PRIME modeli kullanılmıştır. Modele ait girdilerin bir kısmı araştırmacının analizleriyle hesaplanırken; diğer geniş kısmı en güncel kaynaklardan erişilen verilerle belirlenmiştir. Şu anki birincil koruma müdahalesi olmayan durum ile iki farklı senaryo hem SGK bakış açısıyla hem de toplumsal bakış açısına göre karşılaştırılmıştır.

SGK bakış açısında göre; senaryo-1’de yapılan aşılama programının maliyeti 15.667.533 \$ iken, senaryo-2’ye göre aşılama programının maliyeti 23.583.760 \$ ’dır. Senaryo-1’e göre kurtarılan DALY miktarı 6.429 DALY’dir. Senaryo-2’ye göre kurtarılan DALY miktarı 9.258 DALY’dir. Senaryo-1 için ICER 2.231 \$ bulunmuşken; senaryo-2 için 2.342 \$ tespit edilmiştir. Sosyal bakış açısıyla senaryo-1 için ICER 2.175 \$ bulunmuşken; senaryo-2 için 2.285 \$ olarak tespit edilmiştir. Her iki müdahale de çok maliyet-etkili olarak nitelendirilmektedir.

Bu araştırma, Türkiye’de ulusal verilerle çalışılmış ilk HPV maliyet-etkililik analizi olması açısından değerlidir. 100’ün üzerinde ülkede uygulanan HPV aşılarının ülkemiz çocuklarına da uygulanması konusunda karar alıcılara güçlü veriler sunmaktadır. Aşılama programının maliyet-etkililiğini ortaya koymanın yanında; bu programların bütçe etkisi analiz edilmiş, aşılarının maliyet-etkili oldukları eşik değerleri tespit edilmiştir. Aşılarla ilgili yapılmış son klinik çalışmalar tartışılmış, dünya pazarına dair gözlemler aktarılmıştır.

Özellikle Türkiye’ye has eşik değer belirlenmesinin faydalı sonuçları olacağı düşünülmektedir. Bu tarz maliyet-etkililik çalışmalarına zemin hazırlaması açısından ilgili kurumların bilgi paylaşımını artırmaları çalışmaların veri kalitesini yükselteceğinden; daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir. Sağlık hizmeti sunumunun her aşamasında, hizmetlerin girdileri ve faydası göz önüne alınarak yapılacak kanıta dayalı çalışmalar ve bu alanda uzmanların yetiştirilmesinin önem arz ettiği düşünülmektedir. Sağlık

hizmetinin ekonomik değerlendirmesinin yanında tam bir sağlık teknolojileri değerlendirmesinin de yapılması, hangi sağlık politikalarının teşvik edilmesi gerektiği konusunda faydalı bilgiler sağlayacaktır. Ancak ekonomik değerlendirme sonuçlarına göre bir müdahalenin maliyetinin veya etkilerinin diğerinden oldukça fazla olması tek başına müdahalenin uygulanması için yeterli görülmemelidir. Bu anlamda ekonomik değerlendirme yöntemleri de kanıta dayalı veri sağlayan araçlardan yalnızca biri olarak kabul edilmelidir. Karar alınırken söz konusu insan sağlığının önemi ve müdahalenin bireye ve topluma faydalarından bağımsız hareket edilmemeli, bütüncül bakış sağlanarak müdahalelere karar verilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards K. Plotkin's Vaccines (Seventh Edition). Elsevier. 2018. Pages 1-15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00001-8>.
2. Plotkin S. History of Vaccine Development. New York, ed. 4. Springer. 2011
3. Jamison D, Breman J, Measham A, Alleyne G, Claeson M, Evans D ve ark. Disease Control Priorities in Developing Countries, Second Edition. 2006, The World Bank Group Archived January 23, 2013
4. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker D G. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011–20 Health Affairs 2016 35:2, 199-207
5. World Health Organisation. Global Vaccine Action Plan 2011-2020, 2013. Geneva.
6. CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System, 2017 Annual Tables of Infectious Disease Data. Atlanta, GA. CDC Division of Health Informatics and Surveillance, 2018
7. Türk Tabipleri Birliği. Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi, 2018, Ankara.
8. TÜSEB. Kurumların Aşı Faaliyetleri Çalıştay Kitapçığı. (Ed. Esma Sarıkaya) Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü Yayın No: 4. 2017.
9. Light D W, Andrus J K, Warburton R N. Estimated research and development costs of rotavirus vaccines. Vaccine. Volume 27, Issue 47, 2009.
10. Mitchell V, Philipose N, Sanford J. Stages of Vaccine Development. The Children's Vaccine Initiative: Achieving the Vision. 1993;6:109-127
11. Güngör S, Örün E. SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:42–47
12. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013;445(1–2):2-10.
13. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol. 2015;25(suppl 1):2-23.

14. Orth G. Host defenses against human papillomaviruses: lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;321:59-83.
15. zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994;186:131-156.
16. Walboomers JM, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K ve ark. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-19.
17. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(1):1-17. doi:10.1128/cmr.16.1.1-17.2003
18. Munoz N, Castellsagué X, de González A B, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, vol. 24, pp. S1-S10, 2006
19. Yöntem M , Gümüş A , Abalı R , Öznur M , Erci F , Erdoğan B . Human Papilloma Virüs (HPV) Varlığının Cinsel Aktif Kadınlarda Moleküler Metodlarla Değerlendirilmesi. *APJES*. 2019; 7(2): 217-221.
20. Waggoner S E. Cervical cancer. *The Lancet*. 2003. page:2217–2225. doi:10.1016/s0140-6736(03)13778-6.
21. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J ve ark. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis, *The Lancet Global Health*, Volume 8, Issue 2, 2020, Pages e191-e203, ISSN 2214-109X. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6).
22. Fontham E, Wolf A, Church T, Etzioni R, Flowers C, Herzig A ve ark. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
23. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanseri İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanseri Savaş Daire Başkanlığı. 2016.
24. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez B, Xiao W, Kim E ve ark. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301

25. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008; 113(10 Suppl):3036-3046.
26. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger E, Romero J, Markowitz L. Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2019; 68(32):698–702.
27. Saslow D, Solomon HW, Lawson M, Killackey SL, Kulasingam J, Cain J ve ark. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42.
28. Immunization Expert Work Group. Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):e173-8.
29. Dikbaş L. HPV Aşılarında Güncel Tartışmalar. *Duzce Tıp Fak Derg*, 2018;19(3):81-85.
30. Saslow D, Andrews K, Baptiste D, Smith R, Fontham E. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. 2020.<https://doi.org/10.3322/caac.21616>.
31. Blitshteyn, S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):135-139.
32. Larson H J. Japan's HPV vaccine crisis: act now to avert cervical cancer cases and deaths, Comment. *The Lancet Public Health* 2020. Volume 5, Issue 4, p.184-185. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30047-5)
33. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler Raporlama Sistemi. [İnternet Adresi]. Son Erişim Tarihi: 10.10.2020. <https://vaers.hhs.gov/data.html>
34. Çelik Y. Sağlık Ekonomisi. Siyasal Kitabevi. 4. Baskı. 2019.
35. Drummond M F, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G.. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th Ed. Oxford University Press. 2015.

36. Williams A. Health Economics: The Cheerful Face of Dismal Science? Health and Economics, London. MacMillan. 1987. page 1-11.
37. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). Health Qual Life Outcomes. 2003;1:80. Published 2003 Dec 19. doi:10.1186/1477-7525-1-80.
38. Anand S, Hanson K. Disability-adjusted life years: a critical review. Journal of Health Economics. 1997. Volume 16, Issue 6. Pages 685-702, ISSN 0167-6296, [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(97\)00005-2](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(97)00005-2).
39. Edejer T, editor. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. 2003.
40. van Hout BA. Discounting costs and effects: a reconsideration. Health Economics 1998; 7(7):581–594.
41. Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. Health Economics 2001; 10(7):587–599.
42. Acharya A, Murray CJL. Rethinking discounting of health benefits in cost-effectiveness analysis. In: Wikler D, Murray CJL, eds. fairness and goodness: ethical issues in health resource allocation. Geneva: World Health Organization, 2003.
43. Keeler EB, Cretin S. Discounting of life saving and other nonmonetary effects. Management Science 1983; 29(3):300–306
44. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. The New England Journal of Medicine. 1977. 296(13):716–721.
45. York Health Economics Consortium: Sensitivity Analysis [İnternet Adresi]. Son Erişim Tarihi: 10.10.2020. <https://yhec.co.uk/glossary/sensitivity-analysis/>
46. Jain R, Grabner M, Onukwugha E. Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Studies. Pharmacoeconomics 29, 297–314 (2011).
47. Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. Health Econ Rev. 2013;3(1):11. 2013. doi:10.1186/2191-1991-3-11.

48. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement BMJ 2013; 346 :f1049
49. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. Lancet Glob Health. 2014.
50. Garattini L, Padula A. Pricing of HPV Vaccines in Europe: Back to the Future? Appl Health Econ Health Policy, Italy. 2018.
51. Marseille E, Larson B, Kazi D, Kahn J, Rozen S. Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. Bull World Health Organ 2015;93:118–124. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
52. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet ; 392: 1789–858. Volume 392, Issue 10159, P1789-1858, November 10, 2018.
53. Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. Int J Gynecol Pathol. 2009;28(6):541–548. doi:10.1097/PGP.0b013e3181aaba0d
54. CDC Vaccine Price List 2018. [İnternet Adresi]. Son Erişim Tarihi: 10.10.2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/2018/2018-06-01.html>
55. PAHO Vaccine Price List 2018. [İnternet Adresi]. Son Erişim Tarihi: 10.10.2020. https://www.paho.org/en/file/49423/download?token=_bRKE1W3
56. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019;394(10197):497-509. doi:10.1016/S0140-6736(19)30298-3

57. Basu P, Bhatla N, Ngoma T, Sankaranarayanan R. Less than 3 doses of the HPV vaccine - Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1394-1402. doi:10.1080/21645515.2016.1146429
58. World Health Organisation. Human papillomavirus vaccines Position Paper. 2018. Geneva.
59. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1951-1967. Published 2019 Jul 4. doi:10.2147/IDR.S178381
60. Mirili C, Yılmaz A, Bilici M, Tekin S B. Long-Term Follow-Up Outcomes of Cervical Cancer Patients: A Single Center Experience from the East Anatolian Region of Turkey. *Dicle Med J* (2019) 46 (4) : 857 - 865.
61. Van Minh H, My NT, Jit M. Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: a PRIME modeling study. *BMC Health Serv Res* 17, 353 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2297-x>
62. Cumhurbaşkanlığı Strateji Ve Bütçe Başkanlığı 10/2/1954 Tarihli Ve 6245 Sayılı Harciraç Kanunu Hükümleri Uyarınca Verilecek Gündelik Ve Tazminat Tutarları 2018.
63. Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankası Kur Listesi. [İnternet Adresi]. Son Erişim Tarihi: 22.09.2020 https://www.tcmb.gov.tr/kurlar/kurlar_tr.html
64. LaMontagne DS, Barge S, Le NT. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ.* 2011;89(11):821-830B. doi:10.2471/BLT.11.089862
65. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlık İstatistikleri Raporu. 2018
66. World Health Organisation. HPV Vaccine Intro Guide. Chapter 4. 2013.
67. Muñoz, N., Bosch, F.X., Castellsagué, X., et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective. *Int. J. Cancer*, 111: 278-285. 2004. doi:10.1002/ijc.20244
68. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers

- caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1951-1967. Published 2019 Jul 4. doi:10.2147/IDR.S178381
69. Abbas KM, van Zandvoort K, Brisson M, Jit M. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(4):e536-e544. doi:10.1016/S2214-109X(20)30022-X
 70. Jiang Y, Ni W, Wu J. Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic modelling analysis. *BMJ Open.* 2019;9(11):e031186. 2019. doi:10.1136/bmjopen-2019-031186
 71. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-670. doi:10.1002/ijc.30716.
 72. Mahumud RA, Gow J, Alam K, et al. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh. *Vaccine.* 2020;38(2):165-172. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.037
 73. Munoz N, Bosch F, Sanjose S et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 348;6 2003.
 74. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018.
 75. Garland, SM, Hernandez-Avila, M, Wheeler, CM, Perez, G, Harper, DM, Leodolter, S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943.
 76. Tomljenovic, L, Spinosa, JP, Shaw, CA. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1466–1487.
 77. Joura E, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? *Clinical Microbiology and Infection Volume 22, Supplement 5, 1 December 2016, Pages S125-S127.*

78. Harper D, Franco E, Wheeler C. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet* Volume 367, Issue 9518, 15–21 April 2006, Pages 1247-1255.
79. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond *Nat Rev Clin Oncol*, 10 (2013), pp. 400-410
80. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J ve ark. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 711-723
81. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson M ve ark. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis*, 12 (2012), pp. 781-789
82. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Beddows S, Soldan K. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study *BMJ Open*, 6 (2016).
83. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women *J Natl Cancer Inst*, 106. 2014.
84. Hartwig S, Baldauf J, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé M ve ark. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines *Papillomavirus Res*, 1 (2015), pp. 90-100.
85. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C ve ark. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 401-411.
86. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women *Sex Transm Dis*, 43 (2016), pp. 238-242.

87. Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, Romanowski B, Schwarz TF, Apter D ve ark. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation *J Infect Dis*, 208 (2013), pp. 1391-1396.
88. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2007;177(5):464-468. doi:10.1503/cmaj.061709
89. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
90. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):745-758. doi:10.1007/s40273-018-0672-z
91. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ*. 2011 Jan; 20(1):2-15.
92. Mahumud RA, Alam K, Keramat SA, Ormsby GM, Dunn J, et al. Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. *PLOS ONE* (2020) 15(6): e0233499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233499>
93. Kwok M, Kareem M, Cash M. Adherence to Discounting Guidelines: Evidence from Over 2000 Published Cost-Effectiveness Analyses. *Pharmacoeconomics*. 2020. doi:10.1007/s40273-020-00916-4
94. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):745-758. doi:10.1007/s40273-018-0672-z
95. Arnesen T, Nord E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years November 2011 *British Medical Journal* 319(7222):1423-1425.
96. Sözmén K, Tözün M, Baydur H, Ünal B. Türkiye’de Serviks Kanseri Taramasının Yaygınlaştırılmasının Ve İnsan Papilloma Virüs Aşısı’nın Uygulanmasının Maliyet

- Etkililiğinin Değerlendirilmesi 17. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitapçığı. HASUDER 2014.
97. World Health Organisation HPV Factsheet. [İnternet Adresi]. Son Erişim Tarihi: 10.10.2020 [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
 98. Mahmud RA, Gow J, Alam K, et al. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh. *Vaccine*. 2020;38(2):165-172. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.037.
 99. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018.
 100. T.C. Sağlık Bakanlığı TBMM Plan ve Bütçe Komisyonu 2018 yılı Bütçe Sunumu. 2018
 101. Buskwofie A, David-West, G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*. 2020 doi:10.1016/j.jnma.2020.03.002
 102. World Health Organisation. HPV Global Market Study Report. 2019.
 103. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. *Eur J Health Econ* 20, 271–280 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10198-018-0996-9>
 104. DSÖ COVAX Açıklaması. [İnternet Adresi] Son Erişim Tarihi: 11.01.2021 <https://www.who.int/news/item/18-12-2020-covax-announces-additional-deals-to-access-promising-covid-19-vaccine-candidates-plans-global-rollout-starting-q1-2021>
 105. Harper M, Paavonen J. Age for HPV vaccination. *Vaccine* (2008) 26S, A7—A11.
 106. Clarke MA, Gage JC, Ajenifuja KO, Wentzensen NA, Adepiti AC, Wacholder S, Burk RD, Schiffman M. A population-based cross-sectional study of age-specific risk factors for high risk human papillomavirus prevalence in rural Nigeria. *Infect Agent Cancer*. 2011 29;6:12.
 107. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, Schwartz SM, Beckmann AM, Hagensee ME, Mandelson MT, Galloway DA. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking,

oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996.

108. Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD. Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18 (6): 391-8.
109. Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kanık A, Kırık Ö. Türkiye’deki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarının İnsan Papilloma Virüs Aşısı Konusundaki Bilgi ve Tutumları. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 62-68
110. Sauver J, Finney L, Jacobson R. Younger age at initiation of the Human Papillomavirus (HPV) vaccination series is associated with higher rates of on-time completion. *Preventive Medicine.* 2016. 89: 327-333
111. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S. International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
112. Smith JS, Lindsay L, Hoots B. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121:621–32
113. Munoz N, Bosch FX, Castellsague. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278–85.
114. Kan Ö, Görkem Ü, Barış A, Koçak Ö, Toğrul C, Yıldırım E. Kanseri erken teşhis ve tarama eğitim merkezleri (KETEM)’ne başvuran kadınlarda human papillomavirüs (HPV) sıklığının değerlendirilmesi ve genotiplerin analizi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(2): 163-168
115. Aydoğan S, Yazhan A, Taş EE, Gözalan A, Yavuz AF, Açıkgöz ZC. The presence and distribution of high risk HPV types in simultaneous cervical cytology samples. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2018; 75(1): 13-20

116. Akyar I, Aydın O, Yakicier MC, Kocagoz ZT, Ince U, Unsal I. Human papillomavirus prevalence and type in liquid-based cervical samples from Turkish women in a selected risk group. *Turk J Med Sci* 2013; 43:963-70.
117. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papillomavirus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pacific J Cancer Prev*; 2013; 14(1):503-6.
118. Özalp S, Us T, Arslan E, Öge T, Kaşifoğlu N. HPV DNA and Pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2012; 13: 8-14.
119. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, Wilschut JC. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis.* 2011 Aug 1;204(3):377-84. doi: 10.1093/infdis/jir281. PMID: 21742836.
120. D. Lévy-Bruhl; V. Bousquet; L.A. King; D. O'Flanagan; S. Bacci; P.L. Lopalco; S. Salmaso (2009). The current state of introduction of HPV vaccination into national immunisation schedules in Europe: Results of the VENICE 2008 survey. 45(15), 0–2713. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.023
121. Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kanık A, Kırık Ö. Çocuk hekimlerinin HPV aşısına yaklaşımları. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 62-8

Ek 2. İntihal Oranı Belgesi

HPV AŞISININ ULUSAL AŞI PROGRAMINA EKLENMESİ AÇISINDAN MALİYET-ETKİLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%3	%3	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.kanservakfi.com İnternet Kaynağı	<%1
2	kastamonudh.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	ÇALIŞKAN, Zafer. "Sağlık Ekonomisi: Kavramsal Bir Yaklaşım", Hacettepe Üniversitesi, 2008. Yayın	<%1
4	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
6	antalyaadsm.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	www.emtiletisim.com İnternet Kaynağı	<%1
8	www.scribd.com	