

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

Müfide NARLI

**SURFAKTAN KULLANIMI VE STOK OPTİMİZASYONUNDA
FARMAKOEKONOMİK MODELLEME YAKLAŞIMI**

ENDÜSTRİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ADANA, 2020

ÖZ

DOKTORA TEZİ

SURFAKTAN KULLANIMI VE STOK OPTİMİZASYONUNDA FARMAKOEKONOMİK MODELLEME YAKLAŞIMI

Müfide NARLI

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ENDÜSTRİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. Ali KOKANGÜL
Yıl: 2020, Sayfa: 95
Jüri : Prof. Dr. Ali KOKANGÜL
: Prof. Dr. Hacer YAPICIOĞLU YILDIZDAŞ
: Doç. Dr. Oya H. YÜREĞİR
: Doç. Dr. Mustafa GÖÇKEN
: Dr. Öğr. Üyesi Fikri EGE

Yenidoğan bebeklerde surfaktan eksikliği sonucu gelişen akciğer yetersizlik tablosu hastalık ve ölümün önemli bir nedenidir. Tedavide acil ihtiyaç duyması ve yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesi açısından surfaktanın, talep edildiğinde ulaşılabilir olması oldukça önemlidir. Hasta gelişleri arasındaki sürenin ve gelen hasta ağırlıklarının zamanla rastsal olarak değişmesi hastanede ihtiyaç duyulacak surfaktan miktarının belirlenmesini zor bir problem haline getirmektedir. Surfaktan tedavisinde hastaların ihtiyacı olan surfaktan dozu, hastanın ağırlığına göre hesaplanmaktadır. Bu çalışmada, bu rastgele değişkenler göz önünde bulundurularak optimum flakon sayısı bulunurken aynı zamanda surfaktanın satın alma, sipariş, elde bulundurma ve atık maliyetlerini minimum yapan matematiksel programlama modeli geliştirilmiştir. Maliyet ve talebin birbirini etkilediği bu farmakoeconomik modelle sürekli kontrol stok politikası altında her preperat ve her flakondan ne kadar satın alınması gerektiği, tekrar sipariş verme noktaları ve yıllık sipariş sayısı hesaplanmıştır. Ayrıca matematiksel modelle hastaneye gelen her bir hastaya verilmesi gereken optimum preperat çeşidi ve flakon büyüklüğü elde edilmiştir. Elde edilen optimum değerlerin geçerliliği 66 yataklı yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan büyük bir hastanenin gerçek verileri kullanılarak bir simülasyon modeliyle test edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Stok Yönetimi, Surfaktan, Optimizasyon, Maliyet Minimizasyonu, Simülasyon

ABSTRACT

Müfide NARLI

PHARMACOECONOMIC MODELLING APPROACH IN SURFACTANT USAGE AND STOCK OPTIMIZATION

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL ENGINEERING

Supervisor : Prof. Dr. Ali KOKANGÜL

Year: 2020, Pages:95

Jury : Prof. Dr. Ali KOKANGÜL

: Prof. Dr. Hacer YAPICIOĞLU YILDIZDAŞ

: Assoc. Prof. Dr. Oya H. YÜREĞİR

: Assist. Prof. Dr. Üyesi Mustafa GÖÇKEN

: Assist. Prof. Dr. Üyesi Fikri EGE

Surfactant deficiency in newborns is a result of the respiratory insufficient condition which is a major cause of illness and death. In terms of the maintenance of vital functions that require emergency intervention, it is crucial that surfactant is available for treatment upon request. The unknown times between patient arrivals and the patient's stochastic weight changes in the hospital cause difficulties in determining the amount of surfactant needed. The surfactant dosage needed for treatment of patients must be calculated according to the patient's weight. In this study, the mathematical programming model that minimizes the purchase, order, holding and waste costs of the surfactant has been developed while finding the optimum vial by considering these random variables. The pharmacoeconomic model, with cost and demand affecting each other, uses a continuous inventory control policy, including calculating how much each preparation and vial should be buy for, the points for ordering it again, and the number of orders. Also, the validity of the optimum values obtained with the mathematical model of the 66 bed neonatal intensive care unit in a hospital was tested with real data and a simulation model.

Keywords: Inventory Management, Surfactant, Optimization, Cost Minimization, Simulation

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla görülen RDS, solunum sıkıntısı rahatsızlığı olup, surfaktan isimli maddenin yetersizliğine bağlı olarak gelişir. RDS tedavisinde kullanılan surfaktan ilacı beractant, calfactant ve prolactant olmak üzere üç preparat ve beş ayrı flakonda sunulmaktadır. Her flakonun içeriğinde bulunan sıvı haldeki surfaktan maddesi her preparatın mililitresinde ve flakonda farklı miktardadır. Surfaktanın tedavi dozu hastanın ağırlığına göre hesaplanarak uygulama sonrası flakonda artan surfaktan kullanılmamaktadır.

Hastaya flakonlardan hangisinin verileceği kararında, surfaktanın hastaya eksik veya fazla verilmesi durumunda hasta sağlığı açısından oluşabilecek sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Surfaktanın hastaya gereğinden az verilmesi durumunda RDS yeterince tedavi edilemeyeceği gibi, fazla verilmesi durumunda ise akciğer kapasitesini aşması gibi nedenlerle hayati sonuçları olmaktadır.

Bu sebeple hastaya bir flakonun yeterli olmaması durumunda, hastaya birden fazla flakon kullanılması gerekmektedir. Her preparattaki surfaktanın farklı kaynaklardan üretilmesi, konsantrasyon ve farmakokinetik özelliklerinin farklı olmasından dolayı aynı hastaya aynı preparatın flakonları kullanılmalıdır.

Tedavi sırasında doktor hasta ağırlığına göre en uygun flakon stoklarda bulunmadığında stokta o anda mevcut flakonlardan herhangi birini kullanmak zorunda kalmaktadır. Bu nedenle maliyeti oldukça yüksek olan flakonların stok tedariklerinin doğru miktarda ve zamanda yapılması hem doktor hem hastane yönetimi açısından önemlidir. Doktor hastaya en uygun flakonu belirlerken flakonun stokta mevcut olması gerektiğinden ve hastane yönetiminin de surfaktan maliyetini minimize etme ihtiyacından optimum stok miktarının belirlenmesi gereklidir. Bunun için hangi preparat ve flakondan ne zaman ve ne kadar sipariş verilmesi gerektiği bulunmalıdır. Ancak hasta gelişleri arasındaki sürenin ve hasta ağırlığının zamanla rastsal değişmesi bu problemi zorlaştırmaktadır. Tez çalışmasında sürekli stok kontrol politikası dikkate alınarak stok maliyetlerinden, satın alma, elde bulundurma,

sipariş maliyetleri ve atık ilaç maliyeti minimizasyonunu sağlayacak matematiksel modelin kurulması amaçlanmıştır.

Yapılan literatür araştırmasında öncelikle surfaktan ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Surfaktan preperatlarının klinik, maliyet, hem klinik hem maliyet etkinliği açısından karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda genellikle maliyet minimizasyonunu sağlamak yerine mevcut toplam tedavi maliyetleri, preperatların hasta başına tedavi maliyetleri de bulunarak preperatların ikili ve üçlü kıyaslamaları yapılmıştır.

Stok modelleme ile ilgili yapılan literatür çalışmalarında ise stok problemlerindeki belirsizlik, kontrol politikası ve birçok değişkene göre sınıflandırmalar yapılmıştır. Tez çalışmasında talep belirsizliği hem hasta gelişleri, hem de hasta ağırlıklarının rastsal olması ve talebin maliyetten etkilenmesi açısından önemli bir farklılık oluşturmaktadır. Ayrıca diğer stok problemlerinden farklı olarak stok maliyetleri ile beraber atık maliyetlerinin minimizasyonu sağlanarak elde edilen bu sonuçlardan bir ilaç kullanım politikası oluşturularak farklı bir stok problemi yaklaşımı sunulmuştur.

Bu çalışma 66 yataklı bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaklaşık iki yıl süresince yatışı yapılan 3086 hastada toplam yapılan 413 surfaktan tedavi uygulamasını içermektedir. Veri olarak hastalara surfaktan uygulanan tarih ve hasta ağırlıkları alınmıştır. Bunun gibi stokastik değişkenler modellenirken belirli bir istatistiksel dağılıma sahip rastsal değişkenler olarak modellenir. Dağılımlar Ki-Kare veya Kolmogorov-Smirnov uyum iyiliği testleri yapılarak en uyumlu teorik olasılık dağılımı için p değerleri bulunmuş ve değerlendirilmiştir. Hasta ağırlıklarının lognormal dağılıma uyduğu, ancak surfaktan uygulama tarihlerinin hiçbir teorik dağılıma uymadığı belirlenmiştir. Bu nedenle hastalara surfaktan uygulama tarih değişkeni için deneysel dağılımla sayı üretilmiş ve modellenmiştir.

Matematiksel model rastsal değişkenler, varsayımlar, amaç fonksiyonu ve kısıtlara göre kurulmuş ve The General Algebraic Modeling System (GAMS) ile çözülmüştür. Elde edilen bulgulara göre her bir preperat ve flakon büyüklüğü için

ilaç stok seviyesi sürekli gözlemlenerek, stok seviyesi sipariş verme noktasına (R_{jk}) düştüğünde optimum sipariş miktarı (Q_{jk}) kadar verilecek olan sipariş değerleri bulunmuştur.

Surfaktan tedavi ihtiyacının stokastik olarak oluşması ve oluşan bu talebin hasta ağırlığı ve flakon maliyetlerinden etkilenmesi, geliştirilen modelin önemli bir özelliğidir. Optimum sipariş miktarının stokastik değişkenlerden etkilenmesi modellemede sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Ancak maliyetin stokastik olarak oluşan talebi etkilemesi modeli diğer modellerden ayırmaktadır.

Bu matematiksel model sonuçları stok yönetimi kararlarında dikkate alındığında stok maliyetleri açısından maliyet etkinliği sağlayacağı düşünülmektedir. Optimum surfaktan stok siparişlerinin belirlenmesi ile gereğinden fazla sipariş verme ve gereğinden az sipariş verme ile oluşan maliyetler önlenmiş olacaktır. Stok miktarlarının gereğinden fazla bulundurulması nedeniyle oluşan elde bulundurma maliyetleri stok maliyetlerini arttıracak, yetersiz stok ise tedavi sürecinin duraksamasına neden olabilecektir. Bunun sonucunda yoğun bakım hastasına zamanında müdahale edilememesine bağlı telafisi mümkün olmayan sonuçlara, hatta ölüme neden olabilecektir. Bu model ile bu durum ve maliyetlerin gerçekleşmesi önlenebilecektir.

Stok ve atık maliyetlerini eş zamanlı olarak minimize eden toplam maliyet bulunmuş ve elde edilen sonuçlara göre hasta ağırlıklarının altı sınıfa ayrıldığı bir surfaktan kullanım tedavi politikası sunulmuştur. Buna göre yenidoğan servisi surfaktan tedavisi uygulamasında tek yapılması gereken gelen herbir hastanın ağırlık sınıfına karşılık gelen preperat ve flakondan verilerek stok ve atık maliyet minimizasyonun sağlanabileceği pratik bir uygulama önerilmiştir.

Matematiksel model sonuçlarının geçerliliğini test etmek için elde edilen sonuçların belirlenen periyot boyunca uygulanması ve sonuçlarının bu periyot sonunda değerlendirilmesi gereklidir. Ancak bu durum bir periyot süresi kadar bir zaman kaybına neden olacaktır. Bu uygulamada simülasyon modelleme matematiksel model çözüm sonuçlarını doğrulamak için kullanılmıştır. Simülasyon

model ARENA 14.6 programında çözülmüş ve simülasyon çıktıları analiz edilerek sonuçları değerlendirilmiştir.

Matematiksel model ve simülasyon yaklaşım sonuçları uyum oranları %90'nın üzerinde bulunmuştur. Uyum değerinin yüksek bulunması iki yaklaşımın benzer sonuçlar verdiğini ve test edilen matematiksel modelin geçerliliğini göstermektedir.



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her konuda yardımcı olan ve tezin geliştirilmesinde yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Ali KOKANGÜL'e çok teşekkür ederim.

Tez sürecinde desteğini ve bilgisini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Yusuf Kuvvetli'ye çok teşekkür ederim.

Bu süreçte desteğini her zaman yanımda histtiğim eşim Prof. Dr. Nejat Narlı'ya, varlıkları ile bana güç veren canım çocuklarım İlayda, Arda ve Can' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı.....	5
1.2. Araştırmanın Amacı ve Kapsamı	6
1.3. Çalışmanın Adımları	8
1.4. Orjinal Katkıları	9
1.5. Tez Organizasyonu.....	9
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	11
2.1. Sürfaktan Preperatının Klinik ve/veya Maliyet Etkinliği Açısından Önceki Çalışmaların Değerlendirilmesi	11
2.2. Stok Yönetimi Açısından Literatürün Değerlendirilmesi	15
2.3. Önceki Çalışmaların Genel Değerlendirmesi	23
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Materyal	25
3.2. Metod	27
3.3. Optimizasyonda Kullanılan Teknikler	28
3.4. Stok Kavramı	29
3.5. Stok Modelleri	30
3.5.1. Deterministik Modeller	30
3.5.2. Stokastik Modeller	32
3.5.3. Stokastik Stok Kontrol Modelleri.....	32

3.5.3.1. Sürekli Gözden Geçirmeli Modeller	32
3.5.3.2. Periyodik Gözden Geçirmeli Modeller.....	33
3.6. Stok Maliyetleri	33
3.6.1. Satın Alma Maliyeti (Purchasing Cost).....	34
3.6.2. Sipariş Maliyeti (Order Cost).....	34
3.6.3. Elde Bulundurma Maliyeti (Holding Cost)	35
3.6.4. Stok Bulundurmama Maliyeti (Backorder-Shortage Cost)	35
3.7. Dağılımların İstatistiksel Analizi	35
3.7.1. Ki-Kare ve Kolmogorov-Smirnov Testleri	36
3.7.2. Deneysel Dağılımlar (Frekans Dağılımı).....	37
3.8. GAMS Optimizasyon Yazılımı.....	38
3.9. Simülasyon Yaklaşımı	39
3.9.1. Simülasyon Modellerinin Sınıflandırılması.....	39
3.9.1.1. Statik ve Dinamik Simülasyon Modelleri	39
3.9.1.2. Deterministik ve Stokastik Simülasyon Modelleri	40
3.9.1.3. Sürekli ve Kesikli Simülasyon Modelleri.....	40
3.9.2. Simülasyon Modeli Oluşturma Süreci	40
3.9.3. Simülasyon Çıktılarının Analizi	43
3.9.3.1. Simülasyon Uzunluğu (Süresi)	43
3.9.3.2. Isınma Periyodu	43
3.9.3.3. Replikasyon Sayısının Belirlenmesi	44
3.9.3.4. Standart Hata	45
3.10. Surfaktan Tedavisi ve Stok Yönetiminde Farmakoeconomik Matematiksel Modelleme Yaklaşımı	45
3.10.1. Notasyonlar	46
3.10.2. Karar Değişkenleri	47
3.10.3. Matematiksel Modelde Dikkate Alınan Varsayımlar	48
3.10.4. Problemin Formülasyonu.....	48
3.10.5. Amaç Fonksiyonu:	49

3.10.6. Kısıtlar	49
3.11. Tedavi Politikalarının Test Edilmesi İçin Simülasyon Modeli	53
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	55
4.1. Veri Analizi	55
4.2. Matematiksel Model Sonuçları.....	59
4.3. Matematiksel Model Sonuçlarına Göre Tedavi Politikalarının Değerlendirilmesi ve Belirlenmesi.....	66
4.4. Simülasyon Modelin Geliştirilmesi ve Akış Diyagramı.....	68
4.5. Simülasyon Model İçin Replikasyon Sayısının Belirlenmesi	73
4.6. Simülasyon Model Güven Aralıkları Sonuçları	75
4.7. Matematiksel Model Ve Simülasyon Model Uyum Oranları.....	75
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	79
5.1. Sonuçlar	79
5.2. Öneriler	81
KAYNAKÇA.....	77
ÖZGEÇMİŞ	83
EKLER.....	91
EK 1. Simülasyon model ARENA gösterimi.....	93
EK 2. Simülasyon model ARENA sonuçları	94



ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 1.1. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri	3
Çizelge 3.1. Hasta ağırlık veri istatistikleri.....	25
Çizelge 3.2. Surfaktan ilaçlarına ait bazı veriler	27
Çizelge 4.1. Surfaktan flakon stok maliyetleri.....	56
Çizelge 4.2. Deneysel (frekans) dağılımla günlük hasta gelişleri	57
Çizelge 4.3. Her preperat ve flakon büyüklüğü için matematiksel model sonuçları	60
Çizelge 4.4. Günlük gelen hasta ağırlıkları ve hastalara uygulanan preperat ve flakonlar.....	61
Çizelge 4.5. Matematiksel model sonuçlarına göre belirlenen hasta ağırlığı sınıf aralıkları.....	68
Çizelge 4.6. Simulasyon modeli ısınma periyodu.....	71
Çizelge 4.7. Simulasyon modeli replikasyon sayıları	74
Çizelge 4.8. Toplam hasta ve flakonlara ait güven aralıkları.....	75
Çizelge 4.9. Matematiksel model yaklaşımı ve simülasyon yaklaşımının yüzde uyum sonuçları	76



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 3.1. Surfaktan tedavisi uygulanan hastaların ağırlığı.....	26
Şekil 3.2. Deterministik stok modelleri	31
Şekil 4.1. Kümülatif bağıl frekans grafiği.....	58
Şekil 4.2. Surfaktan tedavisi gören hastaların ağırlık dağılımı	58
Şekil 4.3. Matematiksel model sonuçlarına göre poraktant için elde edilen stok değerleri gösterimi	60
Şekil 4. 4. Ağırlığa göre atık miktarları	66
Şekil 4.5. Hastanın ağırlığı ve kullanılan preperat.....	67
Şekil 4.6. Simülasyon modelinin akış şeması	70
Şekil 4.7. Toplam hasta sayısı için ısınma periyodu	72
Şekil 4.8. Toplam flakon sayısı için ısınma periyodu.....	72



1. GİRİŞ

Hastaneler yüksek maliyet ve rekabet koşulları altında varlığını sürdürmek zorunda olan işletmelerdir. Rekabetçi yapı gereği hastaneler düşük maliyetle kabul edilebilir kalitede sağlık hizmeti sunabilmek zorundadırlar. Aynı zamanda hastane kaynaklarının etkin ve verimli kullanılması, hizmetin sürdürülebilmesi için gereklidir.

Sağlık kurumları hizmetinin aksamaması, kalitenin korunması ve memnuniyetin artırılması gibi nedenlerle stok bulundurmak durumundadırlar. Hastane giderlerinde ilaç ve malzemelerin stok maliyetleri, hastane bütçesinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Stok yönetimi kârı artıracak ve toplam stok maliyetini azaltacak stok düzeyini belirlemeyi amaçlar.

Stok politikası oluşturulurken stok kesilme maliyeti veya gereğinden fazla stok bulundurmanın sonucu oluşan maliyetlerin katlanılabilir düzeyde olmalıdır. Sağlık hizmetlerinde yetersiz stok, stok kesilmesi maliyetlerine neden olurken bu durum aynı zamanda telafisi mümkün olmayan sonuçlara da neden olabilmektedir.

Bu nedenle özellikle hastanelerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bazı ilaçların tedavide ertelenemeyen ve acil müdahale gerektiren yaşamsal fonksiyonların sürdürülebilmesi açısından talep edildiğinde ulaşılabilir olması son derece önemlidir.

Yenidoğan bebekler doğumdan 28 güne kadar olan dönemi içerir ve bu bebeklerin yenidoğan yoğun bakım servisine yatışları gerekebilir. Çocuk ölümleri içinde yenidoğan ölümleri önemli bir yer tutmakta, yenidoğan ölümlerinin de yaklaşık dörtte biri prematüriteye bağlı gerçekleşmektedir. Erken doğan (prematüre) bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takibi yapılan hastaların önemli kısmını oluşturur. Dünya Sağlık Örgütünün raporuna göre 184 ülkedeki erken doğum oranı %5 ile %18 arasında değişmektedir (WH0). 192 ülkeden 3.6 milyon yenidoğan ölümlerinin incelendiği bir çalışmada prematüritelik, yenidoğan

ölümlerinin %29'unu oluşturmaktadır (Lawn, 2010). National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network verilerine göre 28 hafta altı bebeklerde görülme insidansı %93' dür (NICHD, 2018).

Yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerin en önemli sorunu Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)'dir. RDS, akciğerlerin gelişimini sağlayan surfaktan isimli maddenin yetersizliğine bağlı gelişen solunum yetmezliği tablosudur. Yenidoğan dönemi ile ilgili yapılan çalışmada tanıların %58.6'sını RDS oluşturmaktadır (Arslan, 2013). RDS'nin görülme sıklığı, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ve ağırlık azaldıkça artmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakımlarda RDS tedavisinde, surfaktan yaygın olarak kullanılmaktadır. RDS ABD'de her yıl yaklaşık 40.000 ile 50.000 bebekte görülebilmektedir (Marsh, 2014). Surfaktan ve bunun tedavi edici rollerinin tanımlandığı kapsamlı araştırmada surfaktanın bulunması, hastalığa karşı en büyük insan zaferlerinden biri olduğu belirtilmiştir (Altirkawi, 2013). Surfaktan ilk defa 1959 yılında tanımlanmıştır (Avery, 1959). Klinik kullanımı 1980'lerde olup, 1990 yılında ise U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (Fujiwara, 1980, FDA 1990).

Ülkemizde surfaktan içeren üç preparat beractant, calfactant ve poractant alfa ticari olarak temin edilebilmektedir. Surfaktan etken maddesi farklı (menşei) kaynaklardan üretilmektedir. Poractant, dünyada ve ülkemizde kullanılan domuz kaynaklı doğal surfaktan preparatıdır. Beractant, sığır kaynaklı surfaktan preparatıdır. Calfactant ise buzağı kaynaklı bir surfaktan preparatı olup son yıllarda ticari olarak satışa sunulmuştur (Özkan, 2018). ABD'de 2005-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada beractant, calfactant veya poractant alfa ile tedavi edilen 322 yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuran prematüre bebeklerin karşılaştırmalı ilaçların etkinlik çalışması yapılmış ve mortalite ve morbidite açısından farklılık olmadığı belirtilmiştir (Trembath, 2013).

Surfaktan ilacı, üç preparatın toplamda beş ayrı flakonunda sunulmaktadır. Tedavide hastanın ağırlığına göre gerekli surfaktan miktarı hesaplanarak yeterli miktarda surfaktan içeren flakon seçilerek uygulanmaktadır. Ayrıca flakonların içeriğindeki sıvı haldeki surfaktan maddesi her flakonda ve her mililitrede farklı miktarlardadır. Hastaya uygulanan tedavi sonrası flakonlarda artan surfaktanın bekletilmeden atılması önerilmektedir (Özkan, 2018). Surfaktan kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilerek kullanılması ve ambalajı açılan flakonun tekrar kullanılmaması gerektiği, ilaçların kullanım rehberlerinde de belirtilmiştir.

Aynı hastaya bir flakonun yeterli olmaması durumunda ise hastaya aynı preparattan birden fazla flakon kullanılarak uygulama yapılmaktadır. Bu preparatların kaynağı ve konsantrasyonları fosfolipid ve protein konsantrasyonları olmak üzere iki gruba ayrılmış ve konsantrasyon bilgi detayları Çizelge 1.1’de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri (Özkan, 2018)

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid Konsantrasyonu	Protein Konsantrasyonu
Prolactant Alfa	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılmas	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)
Beraktant	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması DPPC, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)
Calfaktant	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0.7 mg/ml (0.26 mg/ml surfaktan protein B ve 0.44 mg/ml surfaktan protein C)

Klinik kullanımda tüm preperatların etken maddesi surfaktan olmasına rağmen elde edildikleri hayvansal ürünün farklı olması ile farmakokinetik özelliklerinin (metabolizma ve atımlarının) ve içerik konsantrasyonlarının farklı olması nedeniyle preperatların karıştırılarak kullanılmasının uygun olmadığı belirtilmiştir (Boroujerdi 2001).

Surfaktan ihtiyacı oluşan yenidoğan yoğun bakım servisine yatan bebeklerde surfaktan uygulaması en kısa zamanda, doğum sonrası yaklaşık olarak 1-2 saat içinde yapılmalıdır. Surfaktan uygulanmasından 6-24 saat sonrasında tekrar ihtiyaç duyulması durumunda aynı hastaya tekrar surfaktan yapılabilir (Özkan, 2018). Surfaktan eksikliği olan hastalarda surfaktan uygulamasının mümkün olan en kısa zamanda yapılması gereklidir. Bu gibi acil müdahale gerektiren durumlarda ilacın ulaşılabilir olması son derece önemlidir.

Surfaktan kullanımında her flakonun kullanımı sonucunda artan ilaç başka bir hastaya verilememektedir. Bu da atık ilaç maliyetine neden olmaktadır. Maliyeti yüksek olan bu ilaçların stok yönetimlerinin iyi yapılması maliyet açısından gereklidir. Bu nedenle optimum surfaktan stok miktarının belirlenmesi ile gereğinden fazla sipariş verme ve gereğinden az sipariş verme maliyetlerinin dengesinin sağlanması amaçlanır.

Stok maliyetleri ile atık maliyetlerinin minimize edilmesi toplam maliyeti minimize edecek flakon seçimini gerektirir. Bu durum ilaçların akılcı kullanımının belirlenmesi ile gerçekleşebilir. Dünya Sağlık Örgütü 1985 yılında “Akılcı İlaç Kullanımı” nı tanımlamış ve bu tanıma göre “Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en uygun maliyetle ve kolayca sağlayabilmek” olarak belirtmiştir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu). Buna göre akılcı ilaç kullanımı, tedavi etkililiği, güvenliği ve ekonomisinin ele alındığı bir süreç olup planlama, yürütme ve izlemi içerir. Bu süreçte ilaç tedavisinin maliyet ve yararları özellikle dikkate alınmaktadır.

Birçok çalışmada ilaçların farmakolojik özellikleri değerlendirilmektedir. Ama ekonomik ve klinik verilerin birlikte değerlendirilebileceği veya birbirine etkilerinin değerlendirileceği çalışmalara gereksinim vardır. Bu durum farmakoekonomi olarak tanımlanabilir. Farmakoekonomi, maliyet-yarar, maliyet-etkinlik, maliyet-minimizasyon ve maliyet-kullanım analizlerine başvurarak değişik farmasötik ürünleri kıyaslayan veya bir tedavi yöntemini alternatif ilaç tedavileri ile karşılaştıran ekonomi dalıdır (Yeğenoğlu, 2004). Bu çalışmada farmakoekonomik yaklaşımla surfaktan etken maddesine sahip, eşit etkinlikte olan ilaç preparatlarının farklı boyutlarda flakonlarının hastalara uygulanacak tedavide maliyet minimizasyonunu sağlayacak yaklaşımlar geliştirilmesi hedeflenmiştir.

1.1. Problemin Tanımı

Surfaktan üç farklı preparatın beş farklı surfaktan miktarına sahip flakonlarda sunulmaktadır. Surfaktan tedavi dozu ise hastanın ağırlığına göre hesaplanmaktadır. Hastaya hangi preparat ve hangi flakon büyüklüğünden verileceği, doktorun hasta başında vereceği karara bağlıdır. Hastaya eksik surfaktan verilmesi durumunda RDS yeterince tedavi edilemeyebilecektir. Surfaktanın fazla verilmesi durumunda ise akciğer kapasitesini aşan volüm nedeniyle akciğere yayılmama ve taşma sonucu solunum yolunu tıkama gibi hayati sonuçlara neden olabilmektedir (Miyoshi, 2001).

Surfaktan tedavisini uygulayan uzman doktor, hastanın ağırlığına uygun olan ve stokta o anda mevcut olan flakonlardan birini tercih etmektedir. Bazen en uygun flakon stoklarda bulunmadığından mevcut flakonlardan herhangi birini kullanmak zorunda kalmaktadır. Stok yönetimi, talebi karşılamak ve stok tükenmesinden kaçınmak için ilaçların stok seviyesini korumayı amaçlar. İlaçlarda stokların tükenmesi durumu hasta tedavisini geciktirir ve ölümcül sonuçları olabilir (Vila-Parrish, 2012). Bu da yenidoğan ünitelerinde surfaktan stok yönetiminde tedariklerin doğru miktarda ve zamanında yapılmasının önemini göstermektedir.

Surfaktan ilaçlarının adet piyasa değerleri değişken olup hastane yıllık tedavi maliyetleri oldukça yüksektir. Surfaktan ile ilgili yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi hasta için en uygun preperat ve flakon büyüklüğünün belirlenmesi hem tedavi hem de maliyet açısından önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hasta gelişleri arasındaki sürenin ve hasta ağırlığının zamanla rastsal değişmesi bu problemi zorlaştırmaktadır. Bu problem rastsal değişimi dikkate alan ve talebin maliyeti, maliyetin de talebi etkilediği matematiksel modelleme yaklaşımı ile çözülebilecektir.

Bu problem hem doktor hem de hastane yönetimini ilgilendirmektedir. Doktor uygun preperat ve flakon büyüklüğünü seçmeye, hastane yönetimi ise toplam surfaktan maliyetini minimize etmek için, uygun flakon büyüklüğünü, siparişin miktarını ve uygun sipariş zamanını bulmaya çalışır.

1.2. Araştırmanın Amacı ve Kapsamı

Bu çalışmada sürfaktanın yüksek maliyeti ve bozulabilir özelliğinden dolayı stok optimizasyonunda sürekli stok kontrol yöntemi uygulanmıştır. Sürekli kontrol yönteminin seçilmesinin bir başka nedeni de periyodik kontrol yöntemine kıyasla daha düşük emniyet stoğu bulundurulmasıdır. Bu yaklaşımda tekrar sipariş verme noktası (R) ve optimum sipariş büyüklüğü (Q) önemlidir.

Her bir preperat ve flakon büyüklüğü için ilaç stok seviyesi sürekli kontrol edilerek stok seviyesi tekrar sipariş verme noktasına (R) düştüğünde, optimum sipariş miktarı (Q) kadar sipariş verilmektedir. Yani hangi preperat ve flakon büyüklüğünden ne zaman ve ne kadar sipariş verilmesi gerektiği bulunacaktır.

Matematiksel modelde sürekli kontrol politikası dikkate alınarak satın alma, elde bulundurma, sipariş maliyetleri ve atık ilaç maliyetlerini minimize etmek amaçlanmıştır. Farklı ülkelerde surfaktan flakonlarının piyasa adet fiyatı, stok maliyetleri ve pazarlama farklılıklarının olabileceği bilinmektedir. Bu durum

sonuçları etkileyecek ancak bu parametreler dikkate alınarak maliyet ile ilgili farklılıklar kolaylıkla modele işlenecek şekilde modelin kurulması amaçlanmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde rastsal oluşan surfaktan taleplerinin belirlenmesi için surfaktan ilacının hastalara uygulama tarihlerinin ve hasta ağırlıklarının olasılık dağılımları belirlenecektir. Matematiksel model oluşturulurken gelen her bir hastaya hangi preparat ve flakon büyüklüğünden ilaç verilmesi gerektiğinin stokastik hasta gelişleri ve ağırlıklarına göre hesaplanması amaçlanmaktadır.

Amaç fonksiyonuna ve diğer kısıtlara bağlı olarak her hastaya verilmesi gereken optimum preparat çeşidi ve flakon büyüklüğünün bulunması amaçlanmaktadır.

Stok ve atık maliyetlerini minimize eden optimum sipariş miktarlarının bilinmesi etkili stok yönetimi açısından oldukça önemli bir sonuçtur. Bu sonuçlara göre hangi preparat ve flakondan hangi noktada ne kadar sipariş verilmesi gerektiğinin bilinmesi stok yönetiminde kolaylık sağlayacaktır. Hastane yönetimi maliyet minimizasyonunu sağlayan bu sonuçlara göre karar vermede, stok politikasında ve uygulamalarda kolaylık sağlayacaktır.

Çalışma sonuçlarından klinik uygulanabilirlik açısından pratik sonuçlar elde edilmesi amaçlanmaktadır. Doz ve maliyet gibi uzun zaman alabilecek hesaplamalar yapılması, tedavi uygulamasında zaman kaybına neden olabilecektir. Buna göre uygulamada pratik olması açısından her hastanın tedavi gereklerini karşılayacak preparat ve flakon büyüklüğü kararının minimum maliyeti sağlayacak şekilde net ve hızlı verilmesini sağlayacak sonuçların elde edilmesi önemlidir.

Surfaktan tedavi uygulamalarında farklı politikaların olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle belirlenen parametrelerin farklı uygulamaları dikkate alınabileceği şekilde bir matematiksel model geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu uygulamalara örnek olarak birim kilogram başına verilecek surfaktan miktarı, surfaktanın eksik olarak kullanılabileceği doz oranı ve ilaç satın alma vb. maliyet

parametreleri verilebilir. Bu parametrelerin değişmesiyle matematiksel modelin çözüm sonuçları etkilenebilecektir. Yani kurulan modelde güncel olan parametre değerleri dikkate alınarak modelden tekrar çözüm bulunabilmesi amaçlanmıştır. Böylece güncel olan optimum sonuçlar farklı parametre değerlerine göre tekrar bulunabilecektir.

Surfaktan preperatlarının tüm ülkelerde her boyutta flakonları piyasada bulunmamaktadır. Örneğin Amerika’da piyasada bulunan beraktant preperatı 4 mililitrelik flakonu ülkemizde mevcut değildir. Model bunun gibi farklı boyutlarla ilgili durumları dikkate alarak kolaylıkla düzenlenebilecek şekilde geliştirilecektir. Aynı durum preperatlar için de geçerli olup bazı preperatlar bazı ülkelerde piyasada bulunmamaktadır.

Oluşturulan matematiksel modelin geçerliliğini test etmek amacıyla simülasyon modeli kurulmuştur. Matematiksel modelin geçerliliği simülasyon modelleme yaklaşımı ile test edilerek, sonuçların karşılaştırılması ve değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1.3. Çalışmanın Adımları

Bu tez çalışması,

- 1) Çalışmanın yapıldığı hastanedeki yoğun bakım servisinde uygulanan stok politikasının incelenmesi,
- 2) Hasta geliş ve ağırlık verilerinin hastaneden temin edilmesi, düzenlenmesi ve uygun dağılımların bulunması,
- 3) Stok maliyetleri ile ilgili bilgilerin toplanması,
- 4) Surfaktan tedavi uygulamaları ile ilgili kısıtların belirlenmesi,
- 5) Lineer olmayan kısıtlayıcı optimizasyon modelinin kurulması
- 6) Amaç ve kısıtları belirlenen matematiksel modelin uygun bir bilgisayar paket programında çözülmesi,

- 7) Matematiksel modelleme yaklaşımının, simülasyon yaklaşımı ile test edilmek üzere simülasyon modelinin kurulması,
- 8) Simülasyon modelinin validasyon ve verifikasyonunun test edilmesi
- 9) Elde edilen matematiksel model ve simülasyon model sonuçlarının karşılaştırılması ve değerlendirilmesinden oluşmaktadır.

1.4. Orjinal Katkılar

Surfaktan tedavi ihtiyacının stokastik olarak oluşması ile beraber oluşan talebin hasta ağırlığı ve flakon maliyetlerinden etkilenmesi, bu modelin önemli bir farklılığını oluşturmaktadır. Optimum sipariş miktarının stokastik değişkenlerden etkilenmesi modellemede sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Ancak maliyetin stokastik olarak oluşan talebi etkilemesi önemli bir farklılıktır.

Geliştirilen modeller gerçek verilerle uygulanmıştır. Stokastik oluşan değişkenler gerçek verilere göre uygun dağılımlar üretilerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Matematiksel modelle elde edilen sonuçların testi simülasyon model kurulumu sonuçları değerlendirilmiştir. Stokastik değişkenler hem matematiksel model ve hem de simülasyon yaklaşımında kullanılmış ve model sonuçları karşılaştırılmıştır.

Matematiksel model sonuçlarına göre hastalara uygulanacak preparat ve flakon büyüklüğü belirlendiğinde, hasta ağırlık sınıfları oluştuğu ve bu ağırlıklara göre bulunan flakonun atanabileceği görülmüştür. Bu sonuçların uygulama açısından büyük kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir.

1.5. Tez Organizasyonu

Tezin buraya kadarki bölümünde problemin genel tanımı ve önemi, çalışmanın amacı ve kapsamı, çalışmanın adımları, ve orijinal katkıları detaylı şekilde giriş bölümünde verilmiştir. Bundan sonraki bölümler sırasıyla aşağıdaki şekilde planlanmıştır:

- 1) İkinci bölümde, konuyla ilgili önceki yıllarda yapılmış olan çalışmalar sunularak genel bir değerlendirme yapılmıştır.
- 2) Üçüncü bölümde ise çalışmada kullanılan materyaller ile ilgili bilgi verilmiştir. Çalışmada kullanılan matematiksel modelleme ve simülasyon metotları teorik olarak sunulmuştur.
- 3) Dördüncü bölümde ise metotların probleme uygulanması ve elde edilen bulgular sunulmuş ve değerlendirilmiştir.
- 4) Son bölüm olan dördüncü bölümde ise, elde edilen sonuçlar açıklanmış ve sonraki çalışmalar için önerilerde bulunulmuştur.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Literatür araştırmasında öncelikle surfaktan ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Buna göre surfaktan ilacı ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmaların klinik ve/veya maliyet etkinliği açısından dikkate alındığı belirlenmiştir. Surfaktan preparatlarının,

- Klinik etkinliğinin karşılaştırılması

- Maliyet etkinliğinin karşılaştırılması

- Klinik ve maliyet etkinliği açısından karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bu karşılaştırmalar üç preparat için yapıldığı gibi ikili kıyaslamalar şeklinde de yapılmıştır.

Stok modelleme ile ilgili yapılan literatür çalışmalarında ise stok problemlerinin birçok açıdan sınıflandırılabileceği görülmüştür. Stok parametrelerinin deterministik veya stokastik olması durumu, sürekli gözden geçirmeli (continuous review) ve periyodik gözden geçirmeli (periodic review) stok kontrol modelleri, tek parçalı-çok parçalı stok modelleri gibi farklı birçok açıdan sınıflandırılabileceği görülmüştür.

2.1. Surfaktan Preparatının Klinik ve/veya Maliyet Etkinliği Açısından Önceki Çalışmaların Değerlendirilmesi

Speer (1995)'in çalışmasında, RDS'de yaygın olarak kullanılan surfaktan preparatlarından poractant ve beractantın tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. RDS'li bebeklerde oksijen ve ventilatör gereksinimleri ve 28 günlük sonuçlar üzerine etkileri karşılaştırılmış ve çalışmada mekanik ventilasyon gerektiren doğum ağırlıkları 700-1500 gr arasında olan, RDS'li 75 prematüre bebekte doğum sonrası 1-24 saat sürecinde rastgele seçilmiştir. Bir gruba ilk doz poractant alfa 200 mg/kg

diğer gruba ise beractant 100 mg/kg verilmiştir. Poractantın tedavide beractanttan daha hızlı bir iyileşme sağladığı ve tedavinin başlamasından 24 saat sonra ventilasyon gereksinimlerini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumun, ciddi akciğer komplikasyonlarının görülme sıklığının azalmasına yönelik bir eğilim ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Ramanathan (2004), RDS tedavisi için poractant ve beractantın klinik etkisi ve güvenliğini karşılaştırmıştır. Çalışma 20 merkezli prospektif, randomize karşılaştırma denemesi olarak yapılmıştır. Poractant ve beractantın solunan oksijen yüzde değerleri ve ölüm oranları bebeklerin doğum haftaları dikkate alınarak karşılaştırılmıştır.

Marsh (2004), yaptığı çalışmada maliyet düşürücü bir analizle beractant ve poractant alfanın farmakoeconomik profillerini karşılaştırmıştır. Analizlerde tek kullanımlık veya çoklu kullanım flakon senaryoları, ortalama toptan fiyatlandırma ve hasta başına hesaplanan maliyetlere dayanan üç model kullanılmıştır. Model 1, tek doz flakon ve bebeklerin ortalama ağırlığını içermektedir. Model 2 ve 3 daha önce yayınlanmış iki çalışma olan Speer (1995) ve Ramanathan (2004) klinik verilerine dayandırılarak geliştirilmiştir. Sırasıyla tekli dozlu ve çoklu dozlu flakon senaryolarının çoklu kullanımı değerlendirilerek poractant alfanın beractanttan daha düşük maliyetli olduğu bulunmuştur.

Barbarelo (2006), RDS'li prematüre yenidoğanların tedavisinin ayrılmaz bir parçası olan surfaktanın klinik ve farmakoeconomik açıdan değerlendirildiği bir çalışma yapmıştır. Yapılan farmakoeconomik çalışmalarda, maliyet etkinliğinin birçok faktöre dayandığı belirtilmiştir. Bu faktörler; hastanede yatış süresi, ölüm oranları ve diğer tıbbi harcamalar gibi parametrelerdir. Bu çalışmada surfaktan ile tedavi edilen hastaların, surfaktan ile tedavi edilmeyenlerin maliyet etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, surfaktan tedavisinin üstün olduğu görülmüştür. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olan bebeklerin yatış maliyeti, komplike olmayan ve RDS'de beklenen klinik seyri olan bebeklerin bakım maliyetlerinden

daha yüksek bulunmuştur. Surfaktanlar için ortalama yıllık hastane harcamasının yaklaşık 113.000 \$ olduğu ve büyük yenidoğan üniteleri veya özel pediatri hastaneleri olan bazı kurumların yıllık 300.000 \$ fazla harcadığı bildirilmiştir.

Surfaktan preperatlarından hangisinin daha ekonomik olduğunun satın alma maliyetlerinin ötesinde birçok faktöre bağlı olduğu belirtilmiştir. Sağlık hizmetlerinde maliyet etkinliği yaklaşımlarında, mekanik ventilasyon günlerini azaltan veya önleyen ve/veya hayatta kalma oranını artıran uygulamaların önemi vurgulanmıştır. Mekanik ventilasyon ihtiyacının ortadan kaldırılması veya sürenin kısaltılması daha az komplikasyon ile ilişkili olup süreçlerde ilaç kullanımını azalttığı belirtilmiştir. Uygulanan doz sayısı ve ürüne bağlı olarak ortaya çıkan atık miktarının da toplam maliyetleri etkilediği belirtilmiştir. Ayrıca, hastanede kalış süresinin ve bakım maliyetlerinin ilaçların maliyeti kadar önemli olduğu ve tüm bu parametreleri dikkate almayan bir maliyet değerlendirmesinin eksik olacağı belirtilmiştir.

Salinas-Escudero (2012), RDS tedavisinde surfaktan tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda maliyet etkinlik oranı karşılaştırılmıştır. Etkinlik ölçümlerinde karar ağacı modeli ve yaşam boyu ufku kullanılmıştır. Maliyetler ve sağlık sonuçlarında %5'lik iyileşme sağlanmıştır. Tüm maliyetler 2009 yılı Meksika pesosu ile ifade edilmiştir. Meksika'daki solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebeklerde surfaktan tedavisi, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre etkinlik ölçümlerinde maliyet etkin bir strateji olarak bulunmuştur. Hayatta kalma olasılıkları ve maliyetlerinin tek değişkenli analizi yapılarak, çalışmada dağılımlar da rapor edilmiştir. Olasılıklı analiz sonuçlarında beta dağılımları, maliyetler için gama ve kamu hizmetleri için üçgensel dağılımlar kullanılarak ikinci dereceden Monte Carlo simülasyonu yapılmıştır.

Trembath (2013), ABD'de 2005-2010 yılları arasında beractant, calfactant veya poractant ile tedavi edilen yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuran 322 prematüre bebeğin karşılaştırmalı klinik etkinlik çalışmasını yapmış ve farklılık

olmadığı belirtilmiştir. Tüm surfaktan preparatları arasındaki ölüm oranlarındaki farklılıklar, muhtemelen etkinlikteki gerçek farklılıkları temsil etmemektedir. Ancak sonuçlardaki saha varyasyonu ile ilgili de olabileceği belirtilmiştir.

Singh (2015), yaptığı çalışmada farklı sonuçlar elde etmiştir. Gözlemlenen farklılıkların uygulama dozundaki farklılıklardan mı yoksa aynı numune büyüklüğüne sahip eşdeğer doz karşılaştırma gruplarının bulunmamasından mı ya da surfaktan kaynağından mı (domuz ve sığır) olduğu kesin değildir. Sığır cılası lavaj menşeli modifiye edilmiş sığır kıyılmış akciğer menşeli surfaktan arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda klinik sonuçlarda bir fark gözlenmediği belirtilmiştir.

Brown (2018), yenidoğan RDS tedavisinde poractant ve beractant ilaçlarının hasta başına düşen ortalama tedavi maliyetlerini ve bu ilaçların tedavi sonuçlarını karşılaştırmıştır. Surfaktan alan hastalarda retrospektif, gözlemsel olan bu çalışmada birincil sonuç olarak vaka başına ortalama ilaç maliyeti bulunmuştur. İkincil olarak solunum desteği süresi, hastanede kalış süresi ve komplikasyon gelişimini içeren klinik sonuçlar değerlendirilmiştir. Poractant ile beractant arasında beklenmeyen bir maliyet farkı saptanmış ve beractantın maliyet etkinliği daha yüksek bulunmuştur.

Zayek (2018), poractant için hasta başına ortalama maliyetin 1160.62\$ olduğunu, bu değerin ortalama maliyeti 838.34 \$ olan calfactanta göre % 38 daha yüksek olduğunu bulmuştur. Benzer ortalama doz ile hasta başına ilaç maliyeti daha düşük olması nedeniyle, pofaktan kullanımına kıyasla, calfactant kullanımında güçlü bir farmakoekonomik avantaj olduğu belirtilmiştir. 2003 ve 2011 yılları arasında hem poractant hem de calfactant kullanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre ölüm, kronik akciğer hastalığı veya akut akciğer komplikasyonları gibi klinik sonuçlarda hiçbir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. Bu durumun poractant maliyetinin yüksek olmasının ve başlangıçtaki 200 mg/kg dozunun, başlangıçtaki 105 mg/kg dozunda uygulanan calfactant dozunun neredeyse iki katı olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Sekar (2019), calfaktan ve poractantı maliyet ve klinik açısından değerlendirdiği çalışmasında iki preperatı da maliyet etkinliği açısından yakın bulmuştur. Çalışmada bu preperatların kullanıldığı tedavide 2010 ve 2013 yılları arasında ortalama hastanede yatış sürelerinin 26.2 ve 27.8 gün arasında ve maliyetlerin de 50.212\$ ve 50.992\$ arasında olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde bu analizin kaynak kullanım bulgularını destekleyen, çalışmanın zaman dilimi ile eş zamanlı olarak 2011 yılında RDS için ortalama 31.3 günlük hastanede yatış süresi ve 54.900\$ maliyeti olduğu belirtilmiştir.

2.2. Stok Yönetimi Açısından Literatürün Değerlendirilmesi

Stok modelleri deterministik ve stokastik olması, ürün sayısının tek-parçalı veya çok olması, bozulabilen ve bozulmayan modeller veya stok kontrol politikalarına göre periyodik gözden geçirmeli, sürekli gözden geçirmeli modeller olarak dikkate alınmıştır. Bu çalışmalarda talep, fiyat ve tedarik süresi ile ilgili belirsizlikler olabildiği belirtilmiştir.

Literatürde tedarik süresinin, talep miktarının ve fiyatın beraber veya ayrı ayrı stokastik olduğu periyodik ve sürekli gözden geçirmeye sahip stok modelleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Federgruen'in (1992) yılında yaptığı çalışmasında (R, Q) politikaları olarak da adlandırılan yeniden sipariş noktası ve yeniden sipariş miktarı politikaları endüstride yaygın olarak kullanılmakta ve literatürde yoğun olarak çalışılmaktadır. Ancak bu tür politikalar için optimum kontrol parametrelerini hesaplamak için etkili bir algoritma olmamıştır. Bu makalede optimal (r, Q) bir politikanın belirlenmesi için son derecede basit ve verimli bir algoritma sunulduğu belirtilmiştir. Sürekli stok kontrol politikasına göre (r, Q) stok sürekli gözden geçirilir ve stok düzeyi yeniden sipariş noktası r düştüğü anda sabit miktarda Q kadar sipariş verilir. Bu tür (r, Q) politikaları belirsiz talep ve teslim sürelerine sahip stok sistemlerinde yaygın olarak

kullanılmaktadır. Standart varsayımlar altındaki tek parçalı stok sistemleri için (r, Q) politikaları sınıfında en uygun politikanın bu olduğu belirtilmiştir.

Zheng (1992), çoğu sipariş miktarı, yeniden sipariş noktası stok sistemi için talepleri stokastik süreçler olarak belirleyen stokastik modellerin, deterministik EOQ modelinden genellikle daha doğru olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, model üzerinde derinlemesine analitik sonuçların bulunmaması nedeniyle stokastik modelin uygulanmasının sınırlı olduğunu ifade etmiştir. Yaptıkları bu çalışmada, stokastik sipariş miktarı ile yeniden sipariş noktası modelini, karşılık gelen bir deterministik EOQ modeline kıyaslayarak analiz etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre; deterministik EOQ modelinin aksine, sipariş miktarının seçilmesinden dolayı stokastik modelin kontrol edilebilir maliyetleri aslında daha küçükken, toplam maliyetlerin açıkça daha büyük olduğu; optimal sipariş miktarının da daha büyük olduğu, ancak miktar büyük olduğunda farkın nispeten küçüldüğü ve maliyet sipariş miktarının seçimlerine daha az duyarlı olduğu bulunmuştur. Stokastik modelden optimal yerine EOQ tarafından belirlenen miktar kullanılarak yapılan maliyetlerin göreceli artışının fazla olmadığı ve sipariş maliyetleri diğer maliyetlere göre önemli olduğunda ise önemini kaybettiği belirtilmiştir.

Dellaert'in çalışmasında (1996), bir akademik hastane yönetimi için çok basit ve iyi performans gösteren bir stok kontrol modeli geliştirilmesi amaçlanmıştır. Satın alma departmanı üyelerinin modeli anlayabilmeleri ve ayrıca stok kontrol sisteminin veri tabanı ortamı nedeniyle modelin kontrol parametrelerinin basit bir şekilde belirlenebilmesi gerekiyordu. Çoğu ürün ortak bir tedarikçiye sahip olduğundan ve belirli bir tedarikçiye siparişlerin her zaman haftanın aynı gününde verilmesinden, EOQ modelini (R, s, c, S) modelini genişletilerek s, c ve S kontrol parametreleri sezgisel bir şekilde belirlenmiştir. Geliştirilen bu model sonuçlarının daha karmaşık modellerin sonuçlarına göre karşılaştırılarak bu modelin performansı değerlendirilmiştir.

Yu (1997), EOQ modelini belirsizlikler altında; talep oranı, sipariş verme maliyeti ve elde bulundurma maliyetinin olduğu bir model geliştirmiştir. Çalışmada amaç girdi verileri ile ilgili senaryoların oluşturulması, sağlamlık (robustness) ve bu senaryolara göre en iyi performansı verecek stok politikası bulmaya çalışmışlardır. Robust kararlarla birlikte stokastik belirsizliklerin olduğu optimizasyon sonuçlarının performansı karşılaştırılmıştır. Sağlamlık yaklaşımında stokastik belirsizliklerde en kötü olasılık düşünülerek kararlar oluşturulmuştur. Çalışmada iki sağlamlık kriteri tanımlanmış olup; birincisi senaryolara göre maksimum toplam stok maliyetini minimum yapmak ve diğeri de bu senaryolara göre en iyi sonuçtan maksimum sapma miktarını en aza düşürmektir.

Klasik EOQ modelinde tek ürün ele alınarak, bazı varsayımlar ve parametreler belirlenerek değerlendirilmiştir. Talep miktarı belirlidir ve belirlenen periyotta sabit olarak alınması, her siparişte sipariş verme maliyeti ve birim stokta tutma maliyeti sabit olup stok tükenmesine izin verilmesi gibi kısıtlar alınmıştır. Bu koşullara göre amaç toplam stok maliyetini belirlenen periyotta minimize etmektir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre sağlamlık yaklaşımında ekonomik sipariş miktarı modeli yapılan tüm senaryo sonuçlarına göre en iyi sonucu verdiği belirtilmiştir.

Gallego (1998), yaptığı çalışmada talep değişkenliğinin hazırlık maliyetli tek-parçalı stokastik stok sistemleri üzerindeki etkisini belirlemiştir. (Q, r) stok politikasında Q ve r değerlerini dağılımdan bağımsız olarak çözebilen bir yaklaşım sunulmuştur. Talep poisson ve bileşik poisson olarak problemlere geliştirilen sezgisel yöntem ve kısıtlamaları dikkate alarak çözülmüştür.

Moinzadeh (1998), günümüzde çoğu ülkede yüksek arazi edinimi maliyeti gözlendiğinde, yönetim artık ürünlerini barındırmak için büyük depolama olanaklarını karşılayamamaktadır. Bu nedenle, stok yöneticilerinin temel kaygılarından biri, bir ürün teslim edildiğinde yeterli depolama alanının bulunmasını sağlamaktır. Bu nedenle, talebi karşılamak ve alan sınırlamasını göz önünde

bulundurarak en az maliyet sipariş politikasını belirlemek zorundadırlar. Bu yazıda, talep stokastik olduğunda alan kısıtlaması varlığında tek parçalı sürekli gözden geçirmeli stok modeli dikkate alınmıştır. Duyarlılık analizi çalışması ile sipariş maliyeti, depolama kapasitesi, birim zaman başına ortalama talep ve elde bulundurma maliyeti oranının beklenen stok maliyetleri üzerinde en etkili parametreler olduğu bulunmuştur. Ekonomik sipariş miktarına dayalı basit bir çözümün sırasıyla % 0,19 ve % 2,03 ortalama ve maksimum maliyet cezası ile çok iyi performans gösterdiği de sayısal olarak gösterilmiştir.

Kapalka ve arkadaşları (1999), Batı Kanada'daki bir perakendecide pratik, uygulanabilir bir model geliştirmek üzere çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada periyodik bir gözden geçirme stok kontrolü ile sabit teslim süresi tek ürün, rastgele talebe sahip tek tesis modeli, kayıp satış ve hizmet kısıtlamaları dikkate alınarak modelleme yapılmıştır. Amaç, çok sayıda ürün ve yer için optimal (s, S) politikalarını belirlemektir. Bu modelin ayırt edici bir özelliği, teslim sürelerinin gözden geçirme sürelerinden daha kısa olmasıdır. Sonuçlar 420 ürün ile mağazaların mevcut stok ile model tarafından önerilenlerden %40-50 daha yüksek stoklara sahip olduğunu ve modelle elde edilen sonuçların önemli maliyet tasarrufu sağlayacağı görülmüştür.

Özellikle, belirli bir politika için uzun vadeli ortalama stok maliyetini hesaplamak üzere bir Markov zincir modeli oluşturularak en uygun politikaları hızlı bir şekilde bulmak için etkili bir arama algoritması geliştirilmiştir. Bir mağazadaki bir ürün grubu için en uygun ve mevcut stok politikalarının analizinden yola çıkılmıştır. Yıllık stok maliyetlerini yaklaşık %50 oranında azaltırken, müşteri hizmetleri seviyelerinin %97.5 oranında korunabileceği belirtilmiştir. Diğer mağazalarda ve diğer ürün gruplarında benzer fazla stoklar varsayarak optimal politikaların benimsenmesiyle yıllık stok maliyetlerinin 5.5 ila 7 milyon dolar arasında azaltılabileceği ifade edilmiştir.

Axsater (2006), en yaygın ve pratik stok kontrol problemleri tek kademeli sürekli gözden geçirme (R, Q) politikası ile kontrol edilir. Stokastik talep ve tek-kademeli stok modelinde, teslim süresi ve talebi normal dağılım olarak alınmıştır. Sipariş ve elde tutma maliyetleri ve doluluk oranı kısıtları dikkate alınarak elde tutma ve sipariş verme maliyetlerini minimize etmek amaçlanmıştır. Bu stok modelinde sürekli gözden geçirme (R, Q) kontrol politikası ile stokastik talep ve tek parçalı olarak dikkate alınmıştır. Ayrıca teslim süresi ve talebin normal dağıldığı varsayılmıştır. Amaç toplam maliyeti minimize eden yeniden sipariş noktasını r ve sipariş miktarını Q bularak, yeniden sipariş noktası R 'ye düştüğünde, Q büyüklüğünde bir parti sipariş verilmesidir.

Wan (2007) stokastik teslim süresi ve hizmet seviyesi kısıtlaması (s, S) olan stok optimizasyon problemini ARENA'da OptQuest ile çözerek optimal değerleri bulmuştur. Burada hizmet kısıtıyla maliyetleri minimize eden (s, S) değerlerinin hesaplanması için Krush-Kuhn-Tucker optimallik koşullarının simülasyon modeli ve istatistiksel testi sunulmaktadır. Sonuçlara göre OptQuest'in stokastik kısıtlı optimizasyon probleminin çözümünde kullanılabileceğini ve yaklaşık optimum noktayı etkili bir şekilde bulanabileceği belirtilmiştir.

Bijvank (2012), hastanelerde birçok stok yönetiminde satış kayıpları, kısa teslim süreleri, periyodik gözden geçirmeler ve sınırlı depolama kapasiteleri gibi özellikler dikkate alınmaktadır. Bu çalışmada tüm bu özellikleri içeren iki farklı model geliştirilmiştir. Bir kapasite modelinde, hizmet seviyesi bir kapasite sınırlamasına bağlı olarak en üst düzeye çıkarılmış, diğer hizmet modelinde, hizmet seviyesi kısıtlamasına bağlı olarak gerekli kapasite minimuma indirilmiştir. Ayrıca, sabit sipariş büyüklüğü yenileme politikaları ve (R, s, S) politikalarının performansı karşılaştırılmıştır. Detaylı literatür taraması yaparak hastanedeki stok sistemi periyodik gözden geçirme ve sürekli gözden geçirme kontrol modelleri (R, s, Q), (R, s, S) veya (R, S) olarak değerlendirilmiştir. Yaptıkları literatür taraması ile çalışmalar talep, satış kayıplarının oluşup oluşmaması, tedarik süreleri, stok kontrol

yöntemleri, stok politikaları, tekli ve çoklu parçalı stok, kapasite kısıtlaması ve amaçlar bakımından değerlendirilmiş ve detaylı bir tablo olarak sunulmuştur.

Azimi (2012) tek parçalı, sürekli gözden geçirmeli stok politikasını (Q, r) dikkate alan sistemi farklı bir yaklaşımla modellemiştir. Bir tedarikçisi olan ve müşteri farklılıklarına sahip perakendeci modelidir. Tedarikçinin perakendeciye tüm gereksinimleri sağladığı ve perakendeci müşterilere ürün sattığı sistemde tedarik süreci rastgele olarak kesintilere uğrayabilmektedir. Bu makalede, arz kesintisi ve müşteri farklılaşmasına sahip sürekli gözden geçirilmiş bir stok modeli (Q, r) incelenmiştir. Tedarikinde bazı aksaklıklar yaşayabilecek tek bir tedarikçi, tedarikçiye sipariş veren bir perakendeci ve ürünler için talebi oluşturan müşterilerle ilgili olan bu çalışmanın öncelikli katkısı, müşterinin sınırları askıya alma veya iptal etme hakkının dikkate alınmasıdır. Arz kesintileri ve müşteri farklılaşması etkisini yansıtabilmek için simülasyon yaklaşımı kullanılmıştır. Modelin yapılan duyarlılık analizinde performans test edilmiş ve model ilgili araştırmalardan biriyle karşılaştırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre, (Q, r) stok sisteminin toplam yıllık maliyeti, (r, T) stok sistemleri gibi daha önce geliştirilen modellerin ortalama maliyetinden daha düşük bulunmuştur. Gelecekteki çalışmalarda modeldeki fiyat faktörünün, ürün fiyatları üzerindeki basit etkinin stok maliyetleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğundan dikkate alınması önerilmiştir.

Perakendeci, müşterilere ürün satar ve stokları tedarikçiden temin eder. Tedarik kesintisi olduğunda tedarikçi satıcıdan gelen siparişleri yerine getiremez ancak kesinti sorunu çözüldüğünde siparişler teslim edilebilir. Tedariğin normal şartlar altında olduğu süreyi, ‘on’ süresi olarak ve tedarik edilemeyen aksama koşulları altında süreyi ise, ‘off’ süresi olarak tanımlamıştır. Bu süreler arz kesintilerinin sıklığını ve periyodun uzunluğunu temsil etmektedir. ‘on’ süreleri ne kadar uzun olursa, kesintiler o kadar az sıklıkta ve o kadar hafif olur. Bu farklı tedarik durumunu temsil etmek için ‘on’ ve ‘off’ dönemleri ortalama değerlerinin farklı kombinasyonları kullanılmıştır. Perakendeci, tedarik süresinin stokastik olduğu (r)

yeniden sipariş noktası ve (Q) 'nın sipariş miktarı olduğu sürekli gözden geçirmeli stok politikası (Q, r) uygulanmıştır. Bu politikaya göre perakendecinin ürün stok düzeyi sürekli olarak gözden geçirilerek hangi r değerine düştüğünde Q birim olan sipariş miktarlarının ne kadar olduğu bulunmuştur.

Nasr ve arkadaşları (2015), talebin çevrenin durumuna bağlı stokastik olduğu ve sürekli gözden geçirmeli (s, S) stok politikasını içeren bir çalışma yapmışlardır. Talep ile ilişkili, Markov Modülasyonlu Poisson Süreci (MMPP) olarak tanımladıkları modeli geliştirmişlerdir. MMPP talep sürecinin araştırılması otokorelasyondan kaynaklanan talep-sayım sürecindeki değişkenliğin etkisini ölçerek, MMPP talebi altında dinamik ve statik (s, S) politikalar değerlendirilmiştir. Buna göre en iyi statik politikaların bile (s, S) kontrol parametrelerinin değerlerinin değiştiği dinamik politika modelleri ile kıyaslandığında, tüm talep ortamlarında dinamik modellerin daha iyi sonuç verdiği belirlenmiştir. Stok sisteminin durum ölçümlerini hesaplamak için algoritmik bir yaklaşım sunulmuş ve optimal politikayı hesaplamak için sunulan yöntemler karşılatırılmıştır. Korelasyonun talep-sayı süreci üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Belirlemiş oldukları politikaya göre talep sayısı normallik varsayımı kullanılarak mevcut yöntemlerle karşılaştırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Li (2018), yaptıkları çalışmada hastanelerde bozulabilen ilaçların stok yönetimine son zamanlarda ilginin arttığını ve ilaçların çalışmalarda bir çeşit özel ürün olarak ele alındığını belirtmiştir. Bazı ilaçların kısa raf ömrü ve yüksek servis seviyesi özelliklerinden dolayı hastane stok yönetiminde zorluklara neden olduğu ifade edilmiştir. Bir yandan, hastaneler ilaç stokları ile daha yüksek bir hizmet seviyesine ulaşmaya çalışırken diğer yandan, ilaç stoklarının azaltılması gerektiği çünkü ilaçların bozulabilme özelliğinden kaynaklanan kısa raf ömrü olduğu ve bu nedenle ilaç stoklarının etkili bir şekilde yönetilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bunun raf ömrü ile servis seviyesi arasında bir denge gerektirdiğine değinilmiştir. Bununla birlikte, birçok kontrol edilemeyen faktörün ilaçların rastgele teslim sürelerine yol

açabildiği vurgulanmıştır. Bu makalede ilaçların bozulabilmesi ve stokastik teslim süresini dikkate alan stok modeli oluşturulmuş ve talep sabit olarak kabul edilmiştir. İlaç stok yönetimi ilaçların devir hızını arttırmak, stok maliyetlerini azaltmak ve hataların oluşmasını önlemek amacıyla bir matematiksel model geliştirmişlerdir.

Saha (2019), yaptıkları çalışmada sağlık alanında ilaçlar için mevcut stok modelleri genellikle talebi çevresel faktörlerden bağımsız olarak rastgele bir değişken olarak kabul ettiği belirtilmiştir. Ancak hastanın değişen durumu, hastanın tedaviye belirsiz tepkisi, belirsiz hastanede kalış süresi ve farklı tedavi aşamalarında bir tür hastane bakım ünitesinden diğerine geçiş gibi çeşitli rasgele değişen faktörlerin ilaçların talebi üzerinde önemli bir etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bu sorunları dikkate alan, stokastik ve durağan olmayan talep senaryosu altındaki ilaçlar için stok kontrol politikasının belirlenmesi amacıyla bir Markov Karar Süreci modeli geliştirilmişlerdir. Sorunu stokastik bir dinamik programlama yaklaşımıyla ve (s, S) stok kontrol politikasını dikkate alarak çözmüş ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Yoğun bakımda yapılan bu çalışmada, hastanın tıbbi durumu ve ilaç talebi arasındaki ilişki ortaya konmuş ve optimal stok kontrol sistemi (yani, ilaçlar için kontrol parametrelerinin optimal değerleri) belirlenmiştir. Amaç, hastaya bağlı bir optimal stok kontrol sistemi geliştirmek ve bir dizi kısıtlama altında envanterle ilgili maliyetleri en aza indiren ilaç için kontrol parametrelerinin optimum değerlerini belirlemektir.

Yaptıkları bu çalışmada seçtikleri ilaç, hastaneye kalp yetmezliği ile başvuran hastalara verilen bir diüretik olan 2 ml'lik furosemid enjeksiyonlarıdır. Bu çalışmada, hastane bakım ünitelerinde kalış süreleri boyunca furosemid 2ml enjeksiyonları ile reçete edilen hastaların verileri analiz edilmiştir. Veriler, yılda 60 farklı hastaya toplam 2346 enjeksiyon furosemid 2ml uygulandığını göstermektedir. Ayrıca, bu enjeksiyona olan talebin hasta durumu % 84 gibi yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilacın seçiminde temel nedeni, inceledikleri hastanede sıklıkla reçete edilmesi ve talep modelindeki yüksek değişkenlik ve belirsizlik

nedeniyle kontrol edilmesi zor olmasından kaynaklandığını vurgulamışlardır. Kalp yetmezliği olan hastaların beş tedavi aşaması olduğu ve bu aşamalarda bu diüretik ilacın kullanım özellikleri dikkate alınmıştır (Saha, 2019).

2.3. Önceki Çalışmaların Genel Değerlendirmesi

Yapılan bu çalışmalarda beractant, calfactant ve poractant alfa preperatları maliyet ve klinik etkinlik açısından ikili ve üçlü kombinasyonlar olarak karşılaştırılarak elde edilen sonuçlar şöyle özetlenebilir. Speer (1995) ve Ramanatthan (2004) çalışmalarında poractant ile beractantın RDS tedavisinde klinik açıdan üstünlükleri değerlendirilmiş ve poractantın performansının daha iyi olduğu belirtilmiştir. Salinas-Escudero (2012) yaptığı çalışmada surfaktanlı ve surfaktansız tedaviyi maliyet açısından değerlendirerek surfaktan ile tedavinin maliyet ve klinik olarak daha iyi olduğunu açıklamıştır. Singh (2015) RDS tedavisinde surfaktanların klinik olarak etkinliğini değerlendirirken mortalite ve oksijen gereksinimlerine göre bir değerlendirme yapmıştır.

Brown (2018), Marsh (2004), Zayek (2018) ve Sekar (2019) yaptıkları farmakoeconomik değerlendirmelerde farklı maliyet üstünlük sonuçları elde etmişlerdir. Beractant ile poractantın ele alındığı çalışmalarda Brown (2018) beractantın, Marsh (2004) ise poractantın farmakoeconomik açıdan daha uygun olduğu sonucuna varmışlardır. Zayek (2018), calfactant ve poractantı değerlendirdiği çalışmasında calfactantın maliyet üstünlüğü olduğunu belirtmiştir. Sekar (2019) ise calfactant, poractant ve beractant maliyet etkinlik analizinde calfactant ve poractantın hemen hemen yakın olduğunu, beractantın ise daha düşük maliyetli olduğu sonucuna varmıştır.

Hem klinik hem de maliyet etkinliklerini Sekar (2019) ve Brown (2018) çalışmalarında değerlendirmişlerdir. Brown (2018), hastanede yatış süresi ve solunum desteği açısından poractant ve beractantın klinik değerlendirmesinde poractantın daha etkin olduğunu ortaya koymuştur. Sekar (2019) ise calfactant,

poraktant ve beraktant ile ilgili klinik üstünlük çalışmasında calfaktant tedavisinde mortalitenin daha az, poraktant ve beraktanta ise mortalitenin eşit olduğu, ventilasyonda ise poractantın üstün olduğu sonucuna ulaşmıştır.

Yapılan bu çalışmalarda birçok klinik faktör yanısıra hangi surfaktan preperatının hasta tedavi maliyetini nasıl etkilediği belirlenmeye çalışılmıştır. Hastaya uygulanan surfaktan tedavisinde preperat maliyetleri yerine surfaktan tedavisi gören hastanın hastane yatış süresi boyunca toplam tedavi maliyeti olarak bulunmuştur ve karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda genellikle maliyet minimizasyonunu sağlamak yerine mevcut tedavi maliyetleri bulunmuş ve ilaçların hasta başına tedavi maliyetleri karşılaştırılmıştır. Maliyet minimizasyonunun sağlanması yaklaşımı ile yapılan bir çalışma bulunmamıştır.

Bu çalışmalarda hastaların klinik durumunun da hasta başına maliyeti etkilediği belirlenmiştir. Literatürde surfaktan maliyet etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltan veya önleyen ve / veya hayatta kalma oranını artıran faktörler, hastane yatış süresi, tekrar doz sayısı ve flakona dayalı olarak ortaya çıkan atık miktarı gibi birçok faktörün hasta başına surfaktan tedavi toplam maliyetini etkilediği belirtilmiştir.

Buraya kadarki bölümde surfaktan preperatları ile ilgili yapılan klinik ve maliyet etkinlik çalışmaları değerlendirilmiştir. Tez çalışması surfaktan stok maliyet minimizasyonunu amaçladığından literatürde stok ile ilgili bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar incelenmiş ve özetlenmiştir.

Stok modelleri literatür çalışmalarında deterministik ve stokastik olması, ürün sayısının tek parçalı ve çok-parçalı olması veya stok kontrol politikalarına göre periyodik gözden geçirmeli ve sürekli gözden geçirmeli stok kontrol modelleri olmak üzere ele alınmıştır. Stok modellemede talep, fiyat ve tedarik ile ilgili belirsizliğin stok problem çözümlerini ve çözüm yöntemlerini etkilediği görülmektedir. Bu literatür çalışmalarında stoku etkileyen faktörler olarak üç farklı belirsizlik dikkat çekmektedir. Bunlar:

- Taleple ilgili belirsizlik
- Fiyatla ilgili belirsizlik
- Tedarik süresi ile ilgili belirsizlikler olup stok modellerinde ayrı ayrı ve/veya birlikte dikkate alınmıştır.

Literatürde maliyet temelli modellemeler oluşturulmuştur. Son yıllarda bu modellemelerin deterministikten çok stokastik olması dikkat çekicidir. Hizmet düzeyi ve güvenlik stoğunun birbirini etkilediği, elde bulundurmama ile yaşanabilecek stok yetersizliği durumunda izlenecek politika, müşterinin bekletilmesi veya bekletilmemesi gibi durumlar maliyet modellerinde değerlendirilmiştir.

Bu doktora çalışmasında stokastik stok modelleme, sürekli kontrol politikası ile talep belirsizliği dikkate alınarak geliştirilmiştir. Talep belirsizliği hasta gelişleri ile beraber hasta ağırlıklarıyla da ilişkili olup, aynı zamanda ilaç fiyatlarından da etkilenmektedir. Çalışmada talebin bu şekilde oluşması, diğer çalışmalardaki talep belirsizliği yaklaşımlarından farklıdır. Ayrıca stok maliyetleri ile beraber atık maliyeti de minimize edilmiş ve elde edilen sonuçlardan bir ilaç kullanım politikası oluşturulmuştur. Böylece stok probleminde maliyetleri minimize eden bir kullanım politikası sunulmuştur.



3. MATERYAL ve METOD

3.1. Materyal

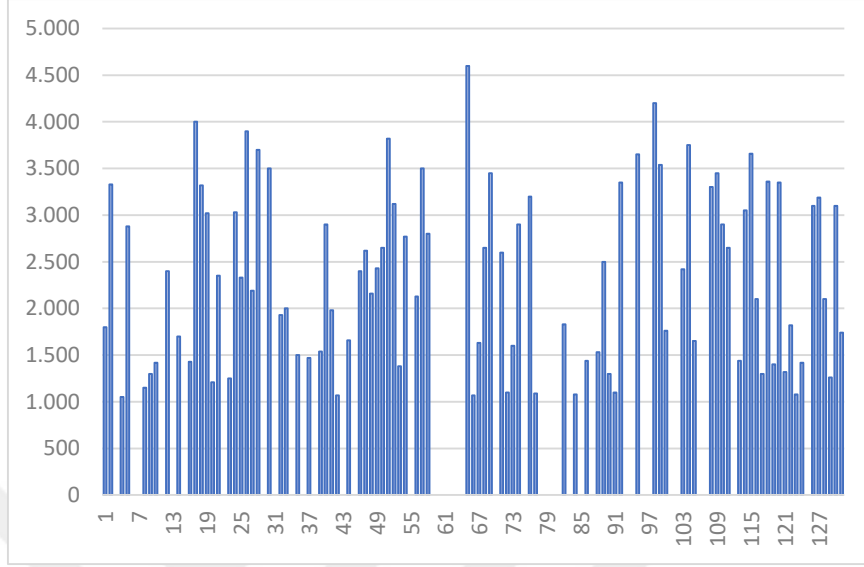
Retrospektif olarak yapılan bu çalışmanın uygulaması 66'sı yenidoğan yoğun bakım ünitesine ait toplam 143 yatak kapasitesi olan bölgenin yenidoğan yoğun bakım hastalarının önemli bir kısmının takip edildiği büyük bir hastaneden alınmıştır. Hastane veri tabanından alınan bu veriler hastane yönetiminin izni ile kullanılmış, 11.09.2016 ile 28.10.2018 yılları arasında yani yaklaşık 24 ay süresince yenidoğan yoğun bakıma yatışı yapılan 3086 hasta dikkate alınmıştır. Bu hastalara 413 defa surfaktan uygulaması yapılmıştır. Bazı hastalara tekrar dozları da içeren yani varsayımlarda da ifade edildiği gibi aynı hastaya yatış süresince surfaktan tedavi ihtiyacı tekrarlı şekilde oluşmuş ve uygulanmıştır.

Surfaktan tedavisi gören hasta ağırlıklarına göre maksimum, minimum değer, ortalama ağırlık ve standar sapma değerleri Çizelge 3.1'de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Hasta ağırlık veri istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Değişken	131	590	4600	1867,56	1058,468
Geçerli N	131				

Birçok çalışmada yenidoğan yoğun bakım hastalarının ortalama ağırlığı ile ilgili farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Prematüre doğan ve zamanında doğan (matür) bebeklerin ağırlığından kaynaklanan farklılıklardan dolayı sonuçlarda farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Örneğin prematür ve matür bebekleri içeren bir çalışmada ortalama ağırlık $2545 \pm 549,37$ gram olarak belirlenmiştir (Çakır, 2018). RDS daha çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görüldüğü için bulunan ağırlık ortalaması daha düşük çıktığı söylenebilir. Hastanede surfaktan tedavisi uygulanan hastaların ağırlık veri grafiği Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Surfaktan tedavisi uygulanan hastaların ağırlığı

Çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan surfaktan tedavisi görenlere surfaktan uygulandığı tarih bilgisi matematiksel modelde hasta gelişleri dağılımı için alınmış ve modellemede dağılım bulmak için kullanılmıştır. Ayrıca tedavide kullanılan preperatların içerikleri, preperat satın alma maliyetleri gibi Çizelge 3.2’de görülen flakonlar ile ilgili veri ve bilgiler modelde kullanılmak üzere alınmıştır.

Çizelge 3.2: Surfaktan ilaçlarına ait bazı veriler

Preperat (j)	Flakon Çeşidi (k)	Flakon Büyüklüğü (ml)	Surfaktan Dozu (mg/kg)	Surfaktan Miktarı (mg/ml)	Flakonda Toplam Surfaktan (mg/flakon)	Bir Flakon C_{jk} Fiyatı (\$/Flakon)
Beractant	1	8	4	25	200	210,2
Poractant	2	1,5	1.25	80	120	87,38
	3	3	1.25	80	240	222.2
Calfactant	4	3	3	35	105	107,61
	5	6	3	35	210	160.95

3.2. Metod

Surfaktan ilaçlarının adet piyasa fiyatları değişken olup hasta için en uygun preperat ve flakon büyüklüğünün belirlenmesi, hem tedavi hem de maliyet açısından önemli bir problemidir. Bu hasta gelişleri arasındaki sürenin ve hasta ağırlığının zamanla rastsal değişimini dikkate alan ve talebin maliyeti, maliyetin de talebi etkilediği matematiksel modelleme yaklaşımı ile çözülebilecektir.

Matematiksel modelleme, bir sistemi veya sistemin bir parçasını açıklama, sistemin farklı değişkenlerinin etkilerini inceleme ve değişikliklere göre sistemin tepkisini ölçme amacıyla yapılmaktadır. Modelleme için öncelikle problemin tanımlanması ve bununla ilişkili verilerin toplanması gereklidir. Mevcut kıt kaynakları en uygun kaynaklara atamak, sistem büyüdükçe daha kompleks hale gelmektedir. Sorunların çözülmesi için daha iyi veya en iyi yolu bulma amacıyla bilimsel bir yaklaşım, yöneylem araştırmasının gelişmesine neden olmuştur (Hillier & Lieberman, 2005).

Modellemede karar değişkenlerinin alacağı değer bulunarak problemin çözümü elde edilmektedir. Karar değişkeninin değerleri, kısıtlara bağlı olarak amaç fonksiyonunun değerini belirler. Parametrelerin alacağı değerlere göre konulan

sınırlamalara kısıt denilmektedir. Çözüm belirlenen kısıtları sağlayan ortak çözüm kümesidir.

Matematiksel modelleme teknikleri seçilen yönteme bağlı olarak tekrarlı (iterasyon) çözümlere bağlı her çözümle optimuma daha yaklaşmakta ve/veya optimum çözüme ulaşmaktadır. Optimum sonuç ise bu çözümler arasında amaca uygun en iyi çözümü belirlemektir. Modelin geçerliliği ve duyarlılığı test edilerek çözüm uygulanır.

Optimizasyon bir sistemdeki kaynakların belirlenen amaçlara ulaşmak için en etkili şekilde kullanılmasını sağlayan bir teknik olarak tanımlanabilir (Gass,2000).

3.3. Optimizasyonda Kullanılan Teknikler

Optimizasyon modellemede kullanılan teknikler aşağıda verilmiştir (Taha, 2007):

1. Analitik: Analitik yöntemlerde matematiksel modelleme, dal-sınır algoritması gibi yöntemler vardır. Belirlenen kısıt ve amaç çerçevesinde optimum çözüm elde edilebilir. Çok kapsamlı problemlerde sonucun bulunması uzun süre alabildiği gibi sonuç da bulunamayabilir. Bu yöntemler içinde en yaygın kullanılanlar:
 - Doğrusal programlama yöntemleri olup (Linear Programming, LP): Bu problemlerde sürekli değişkenler, doğrusal amaç fonksiyonu ve doğrusal kısıtlar bulunur.
 - Tamsayı karışık doğrusal programlama metodları (Mixed Integer Linear Programming, MILP): Bu modellemede doğrusal modellemeye ek olarak karar değişkenlerinin bazıları sadece tamsayı değeri alabilmektedirler.

- Doğrusal olmayan programlama metodları (Nonlinear Programming, NP): Bu modellemede amaç fonksiyonu ve/veya kısıtların tümü veya bazıları doğrusal değildir.
 - Tamsayılı karışık doğrusal olmayan programlama (Mixed İnteger Nonlinear Programming, MINLP): Bu modeller amaç fonksiyonunda ve/veya kısıtlarda doğrusal olmayan ve tamsayılı değişkenleri kapsamaktadır.
2. Sezgisel: Optimizasyon tekniklerinden sezgisel yöntemler probleme göre çözüm üreten yöntemler olup, belirli bir algoritmaya göre çözüm üretirler. Optimum çözümü kesin elde etmemekle beraber iyi çözüm aranır. Sezgisel yöntemler analitik yöntemlere kıyasla problemi daha hızlı çözebilme avantajına sahiptir.
 3. Meta-sezgisel: Meta-sezgisel yöntemler ise algoritmaların, çözülecek probleme göre uyarlanması ile bulunan çözüm yöntemleridir. Genetik algoritma, karınca koloni algoritması, tavlama benzetimi algoritması bunlara örnek olarak verilebilir.

3.4. Stok Kavramı

Hizmet ve mal üreten işletmeler hizmet ve üretimin aksamaması için genellikle stok bulundurlar. Stok miktarının az olması üretim ve hizmetin aksamasına, çok fazla olması da stok maliyetlerine neden olur. Stok problemleri bu iki zıt noktayı dengeleyecek optimum stok düzeyini belirlemeyi amaçlanmaktadır. Bu dengenin sağlanabilmesi için stok modellerinde cevap bekleyen iki soru vardır (Taha, 2007):

- 1) Ne kadar sipariş verelim?
- 2) Ne zaman sipariş verelim?

Sipariş miktarının doğru belirlenmesi, stok miktarının stok maliyetlerini minimize edecek noktada olması ve mevcut talebi karşılaması gereklidir.

3.5. Stok Modelleri

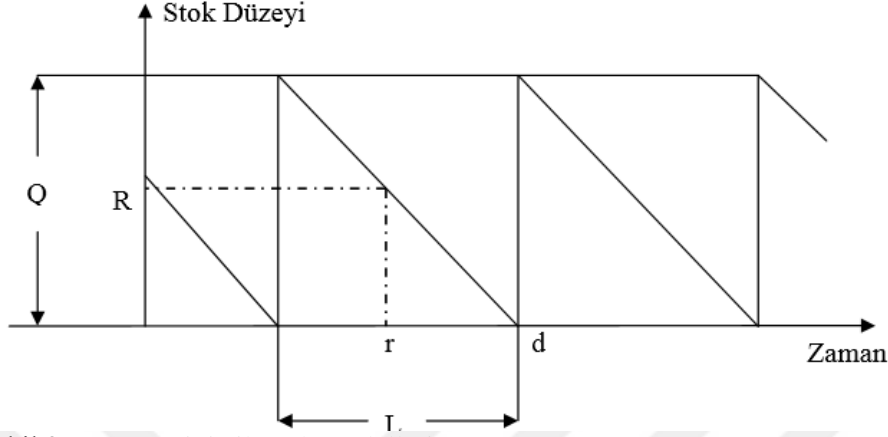
Stok yönetimi “Wilson formülü” olarak bilinen ve “Ekonomik Sipariş Miktarı-Economic Order Quantity (EOQ)” olarak ifade edilen model ile başlar. EOQ stok modelinde sipariş miktarı (Q) sabittir ve stok belirli bir noktaya ‘yeniden sipariş noktası’(R)’ye düştüğünde sipariş verilir.

Sipariş verme noktası (r) ile sipariş teslim alma zamanı (d) sipariş noktası, siparişin verilmesi ile siparişin teslim edilmesi arasındaki süre (L) tedarik süresidir. Talep veya tedarik süresi stokastik olduğunda stoksuzluk veya talebin karşılanamamasını önlemek amacıyla emniyet stoğu (s) bulundurulur. Bunun için yeniden sipariş noktasını (R), tedarik süresi boyunca (L) oluşan ortalama talep miktarı (D) emniyet stoğunu (s) belirler.

Stok modelleri deterministik ve stokastik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bir modelin deterministik veya stokastik olması bazı değişkenlerin rastsal olup olaması durumuna bağlıdır. Buna göre stok modelleri:

3.5.1. Deterministik Modeller

Deterministik modeller ekonomik sipariş miktarının (EOQ) statik ve dinamik olmasına bağlı olarak iki farklı başlık altında toplanmıştır. Stok modelleri dinamik ve statik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Modellemeler miktar iskontoları, hazırlık maliyetleri gibi farklı kısıtlara göre yapılmaktadır. Talep ve tedarik süresi sabit olarak dikkate alınır. Stok seviyesi yeniden sipariş noktasına (R) düştüğünde r noktasında sipariş verilerek, d zamanda sipariş teslim alınır ve stok düzeyi yükseltilir (Şekil 3.2). Bu modellerde talep deterministik olup stok tükenmesine izin verilmez.



Şekil 3.2. Deterministik stok modelleri

EOQ modelinde sipariş miktarı (Q) için stok seviyesi, zamanın bir fonksiyonudur (Doğruer, 2005). Belirlenen periyottaki sipariş maliyeti, aynı periyottaki sipariş sayısı (D/Q) sipariş maliyetinin çarpımıdır. Periyottaki elde bulundurma maliyeti ise aynı periyottaki ortalama stok miktarı (Q/2) ile bir birim ürünün bir periyot süresince elde bulundurma maliyetinin çarpımı ile bulunur. Bu maliyetlerin toplamı ise belirlenen zaman periyodundaki toplam stok maliyetini oluşturur.

Elde bulundurma maliyeti ve sipariş maliyeti değişkenlerinden toplam maliyet etkilenmektedir. Amaç toplam maliyeti minimize edecek sipariş miktarının (Q) bulunmasıdır. Toplam maliyetin minimum olması için sipariş miktarına (Q) 'ya göre kısmi türevin alınarak sıfıra eşitlenmesi gereklidir. Buna göre

$$EOQ = \sqrt{\frac{2 * \text{Sipariş Maliyeti} * \text{Talep}}{\text{Stok Bulundurma Maliyeti}}} \quad (3.1)$$

formülü elde edilir ve bu formül klasik EOQ formülüdür. Bu formülün kullanılması için aşağıdaki varsayımlar kabul edilmektedir.

- Talep belirli, sabit ve sürekli.
- Sürekli gözden geçirme stok kontrol yönetimi uygulanır.
- Maliyetler sabittir.
- Tedarik süresi belirli ve sabittir.
- Stok tükenmesine izin verilmez.
- Sipariş anlık yenilenir.

3.5.2. Stokastik Modeller

Stok değişkenlerinin sabit olduğu deterministik modeller, değişkenlerin sabit olmayıp rastsal olduğu modeller stokastik modeller olarak tanımlanır. Stokastik stok modelleri, talebin ve tedarik süresinin bir olasılık dağılımıyla tanımlandığı modellerdir (Taha, 2007).

3.5.3. Stokastik Stok Kontrol Modelleri

Talebin belirli olduğu deterministik modeller, gerçek hayatta karşılaşılan problemlerden uzak olduğundan değişkenlerin rastsal olduğu modeller daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Stokastik modeller stok kontrol yöntemine göre gözden geçirmenin periyodik veya sürekli olmasına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır.

3.5.3.1. Sürekli Gözden Geçirmeli Modeller

Stoklardaki ürün sürekli kontrol edilerek stok düzeyi belirlenen noktaya düştüğünde sabit miktarda (Q) kadar sipariş verilir. Belirlenen bu noktaya tekrar sipariş verme noktası denir ve (R) ile gösterilir. Sürekli gözden geçirmeli modeller farklı yaklaşımlarla modellenenbilmektedirler. Bu modellerden en yaygın kullanılanlar:

- *(s, Q) Stok Kontrol Modeli:* “Sipariş noktası, sipariş miktarı” Bu yönteme göre, stoğun kontrolü sürekli olup, ($R=0$)’dır. Stok düzeyi s

veya altına indiğinde, sabit miktarda (Q) birim sipariş edilir (Silver, 1998).

- **(s, S) Stok Kontrol Modeli:** Stok düzeyi, s noktasının altına indiğinde sipariş verilir ve sürekli gözden geçirme sözkonusudur. Ancak sipariş miktarı (Q) değişkendir. Çünkü sipariş miktarı stok (S) düzeyine çıkana kadar verilmelidir (Silver, 1998).

3.5.3.2. Periyodik Gözden Geçirmeli Modeller

Stoklar sabit periyotlarla kontrol edilir ve ne kadar sipariş verileceği belirlenir. Sipariş miktarı (Q) sabit olmayıp ne kadar sipariş verileceğine karar verilir. Periyodik gözden geçirmeli modeller farklı yaklaşımlarla modellenirken yaygın kullanılan yaklaşımlardan:

- **(R, S) Stok Kontrol Modeli:** Genelde bilgisayar ortamında, stoğa ait anlık kayıtlarını tutulmadığı ve malzemenin aynı tedarikçiden temin edildiği firmalar tarafından kullanılır. Stok kontrolleri belirli periyodlara göre yapılır ve her gözlemde sipariş, stoğu S birime yükseltilecek miktarda sipariş edilerek stok yapılır (Silver, 2016).
- **(R, s, S) Stok Kontrol Modeli:** Stok periyodik olarak kontrol edilir ve stok düzeyi s birimin altına düşerse S birime kadar sipariş verilir ancak s birimin üzerinde ise sipariş verilmez. Bu model (s, S) ve (R, S) sistemlerinin karmasıdır. Bu (s, S) modelinin $R=0$ veya (R, S) modelinin $s=S-1$ olma durumudur (Silver, 2016).

3.6. Stok Maliyetleri

Maliyet stok politikasının belirlenmesinde önemlidir. İşletmeler en düşük maliyeti sağlayacak stok düzeyini tutmak isterler (Öztürk, 2005). Günümüzde, maliyetleri minimize ederek karı maksimize etmek amacıyla stok politikaları

geliştirilmekte ve uygulanmaktadır. Stok politikasının en düşük maliyetle sürdürülebilmesi için talebe bağlı stok miktarının minimum hatayla tahmin edilebilmesi ile mümkündür. Böylelikle minimum stok seviyesinin tespiti ile siparişler zamanında ve en uygun miktarda verilerek etkin bir stok yönetimi ile işletmeler zaman ve maliyet tasarrufu sağlayacaktır.

Stok maliyetleri satın alma, sipariş, elde bulundurma ve elde bulundurmama maliyetlerinin toplamından oluşmaktadır. Toplam stok maliyetleri aşağıdaki bileşenlerin toplamıdır:

$$\text{Toplam maliyet (TC)} = \text{Satın alma maliyeti} + \text{Sipariş maliyeti} + \text{Elde bulundurma maliyeti} + \text{Stok bulundurmama maliyeti} \quad (3.2)$$

3.6.1. Satın Alma Maliyeti (Purchasing Cost)

Satın alma maliyeti her ürünün piyasa fiyatıdır. Genellikle toplam stok maliyetleri içinde en büyük paya sahiptir. Birim satın alma maliyeti ile talebin çarpımından elde edilen sonuç, satın alma maliyetini oluşturur.

$$\text{Satın alma maliyeti} = (\text{Birim satın alma maliyeti}) * (\text{Talep}) \quad (3.3)$$

3.6.2. Sipariş Maliyeti (Order Cost)

Sipariş maliyeti verilen bir siparişin hazırlama maliyeti olup siparişin verilmesinden teslim edilmesine kadar oluşan harcamalardır. Sipariş maliyeti sipariş miktarından bağımsız olup, sabittir. Sipariş maliyetleri telefon, kağıt, çalışan ücretleri ve taşıma maliyetleri gibi maliyetleri içerir.

$$\text{Sipariş Maliyeti} = (\text{Toplam Talep} / \text{Sipariş Miktarı}) \quad (3.4)$$

3.6.3. Elde Bulundurma Maliyeti (Holding Cost)

Elde bulundurma maliyeti stokları elde tutmanın maliyeti olup, stoklara yatırılan nakitler alternatif yatırımlarda kullanılamamaktadır. Bununla birlikte depolama, koruma, raf ömrü, demode olma, sigorta, bakım, yıpranma ve stoklara bağlanan paranın faizini de içeren maliyetler gibi birçok maliyeti içerebilir. Elde bulundurma maliyeti, stok kalemlerinin birim fiyatına göre hesaplanmaktadır. Genellikle birim fiyatın %15-20'si olarak dikkate alınmaktadır.

$$\text{Birim Elde Bulundurma Maliyeti} = (\text{Birim Satın Alma Maliyeti}) * (\%15) * (\text{Sipariş Miktarı}/2) \quad (3.5)$$

3.6.4. Stok Bulundurmama Maliyeti (Backorder-Shortage Cost)

Bir talep gerçekleştiğinde eldeki stok yetersiz olduğunda oluşan maliyettir. Stokların tükenmesi satışların ertelenmesi veya satış kaybına neden olur. Bazı sistemlerde stok tükenmesi hayati öneme sahip olduğundan stok kesilmesine izin verilmez.

$$\text{Bekleyen Sipariş Maliyeti} = (\text{Birim Kâr}) * (\text{Bekleme Süresi}) * (\text{Getiri Oranı}) * (\text{İmaj Kaybı Katsayısı}) \quad (3.6)$$

Maliyetler stok problemlerinde belirli olup, stok modellerinde kolaylıkla modellenirken aynı zamanda belirli olmayan değişkenlerin modellenebilmesi için bazı istatistiksel yaklaşımlarla analizlerin yapılması ve değerlendirilmesi gereklidir.

3.7. Dağılımların İstatistiksel Analizi

Sistemlerin modellenmesinde stokastik değişkenler belirli bir istatistiksel dağılıma sahip rastsal değişkenler olarak modellenir. Dağılımlar Ki-Kare veya Kolmogorov-Smirnov uyum iyiliği testleri yapılarak en uyumlu olasılık dağılım

belirlenir. Dağılımlardan rastsal sayı üretmek için verilerin sürekli veya kesikli olmasına bağlı olarak dağılımlar seçilir.

a) Sürekli Dağılımlar

- Normal dağılım
- Üniorm dağılım
- Ekspansiyel (Üstel) dağılım
- Gamma dağılımı
- Erlang dağılımı
- Weibull dağılımı
- Beta dağılımı

b) Kesikli dağılımlar

- Poisson dağılımı
- Geometrik dağılım
- Bernoulli dağılımı
- Binom dağılımı
- Uniform dağılım

Modellenecek değişkenlerin yukarıdaki dağılımlardan hangisine uyduğunun belirlenebilmesi için bazı istatistiksel testler uygulanmaktadır. Bu test sonuçlarına göre değişkenlerin hangi dağılıma uyduğu belirlenerek değişkenler modellenir. Bu istatistiksel testler Ki-Kare ve Kolmogorov-Smirnow testleridir.

3.7.1. Ki-Kare ve Kolmogorov-Smirnov Testleri

Ki- Kare ve Kolmogorov-Smirnov (K-S) testleri uyum iyiliği testleri olarak adlandırılır ve bu testler gözlenen örneklem dağılımları ile beklenen teorik dağılımları karşılaştırmak amacıyla kullanılır. Bu testlerinden hangisinin hangi durumlarda kullanılacağı ise gözlem sayısına bağlı olarak değerlendirilir. Gözlenen

örneklem değeri $n \leq 50$ ' den küçük ise Ki-Kare testinin K-S testinden daha güçlü olduğu örneklem büyüklüğünün 200'den büyük olduğu durumlarda ise K-S testinin Ki-Kare'den daha güçlü olduğu belirtilmiştir (Akdeniz, 2013).

Gözlenen değer ile beklenen değer arasındaki farklılığın önemsiz olduğuna yani uygunluk gösterip göstermediğine α önem seviyesinde Ki-Kare veya K-S testi ile karar verilir. Hesaplanan p değeri testin hesaplanan önem düzeyi olup hipotezi reddetme olasılığı olarak tanımlanır. Testin önem düzeyi $\alpha=0.05$ olarak alınırsa p değeri hipotezi reddetme olasılığıdır. Aşağıda verilen hipotezler belirlenen önem düzeyinde elde edilen p değerlerine bağlı olarak reddedilemez veya reddedilir.

H_0 : Örnek verileri ilgili dağılıma uygundur.

H_1 : Örnek verileri ilgili dağılıma uygun değildir.

$p < 0.05$ olursa H_0 reddedilir, H_1 ise reddedilemez veya p değeri $> \alpha$ H_0 hipotezi reddedilemez H_1 ise reddedilir. (p) değeri tüm teorik dağılımlar için 0.05'ten küçükse hiçbir teorik dağılıma uymadığından deneysel dağılım üretilir.

3.7.2. Deneysel Dağılımlar (Frekans Dağılımı)

Stokastik değişkenlerin teorik istatistiksel dağılımları (Ki-Kare ve K-S) uygunluk test sonuçlarına göre hiçbir teorik dağılıma uymayabilmektedir. Bu durumlarda deneysel (frekans) dağılımla sayı üretilir. Frekans dağılımı bir örneklem dağılımıdır ve sadece bir veri grubunun veya örneklemin özelliklerini inceleyen yöntemdir. Frekans dağılımı eldeki mevcut verilerin maksimum ve minimum değerleri arasında birbiri içine geçmeyen aralıklar şeklinde bölünmesi ile elde edilir. i . aralığın sınırları (I_{i-1}, I_i) olup, bu aralığa denk gelen tekrar etme sıklığı, tüm x hamveri değerinin sayılması ile bulunur ve $I_{i-1} < x \leq I_i$ olmalıdır. Aralık genişliğinin doğru belirlenmesi deneysel dağılım eğrisinin

belirlenmesinde oldukça önemlidir. Buna rağmen aralık genişliği belirlemenin kesin bir kuralı yoktur (Taha, 2007).

Frekans tablosunda herbir sınıfın sınıf frekansı toplam frekansa bölünür ve 100 ile çarpılarak frekansların yüzde dağılımının elde edildiği bağıl frekans değerleri bulunur. Elde edilen oranları ardışık sınıfları için toplayarak oluşturulan sütun ise kümülatif bağıl frekans değerleridir (Akdeniz 2013).

Çalışmada dağılımları bulunan değişkenler ise:

- i) Yatan hastalara surfaktan uygulama tarihleri
- ii) Surfaktan uygulanan hastaların ağırlıkları

3.8. GAMS Optimizasyon Yazılımı

Sistemi temsil eden matematiksel model oluşturulduktan sonra bu modeli çözebilecek bilgisayar tabanlı bir yöntem belirlenir. Matematiksel olarak oluşturulan bu model GAMS, LINGO, Matlab vb. optimizasyon paket programları kullanılarak çözülebilir. Bu çalışmada matematiksel olarak oluşturulan model The General Algebraic Modeling System (GAMS) ile çözülmüştür.

Matematiksel programlama ve optimizasyon modelleme sistemi olan GAMS programı, bütünleşik ve yüksek performanslı çözücülerden oluşmaktadır. GAMS karmaşık, büyük ölçekli modelleme uygulamaları için tasarlanmış olup, yeni durumlara hızlı uyum sağlayabilen büyük ve yönetimi kolay modeller oluşturmamızı sağlamaktadır. GAMS doğrusal, doğrusal olmayan ve karışık tamsayı optimizasyon problemlerini çözmek üzere tasarlanmıştır. Bu çalışmada MINLP olarak oluşturulan program ALPHAECF, ANTIGONE, BARON, DICOPT, OQNLP, SBB çözücülerini ile çalışmıştır. GAMS beklenen tüm ticari çözücülerini de içeren, 25'ten fazla çözücünün kapsamlı portföyünü sunmaktadır. Ayrıca GAMS Windows, Linux, Mac OS X, SOLARIS, Sparc Solaris ve IBM Power AIX ile çalışır (www.gams.com)

Matematiksel model oluşturulduktan sonra model belirlenen bilgisayar tabanlı bir yöntemle çözülür. Elde edilen bu matematiksel model sonuçlarının geçerliliğini test etmek için gerçek hayatta modeli belirlenen planlama dönemi boyunca birebir uygulayabilir ve elde edilen sonuçlar, model sonuçlarıyla kıyaslanabilir. Ancak bu da model sonuçlarının en az bir yıl gibi uzun bir uygulama döneminden sonra mümkün olacaktır. Modeli test etmenin bir başka yolu simülasyon yaklaşımının uygulanmasıdır. Bu çalışmada simülasyon, analitik çözümleri doğrulamak için kullanılmıştır. Yani matematiksel model ve simülasyon yaklaşım sonuçları karşılaştırıldığında, matematiksel modelin geçerliliği test edilebilir.

3.9. Simülasyon Yaklaşımı

Simülasyon, bir sistemin belirli bir zaman periyodunda ve çalışma koşullarındaki performansının tahmin edilmesi ve değerlendirilmesi amacıyla sistemin bilgisayar modelini kullanan bir analiz aracıdır (Law ve Kelton, 2000).

3.9.1. Simülasyon Modellerinin Sınıflandırılması

3.9.1.1. Statik ve Dinamik Simülasyon Modelleri

Statik simülasyon modeli, zamanın belirli bir noktasında zamandan bağımsız bir sistemin temsil edilmesidir. Genellikle statik simülasyon modellerinde Monte-Carlo simülasyonu kullanılır (Wayne, 1991). Bu simülasyonda rastgele sayılar ve stokastik problemler çözülür. Zaman kavramından bağımsız olan bu modellemede zaman sürecinin bir önemi yoktur.

Dinamik simülasyon modeli ise, zamanın her noktasında değişken bir sistemi yani, zaman kavramını içeren matematiksel modeldir (İşyar, 1999).

3.9.1.2. Deterministik ve Stokastik Simülasyon Modelleri

Deterministik simülasyon modelleri, kullanılacak tüm verilerin kesin olduğu ve değişkenlerin rastsal olmadığı modeller olup bu problemlerin analiz ve matematiksel yöntemlerle çözülür. Deterministik model simülasyonunda bir defa çalıştırılarak modelin performansı kesin olarak ölçülebilirken, stokastik model simülasyonunda ise birkaç defa çalıştırması gereklidir.

Stokastik simülasyon modelleri davranışı daha önceden büyük ölçüde tesadüfi olaylara bağlı olarak gelişen modellerdir. Stokastik problemlerin analizi ve çözümü için stokastik simülasyon modellerinden yararlanılabilir.

3.9.1.3. Sürekli ve Kesikli Simülasyon Modelleri

Sürekli modeller, sürekli sistemlerde durum değişkenleri zaman üzerinde sürekli değişir.

Kesikli modeller ise zaman içerisinde kesikli veya sayılabilir noktalarda sistemin temel değişkenlerinin değerleri değişime uğruyorsa bu sistemler kesikli sistemler olarak tanımlanmaktadır. Kesikli modellerde sistemi değiştiren olaylar belli zamanlarda oluşmakta ve yaygın kullanılmaktadır (Khoshnevis, 1994).

3.9.2. Simülasyon Modeli Oluşturma Süreci***-Problemin Tanımlaması***

Simülasyon modeli oluşturmak için gerçek sistemi temsil yeterliliğine sahip matematiksel ve mantıksal ilişkiler geliştirilmelidir. Bunun için öncelikle sistemin doğru anlaşılması ve sistemi oluşturan parçaların gerçek sistemi doğru yansıtması gereklidir. Sistemin modellenmesinde sistem bileşenleri tanımlanmalı ve bileşenler arasındaki ilişkiler doğru belirlenmelidir. Amaç ve sınırların da belirlenmesi sonuçların doğru değerlendirilebilmesi açısından oldukça önemli ve gereklidir. Çalışma sonucunun amaca göre ölçülebilmesi için amacın net olarak belirlenmiş

olması gerekir. Bununla birlikte çalışmanın amacı tanımlanırken hangi değişkenlerin optimize edileceğinin de açık olarak tanımlanması gereklidir.

-Verilerin Toplanması ve Analizi

Veriler belirlenen amaca uygun olarak doğru ve yeterli sayıda toplanmalıdır. Veri toplama zaman alıcı ve masraflı bir süreç olabilir. Bu süreçte elde edilen verilerin güvenilirliği, modelin geçerliliğini etkileyecektir. Ancak bazı verilere ulaşmak mümkün olmadığında farklı varsayımlar altında model çalıştırılıp değerlendirilebilir. Çalışmada kullanılacak olan verilerin istatistiksel analizlerinin doğru yapılması simülasyon sonucunu önemli ölçüde etkilemektedir.

-Modelin Oluşturulması

Akış diyagramı hazırlanan, amacı belirlenen, veri analizleri yapılan, neyin optimize edilmek istendiği açık ve tam olarak belirlenen bir sistemin modellenmesi için gerekli hazırlıklar tamamlanmıştır. Bir sistemin modellenmesi matematiksel ve nedensel ilişkilerin tanımlanması ve olaylar arasındaki ilişkilerin dikkate alınması ile yapılmalıdır. Bundan sonraki aşamada modelin hangi simülasyon programında çözüleceğine karar verilmelidir.

-Modelin Doğrulanması (Verifikasyon) ve Geçerliliğinin (Validasyon) Araştırılması

Model doğrulaması ve geçerliliği genellikle model geliştirme sürecinin bir parçası olarak kabul edilebilir. Bir modelin doğrulanması ve geçerliliğini belirlemek için modelin sonuçlarının gerçek hayatta uygulanması ve değerlendirilmesi, genellikle çok maliyetli ve zaman alıcıdır. Bunun yerine modelin belirlenen amaçlara göre elde edilen sonuçları değerlendirilerek kabul edilebilir düzeye gelene kadar modelde düzenlemeler yapılır ve testler tekrar tekrar uygulanarak kabul edilebilir düzeye gelene kadar sürdürülür (Sargent, 2010).

Doğruluk, bilgisayar programının beklenildiği ve amaçlandığı gibi çalışmasıdır. Belirli bir amaca göre geliştirilen modelin doğruluğu bu amaca göre belirlenir. Genellikle modelin amaçlanan uygulamasıyla tutarlı olarak kabul edilebilir doğruluk oranının, önceden belirlenmiş olması gereklidir (Sargent, 2010).

Simülasyon modellerinin geçerliliği, gerçek sistemle uyumlu çalışıp çalışmadığının kontrol edilmesidir. Yani geçerlilik modelin çıktılarının gerçek sistemle karşılaştırılarak ölçülmesi ve değerlendirilmesidir. Her model değişkeni ile karşılık gelen sistem değişkeni arasındaki farkın modelin geçerliliği için kabul edilebilir bir aralıkta olması beklenir. Güven aralığının hesaplanmasında aşağıdaki çift taraflı test formülü kullanılmaktadır (Chung, 2003).

$$\bar{X} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (3.7)$$

$\bar{X}$: örneklem ortalaması

s : örneklem standart sapmasını

n : örneklem büyüklüğünü

$t_{\alpha/2, n-1}$ ve $n-1$ serbestlik düzeyi ile t -tablosu değerlerini göstermektedir.

-Senaryoların Oluşturulması

Geliştirilen simülasyon modelinin farklı durumlar için alternatif çözüm sonuçları elde edilebilmektedir. Deneysel tasarım olarak da adlandırılan bu durum alternatiflerinin yaratılması, karşılaştırılması ve değerlendirilmesidir. Bazı sistemlerde oluşabilecek tüm olasılıkları değerlendirmek, maliyet ve zaman açısından oldukça zor olup sonuçları da kabul edilemez olabilir. Bu durumları gerçek hayatta deneyimleyerek sonuçlarını değerlendirmek yerine sistemi tanımlayan simülasyon modelde senaryo analizlerinin yapılması ve değerlendirilmesi maliyet ve zaman açısından oldukça etkindir. Böylelikle birden çok durumun sonucunu

değerlendirerek alternatif sonuçları görme ve karşılaştırarak en iyi alternatifin seçilebilmesi fırsatı yaratılmış olacaktır.

3.9.3. Simülasyon Çıktılarının Analizi

3.9.3.1. Simülasyon Uzunluğu (Süresi)

Simülasyon uzunluğu, performans kriterlerinin hesaplanabilmesi için simülasyon modelinin çalıştırıldığı süredir. Simülasyon uzunluğu ile replikasyon sayısı arasında ödünleşme vardır.

3.9.3.2. Isınma Periyodu

Isınma periyodu, sistemin durağan duruma ulaşana kadar geçen zamandır. Isınma periyodunun belirlenmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında bu yöntemlerden Welch grafik yöntemi kullanılarak ısınma periyodu bulunmuştur. Welch grafiğine göre grafik eğrisi yatay eksene göre başlangıç noktasından artışa başlar ve bir noktadan sonra yatay bir şekilde eksene paralel olarak devam eder. Simülasyon için bu paralel ilerlemenin başladığı noktanın belirlenmesi ile ısınma periyodu bulunur. Welch grafik yönteminin adımları aşağıda verilmiştir (Law ve Kelton, 2000):

- Simülasyon uzunluğu ‘m’ ve ‘n’ replikasyon simülasyon çalıştırılır. m, değerinin yeterince büyük ve $n \geq 5$ olması gereklidir.
- $J = 1, 2, \dots, n$; $i = 1, 2, \dots, m$ olup, Y_{ji} : j. Replikasyonda i. gözlem için her replikasyonda oluşan gözlem ortalamaları $\bar{Y}_{ji}$ değeri hesaplanır.

$$\bar{Y}_i = \frac{\sum_{j=1}^n Y_{ji}}{n}, \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (3.8)$$

- Bu adımda elde edilen replikasyon ortalamalarındaki yüksek frekanslı dalgalanmaları azaltmak ve düzgünleştirme için hareketli ortalama $\bar{Y}_i(w)$ değeri bulunur. Burada w pozitif tamsayı olup $w \leq m/4$ olarak alınır.

$$\bar{Y}_i(w) = \frac{\sum_{s=-w}^w \bar{Y}_{i+s}}{2w+1} \quad i, \quad i=w+1, w+2, \dots, m-w \text{ için} \quad (3.9)$$

$$\bar{Y}_i(w) = \frac{\sum_{s=-(i-1)}^{i-1} \bar{Y}_{i+s}}{2i+1} \quad i, \quad i=1, 2, \dots, w \text{ için} \quad (3.10)$$

- $\bar{Y}_i(w)$ değerleri $i=1, 2, \dots, m-w$ grafiğe yerleştirilerek sonuçlar değerlendirilir.

Isınma periyodu olduğundan kısa veya uzun alındığında farklı sonuçlara neden olmaktadır. Örneğin gereğinden fazla uzun alındığında parametre tahminlemesinde güvenilirliğin azalmasına neden olabilmektedir.

3.9.3.3. Replikasyon Sayısının Belirlenmesi

Çalışmada replikasyon sayısı belirlenirken ‘Sabit Örneklem Büyüklüğü Yöntemi’ ve ‘Bağıl Hata (γ) Formülü’ kullanılarak gerçekleştirilen replikasyon sayısının yeterliliği test edilmiştir. Bağıl hata ile replikasyon sayısının hesaplanmasında kullanılan formül eşitlik (Denklem 3.11), (Denklem 3.12)’de görülmektedir (Law ve Kelton, 1991). Replikasyon sayısının belirlenmesi için başlangıçta en az 10 replikasyon yapılması önerilmektedir (Chung, 2003).

$$n_r^*(\gamma) = \min\{i \geq n: \frac{t_{i-1, 1-\alpha/2} \sqrt{S^2(n)/i}}{|\bar{X}(n)|} \leq \gamma'\} \quad (3.11)$$

$$\gamma' = \frac{\gamma}{(1+\gamma)} \quad (3.12)$$

Burada;

n : Başlangıçta yapılan replikasyon sayısını,

i : Gerekli replikasyon sayısını,

$\bar{X}(n)$: Başlangıçta yapılan n replikasyonun ortalamasını,

$S(n)$: Başlangıçta yapılan n replikasyonun standart sapmasını,

α : Önem düzeyini ve

γ : Bağlı hata değerini göstermektedir (Law ve Kelton, 1991).

3.9.3.4. Standart Hata

Standart hata, bir popülasyondan seçilen örneklemelerin popülasyonu ne kadar iyi temsil ettiğini göstermektedir. Örneklem ortalamalarının standart sapması ortalamanın standart hatası olarak bilinir. Böylece standart hata; örneklem standart sapmasının örneklem sayısının kareköküne bölünmesi $\sigma_{\bar{X}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$ ile hesaplanır. Küçük standart hata çoğu örneklem ortalamalarının popülasyon ortalaması ile aynı olduğunu ve böylece seçilen örneklem popülasyonu doğru temsil ettiğini gösterir. Yapılan çalışmada replikasyon sayısının güvenilirliğini ölçülebilmek için standart hata hesaplanmaktadır.

3.10. Surfaktan Tedavisi ve Stok Yönetiminde Farmakoeconomik Matematiksel Modelleme Yaklaşımı

Surfaktan tedavisi hastanın ağırlığına bağlı doz hesaplamasıyla mg/kg olarak uygulanmaktadır. Ancak her preperatın içerisindeki surfaktan miktarı, flakon büyüklükleri ve maliyetleri farklıdır.

Hastaya uygulanacak preperat ve flakon büyüklüğü doktorun hasta başındaki kararına bağlıdır. Tedaviyi uygulayan doktor hastanın ağırlığına uygun olan preperat ve flakon stoklarda bulunmadığında, mevcut flakonlardan herhangi birini kullanmak zorunda kalabilmektedir. Bu nedenle stoklardaki planlamada

oluşan bir olumsuzluk hem tedaviyi hem de maliyetleri etkilemektedir. Bu da hangi preperattan ve hangi boyuttaki flakonlardan ne zaman ne kadar satın alınması gerektiği gibi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu problemi bir stok optimizasyon problemi gibi modellemek mümkündür. Dolayısıyla ilk adımda nasıl bir stok politikasının uygulanacağına karar verilmelidir. Söz konusu olan malzeme ilaç olduğundan ve ilaçların bozulma özelliğinden dolayı sürekli stok kontrol politikası uygulanabilir. Bu politikaya göre stoktaki surfaktan miktarı sürekli kontrol edilerek stok seviyesi her bir preperat ve flakon büyüklüğü için modelde belirlenecek olan tekrar sipariş verme (R) seviyesine düştüğünde optimum sipariş miktarı (Q_{jk}) kadar sipariş verilmelidir.

Problem yapısına bakıldığında problem klasik bir stok problemi olarak görülse de aslında stok maliyetleri ile beraber ilaç atık maliyetini de barındırmaktadır. Bununla birlikte surfaktana ihtiyaç duyacak hastaların gelişleri arasındaki sürenin ve gelen hasta ağırlıklarının rastsal olması nedeniyle hasta ağırlığına göre belirlenen ilaç ihtiyacı da rastsetsal olarak oluşmaktadır. Bu problemi klasik ekonomik stok modeli (EOQ) kullanımından uzaklaştırmakta ve kısıtlayıcı nonlinear matematiksel modelleme yaklaşımını ön plana çıkarmaktadır. Bu çalışmada önerilen matematiksel modelde kullanılan notasyonlar ve karar değişkenleri aşağıda sırasıyla verilmiştir.

3.10.1. Notasyonlar

t: 1,2,...,m zaman indisi (gün)

i: 1,2,...,n hasta indisi

j: 1,2,...,s preperat indisi

k: 1,2,...,l flakon boyutu indisi

C_{jk} : j. preperat k. flakonun birim fiyatı (\$/adet)

FS_{jk} : j. preperat k. flakonun içerdği surfaktan miktarı (mg/flakon)

OC_{jk} : j. preperat k. flakonun sipariş maliyeti (\$)

h_{jk} : j. preperat k. flakonun elde bulundurma maliyeti (\$/birim- year)

BW_{ti} : t. gün hastaneye gelen i. hastanın ağırlığı (kg)

TA : Ardıcıl hasta gelişleri arasındaki süre (gün)

n_{jk} : j. preperat k. flakon yıllık sipariş sayısı

MD : Minimum doz oranı (%)

KS : Birim kg başına hastaya verilecek surfaktan miktarı (mg/kg)

M : Büyük pozitif bir sayı

Y_{tij} : t. gün i. hastaya j. preperat kullanıp kullanmama durumu

SR_{ti} : t. gün i. hasta için surfaktan ihtiyacı

D_{tjk} : t. gün j. preperat ve k. flakonun talep miktarı

DT_{jk} : j. preperat k. flakon için yıllık toplam talep

W_{tijk} : t. gün k. hastaya j. preperat k. flakondan artan atık ilaç miktarı (mg)

CW_{jk} : j. preperat k. flakon için atık maliyeti (\$/mg)

P_{tijk} : t. gün j. preperat ve k. flakon pozitif değişken

$\hat{d}_{jk}$: j. preperat k. flakon için günlük maksimum talep (mg/gün)

$\hat{L}_{jk}$: j. preperat k. flakon için maximum tedarik süresi (gün)

3.10.2. Karar Değişkenleri

X_{tijk} : t. gün i. hastaya verilecek j. preperat k. flakon kullanma adedi (adet)

Q_{jk} : j. preperat k. flakon sipariş miktarı (adet)

R_{jk} : j. preperat k. flakon tekrar sipariş verme noktası (Reorder point) (adet)

Bu çalışmada temel amaç toplam surfaktan kullanım maliyetini minimum yapacak surfaktan sipariş miktarını (Q_{jk}) bulmaktır. Problemin yapısına bakıldığında her ne kadar klasik bir ekonomik sipariş modeli gibi görünse de uygulamada EOQ yanında aynı zamanda gelen her bir hastaya hangi tür ilaçtan ve hangi büyüklükteki flakondan kaç adet verilmesi gerektiğinin de optimize edilmesi

beklenmektedir. Bu beklenti aynı zamanda hem EOQ' yu hem de ilaç atık miktarını etkileyebilmektedir. Bu beklentiye modele yansıtılabilmek için surfaktan uygulamalarında etkili olan aşağıdaki varsayımlar dikkate alınmalıdır.

3.10.3. Matematiksel Modelde Dikkate Alınan Varsayımlar

Matematiksel modelin kurulmasında aşağıdaki varsayımlar dikkate alınmıştır.

- Aynı hastaya birden fazla surfaktan uygulanması gerekebilmektedir. Çalışmada aynı hastaya da olsa uygulanan surfaktan tedavileri birbirinden bağımsız olarak alınmıştır.
- Aynı hastaya surfaktan uygulamasında bir flakon yetmemesi durumunda aynı marka başka bir flakon ile tedavi tamamlanır.
- Herbir preperatın klinik etkinliği eşittir.
- Açılan bir kutudan arta kalan ilaç başka bir hastada kullanılamaz, artan ilaç atılır.
- Herbir hastaya verilecek ilaç doz miktarı hasta birim ağırlığına bağımlı olarak hesaplanmaktadır.
- Herbir hastaya surfaktan ihtiyacının en az belirli bir yüzdesi (MD) kadar ilaç verilmek zorundadır.
- Satın alma fiyatı planlama periyodu boyunca değişmemektedir.
- Siparişlerin aynı anda teslim edildiği kabul edilmiştir.
- Stok kesilmesine izin verilmemektedir.
- Elde bulundurma maliyeti zamanla değişmemektedir.

3.10.4. Problemin Formülasyonu

Matematiksel modellemede dikkate alınan varsayımlara göre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılmakta olan surfaktanın toplam maliyetini (TC)

minimum yapacak optimum sipariş miktarı ve herbir hastaya verilmesi gereken optimum preperat çeşidi ve flakon büyüklüğünü bulacak nonlinear matematiksel model aşağıda verilmiştir.

3.10.5. Amaç Fonksiyonu:

$$\begin{aligned} \text{Minimize } TC = & \sum_t^m \sum_j^s \sum_k^l C_{jk} D_{tjk} + \sum_t^m \sum_j^s \sum_k^l OC_{jk} (DT_{jk} / Q_{jk}) + \\ & \sum_t^m \sum_j^s \sum_k^l h_{jk} (Q_{jk} / 2) + \sum_t^m \sum_i^n \sum_j^s \sum_k^l W_{tijk} CW_{jk} \end{aligned} \quad (1)$$

3.10.6. Kısıtlar

$$SR_{ti} = KS (BW_{ti}); \forall t, i \quad (2)$$

$$\sum_{j=1}^s \sum_{k=1}^l X_{tijk} (FS_{jk}) \geq MD (SR_{ti}); \forall t, i \quad (3)$$

$$Q_{jk} \leq \sum_{t=1}^m \sum_j^s D_{tjk}; \forall j, k \quad (4)$$

$$\sum_{i=1}^n X_{tijk} = D_{tjk}; \forall t, j, k \quad (5)$$

$$DT_{jk} = \sum_{t=1}^m D_{tjk}; \forall j, k \quad (6)$$

$$\sum_{j=1}^s \sum_{k=1}^l (X_{tijk}) (FS_{jk}) - SR_{ti} = P_{ti}; \forall t, i \quad (7)$$

$$\text{Eğer } P_{ti} \leq 0 \text{ ise } W_{ti} = 0; \forall t, i \quad (8)$$

$$\text{Eğer } P_{ti} > 0 \text{ ise } W_{ti} = P_{ti}; \forall t, i \quad (9)$$

$$W_{tijk} \geq 0 ; \quad \forall t, i, j, k \quad (10)$$

$$n_{jk} = DT_{jk}/Q_{jk}; \forall j, k \quad (11)$$

$$R_{jk} = (\hat{d}_{jk})\widehat{L}_{jk}; \forall j, k \quad (12)$$

$$X_{tijk} \geq 0 \text{ integer}; \forall t, i, j, \quad (13)$$

$$Y_{tij} = \begin{cases} 1 & \text{Eğer } t. \text{ gün } i. \text{ hastasya } j. \text{ marka ilaç verilmesi} \\ 0 & \text{Eğer } t. \text{ gün } i. \text{ hastasya } j. \text{ marka ilaç verilmemesi} \end{cases} \quad (14)$$

$$\sum_j^s Y_{tij} \leq 1 ; \forall t, i \quad (15)$$

$$\sum_{k=1}^l X_{tijk} \leq Y_{tij}(M); \forall t, i, j \quad (16)$$

Çalışmada amaç fonksiyonunda (denklem 1)'de görüldüğü gibi surfaktan stok maliyetleri olarak satın alma, sipariş, elde bulundurma ve ilaç atık maliyeti olmak üzere dört farklı maliyet türü dikkate alınmıştır. Satın alma maliyeti her ürünün piyasa fiyatı olup modelimizde preperat ve flakon bazında değişiklik göstermektedir. Sipariş maliyeti verilen bir siparişin hazırlama maliyeti olup siparişin verilmesinden teslim edilmesine kadar oluşan harcamalardır. Sipariş maliyeti sipariş miktarından bağımsız olup, sabittir (Taha, 2000). Elde bulundurma maliyeti stokları elde tutmanın maliyeti olup genellikle, stok kalemlerinin birim fiyatına göre hesaplanmaktadır. Genellikle birim fiyatın %15-20 olarak dikkate alınmaktadır (Taha 2000).

Her hasta için açılan flakon bazen hasta için gerekenden fazla doz içermektedir. Surfaktan uygulama sonrası flakonlarda artan ilacın başka bir hastada kullanılmaması ve bekletilmeden atılması gerekmektedir. Bu da ilaç atığına ve

maliyete neden olmakta ve hem preperat hem de flakon büyüklüğü seçimini etkilemektedir. Dolayısıyla amaç fonksiyonunda atık bir maliyet unsuru olarak dikkate alınmıştır.

Denklem 2’de herbir hastaya uygulanacak surfaktan miktarı SR_{ti} hastanın kilosuna göre hesaplanmaktadır. Her hastada surfaktan ihtiyacı her ne kadar hastanın kilosuna bağlı olarak hesaplansa da uygulamada hesaplanan dozdan farklı olarak belirli oranda (MD) eksik doz uygulanabilmektedir. Bu durum (denklem 3)’de gösterilmektedir. Herbir preperat ve flakon büyüklüğü için Q miktarı en fazla yıllık talep kadar olabilmektedir. Bu durum (denklem 4)’de verilmiştir. Her preperat ve flakonun günlük talebi karşılama kısıtı (denklem 5)’de ve yıllık toplam talep miktarı ise (denklem 6)’da verilmiştir.

Her flakonda bulunan surfaktan miktarı FS_{jk} ile, SR_{ti} yani (denklem 2) hasta ihtiyacını gösterirken, bu ikisi arasındaki fark ilaç atığı P_{ti} ise (denklem 7)’de verilmiştir. Hasta surfaktan ihtiyacı olan SR_{ti} ’den MD değeri kadar az olabileceği (denklem.3)’ten dolayı maksimum MD değeri kadar az surfaktan uygulaması yapılabilmesinden dolayı P_{ti} negatif değer alabilmektedir. Pozitif ve negatif değer alabilen P_{ti} değerleri atığın sadece pozitif değerlerde oluşmasından dolayı, bu sıfırdan büyük değerler W_{tijk} olarak alınmış ve W_{tijk} ‘nin sadece pozitif değer alabilmesi ise (denklem 8), (denklem 9) ve (denklem 10) ile sağlanmıştır.

W_{tijk} yani atık miktarı mg olarak hesaplanmaktadır. C_{jk}/FS_{jk} ile her preperat ve flakondaki surfaktan mg maliyeti bulunmuştur. Denklem 1.’de görüldüğü gibi yıl boyunca oluşacak ilaç atık maliyeti burada ifade edilen atık maliyeti ile C_{jk}/FS_{jk} ile oluşan atık miktarının çarpımıyla elde edilebilir.

Yıllık sipariş sayısı n_{jk} (denklem 11)’de verilmiştir. Bu çalışmada stok kesilmesine izin verilmeyeceği varsayılarak, tekrar sipariş miktarı (R_{jk}), (denklem 12)’de ifade edilmiştir. Olası tedarik süresinin en yüksek olduğu ($\widehat{L}_{jk}$) süre ve

günlük surfaktan talebinin en yüksek olduğu $\hat{d}_{jk}$ durumda tekrar sipariş verme miktarı olup R_{jk} değeri hesaplanmıştır.

Herbir flakondan hastaya kullanma adedi X_{tijk} 'nın integer olma durumu (denklem 13)'de verilmiştir. Hastaya preperattan verilip verilmeme durumunun binary olması (denklem 14)'te belirtilmiştir.

Aynı hastaya uygulanan surfaktan tedavisinde hasta ağırlığına göre gerekli dozu karşılamayan bir flakon açıldığında, tedaviyi tamamlayacak diğer flakonun da aynı preperattan tercih edilmesi zorunluluğu kısıt (denklem 15) ve (denklem 16)' te ifade edilmiştir. (Denklem 16)'da M sayısı X integer değişkeninin sonsuza gitme olasılığını kaldırmak için kullanılan büyük bir pozitif sayıdır.

Tedarik süresi ($\widehat{L}_{jk}$) siparişin verilmesi ile siparişin teslim edilmesi arasındaki süredir. Tedarik süresi sabit veya stokastik olabilir. Çalışmada tedarik süresi aynı gün veya üç gün arasında değişmektedir.

Bu çalışmada stok politikasından bağımsız olarak sadece hangi hastaya hangi preperat ve flakondan kaç adet ilaç verilmesi gerektiğinin bulunması tek başına stok maliyetlerini minimize etmeye yetmeyecektir. Bu nedenle çalışmada ilaç satın alma fiyatlarının yanında sipariş, elde bulundurma ve ilaç bozulma maliyeti de dikkate alınmıştır.

Kurulan bu matematiksel modelde toplam maliyetin (denklem 1) kısıtlar (denklem 2-16) altında minimum değerinin bulunması amaçlanmaktadır. Modelin çözümü sonucunda herbir hastaya hangi preperattan ve hangi flakon büyüklüğünden verileceği X_{tijk} her bir preperat ve flakon türü için tekrar sipariş R_{jk} seviyesi, toplam (satın alma, sipariş, elde bulundurma ve atık) maliyetini minimum yapacak sipariş büyüklükleri (Q_{jk}) elde edilecektir.

Böylece hastane yönetimi depodaki herbir marka ve flakon büyüklüğünü sürekli gözlemleyerek, ne zaman ilaç stok seviyesi sipariş verme noktasına (R_{jk})

düşerse optimum sipariş miktarı (Q_{jk}) kadar sipariş vermelidir. Böylece toplam surfaktan maliyeti minimum olacaktır.

Matematiksel modelin kuruluşunda geçmiş yıllarda hastane kayıtlarından hasta gelişleri arasındaki sürenin ve gelen hasta kilosunun olasılık dağılımları dikkate alınsa da uygulamanın yapılacağı yılda gerçekleşecek hasta gelişleri ve ağırlıkları birebir aynı olmayabilir. Bu da matematiksel modelle elde ettiğimiz sonuçların R_{jk} ve Q_{jk} 'nın uygulamada az da olsa sapmaya neden olabilir. Bu nedenle çalışmada elde edilen sonuçların gerçek hayatla uyuşup uyuşmayacağı ve pratikte uygulamasının nasıl yapılacağı belirlenmelidir.

3.11. Tedavi Politikalarının Test Edilmesi İçin Simülasyon Modeli

Aynı model varsayımları ve hasta gelişleri arasındaki sürenin ve hasta ağırlıklarının olasılık dağılımları ve matematiksel modelden elde edilen X_{tijk} , Q_{jk} ve R_{jk} değerleri dikkate alınarak aynı zamanda simülasyon modeliyle bir genel tedavi politikası oluşturulmuştur.

Kurulan simülasyon modelinde matematiksel modelden hasta ağırlık sınıflarına göre verilmesi gereken preperat ve flakon büyüklüklerine göre her gelen hastaya surfaktan uygulaması yapılabilir. Stoktaki surfaktan miktarı da herbir preperat ve flakon sayısı için sürekli kontrol edilerek her ne zaman R_{jk} değerine düşerse Q_{jk} kadar sipariş verilecektir. Simülasyon modelin simülasyon çıktılarının analizi için simülasyon uzunluğu ve replikasyon sayıları belirlenmelidir. Simülasyon uzunluğu, performans kriterlerinin hesaplanabilmesi için simülasyon modelinin çalıştırıldığı süredir. Simülasyon uzunluğu ile replikasyon sayısı arasında ödünleşme vardır. Bu nedenle çalışmada replikasyon sayısının yeterliliği de test edilmelidir.

Simülasyon çıktı analizinde replikasyon sayısı belirlenirken 'Bağıl Hata (γ) Formülü' kullanılarak gerçekleştirilen replikasyon sayısının yeterliliği test edilmelidir. Bağıl hata ile replikasyon sayısının hesaplanmasında formül (denklem

3.11) ve elde edilen bağıl hatanın hesaplanmasında düzeltilmiş bağıl hata formülü (denklem 3.12) 'de görüldüğü gibi hesaplanabilir (Law ve Kelton, 2000).

Yeterli replikasyon sayısının belirlenmesi için başlangıçta en az 10 replikasyon yapılması ve iyi sonuçların elde edilebilmesi için hem önem düzeyi (α) değerinin hem de bağıl hata (γ) değerinin %1-5 arasında olması tercih edilmelidir (Chung, 2003).

Matematiksel model ve simülasyon yaklaşım sonuçları karşılaştırıldığında ise % uyum değerine göre matematiksel modelin geçerliliği test edilebilir. Uyum değerinin yüksek bulunması iki yaklaşımın benzer sonuçlar verdiğini ve test edilen modelin validasyonunu gösterecektir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sürekli stok kontrol politikası dikkate alınarak stok maliyetlerinden, satın alma, elde bulundurma, sipariş maliyetleri ve atık ilaç maliyeti minimizasyonunu sağlayan amaç fonksiyonlu matematiksel model; rastsal değişkenler, varsayımlar ve kısıtlara göre kurulmuş ve uygulamadaki parametre değerleri ile çözülmüştür. Hasta gelişleri arasındaki sürenin ve hasta ağırlığının zamanla rastsal değişmesi durumunun modele yansıtılabilmesi için uygulamaya bağlı veri analizleri yapılmış ve değerlendirilmiştir.

4.1. Veri Analizi

Hastanede kullanılmakta olan üç farklı preperatın ($j=3$) ticari olarak sunduğu beş flakon büyüklükleri ($k=5$) ile ilgili veriler vb. detaylar Çizelge.1’de gösterilmiştir. Çizelge.1’ de görüldüğü gibi her preperatın birim mililitresinin içerisindeki mg surfaktan miktarı farklılık göstermektedir. Ayrıca her preperat farklı boyutlarda flakonlar sunmaktadır. Örneğin; Beractant, sadece 8ml boyutunda flakon üretmektedir. Bu flakon içerisindeki surfaktan miktarı 200 mg’dır. Yani flakon içeriğinde 25 mg/ml surfaktan bulunmaktadır. Yenidoğan yoğunbakımda surfaktan tedavisinde uygulanacak doz hasta ağırlığına göre hesaplanmaktadır. Bir kg hasta ağırlığı için $SR_{ti} = 100$ mg surfaktan $SR_{ti} = 100$ verilmektedir. Çizelge.1’de görüldüğü gibi poraktant ve calfaktant ise iki boyutta flakon bulunmaktadır. Yine bu flakonlara ait ayrıntılı bilgiler Çizelge 1.1’ de verilmiştir. Çizelge 1.1’de görüldüğü gibi her preperatta farklı boyut ve sayılarda flakon üretilmektedir. Bu durumu modele yansıtmak amacıyla (17, 18, 19) kısıtlarının modele eklenmesi gerekmektedir.

$$X_{tijk} = 0 ; \forall t, i; j=1; k=2, 3, 4, 5 \quad (17)$$

$$X_{tijk} = 0 ; \forall t, i; j=2; k=1, 4, 5 \quad (18)$$

$$X_{tijk} = 0 ; \forall t, i; j=3; k=1, 2, 3 \quad (19)$$

Üç farklı preperatın ticari olarak sunduğu beş flakon ile ilgili stok maliyetleri aşağıdaki Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Surfaktan flakon stok maliyetleri

Preperat (j)	Bir Flakon C_{jk} Fiyatı (\$/Flakon)	Atık Maliyeti CW_{jk} (\$/mg)	Sipariş Maliyeti (OC_{jk}) \$ /sipariş	EldeBulundurma (h_{jk}) Maliyeti \$/birim-yıl
Beractant	210,2	1,05	25	30.2
Poractant	87,38	0,72	25	13.05
	222.2	0.925	25	33.3
Calfactant	107,61	1,025	25	16.2
	160.95	0.76	25	24.15

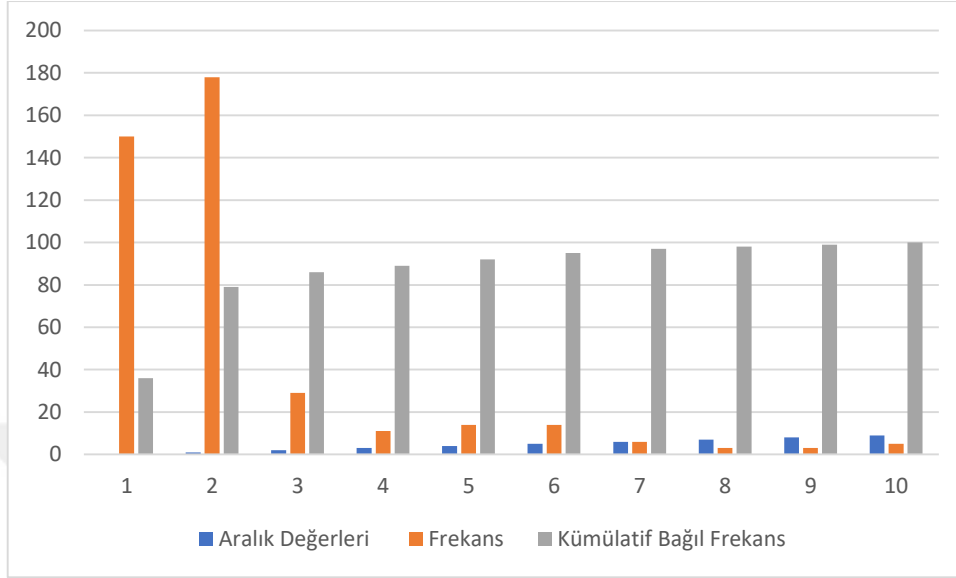
Bu çalışmada dikkate alınan hastanedeki surfaktan uygulaması yapılan hastaların ardıcıl gelişleri arasındaki süreler ve hasta ağırlıkları Kolmogorov-Smirnov testine tabi tutulmuştur. Sonuçta hasta gelişlerinin hiçbir teorik istatistiksel dağılıma uymadığı bulunmuştur. Bu nedenle hasta gelişleri için deneysel dağılım uygulanmıştır. Gözlemlenen günlük hasta gelişleri 0 ile 9 hasta arasında değiştiği belirlenmiştir. Bu nedenle aralık değeri (n) 10 farklı gözlem olduğundan n=10 olarak alınmıştır. Çalışmada hergün gelen hasta sayısına bakıldığından günlük hasta sayıları bir sınıf olarak alınmıştır. Bu açıdan sınıf belirleme kolaylıkla yapılmıştır. Aralık değerleri belirlendikten sonra gözlem sayıları (frekans) hesaplanmıştır. Frekanslar hesaplandıktan sonra bağıl frekans değerleri de hesaplanmış ve kümülatif bağıl

frekans değerleri bulunmuştur. Elde edilen deneysel dağılım kullanılarak rasgele günlük hasta gelişleri üretilmiş ve bulunan değerler Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Deneysel (frekans) dağılımla günlük hasta gelişleri

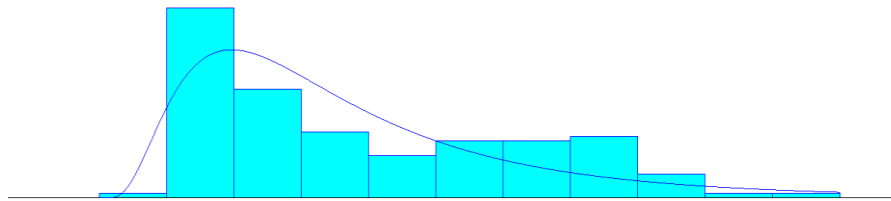
Aralık Değerleri	Frekans	Bağıl Frekans	Kümülatif Bağıl Frekans
0	150	36	36
1	178	43	79
2	29	7	86
3	11	3	89
4	14	3	92
5	14	3	95
6	6	2	97
7	3	1	98
8	3	1	99
9	5	1	100

Frekans tablosunda ilk aralık değerinin frekansı 150 olup toplam frekans değeri 413’e bölünür ve 100 ile çarpılarak bağıl frekans değerleri bulunur. Elde edilen oran kümülatif bağıl frekansın ilk değeridir. Kümülatif bağıl frekansta bağıl frekansın ardışık sınıf değerleri toplanarak diğer sütun değerleri bulunur. Elde edilen sonuçların grafiği aşağıda Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Kümülatif bağıl frekans grafiği

Simülasyon modeli gelişlerarası süre dağılımları ise ARENA’da ‘Input Analyser’ sekmesinde ‘Fit All’ ile yapılmıştır. Tüm teorik dağılımların ‘p’ değerine göre dağılımların red edilmesi ve reddedilmemesi değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede $p \leq 0.05$ ’e değerine göre dağılımın uygunluğu değerlendirilmiştir. Gelen hastaların ağırlıkları Kolmogorov-smirnov testine göre p değeri= 0.129 ile $0.18 + \text{LOGN}(1.71, 1.31)$ parametresiyle teorik dağılımlardan lognormal dağılıma uyduğu bulunmuştur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Surfaktan tedavisi gören hastaların ağırlık dağılımı

Elde edilen ardıcıl hasta surfaktan uygulamaları arasındaki sürenin ve hasta ağırlıklarının ve olasılık dağılımları sayesinde her gün (t) hastaneye gelecek hasta sayısı (TA) ve bu hastaların ağırlıkları BW_{ti} elde edilebilmektedir.

Bu verilerden faydalanılarak t . gün gelen i . hastaya gerekli surfaktan miktarı SR_{ti} denklem (2)'de burada elde edilen BW_{ti} dağılımın dikkate alınması ile elde edilebilir. Hastanede surfaktan tedavisi her hastaya 100 mg/kg dozunda verilmektedir. Ancak uygulamanın yapıldığı hastanede her surfaktan uygulamasında hastaya verilmesi gereken surfaktan miktarı her ne kadar hasta ağırlığına göre belirlenen miktar (SR_{ti}) kadar olsa da bu miktarın biraz altında da uygulamalara izin verilebilmektedir. Dikkate aldığımız hastanede verilmesi gereken ilacın en az %75'i hastaya verilmektedir. Dolayısı ile denklem (3)'te MD değeri %75 olarak dikkate alınmıştır. Hastane yönetimi bir yıl süresince ilaç stok planlaması yapmak istediğinden $t=365$ olarak dikkate alınmıştır.

4.2. Matematiksel Model Sonuçları

Bu verilerin kurulan teorik modelde dikkate alınması sonucunda uygulama yapılan hastaneye ait matematiksel model elde edilmektedir. Elde edilen uygulama modeli Core i7 3.6 6 MHz işlemci ve 326 RAM belleğe sahip bir bilgisayarda The General Algebraic Modeling System (GAMS) paket programı ile 2.09 saniyede çözümlenerek optimum çözüm Çizelge.3'te görüldüğü gibi elde edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre yıl içinde gelen her bir hastaya (2-16) kısıtlarına uygun olarak ilaç verilmesi durumunda optimum ilaç ihtiyacı Çizelge 4.3'te görüldüğü gibi: Beraktant DT_{11} 'den ihtiyaç yok, poractant 2. flakonundan $DT_{22} = 148$ adet, DT_{23} 'den hiç ihtiyaç yok, calfaktant 4. flakonundan $DT_{34} = 9$ adet ve 5. flakondan $DT_{35} = 31$ adet kullanılmıştır.

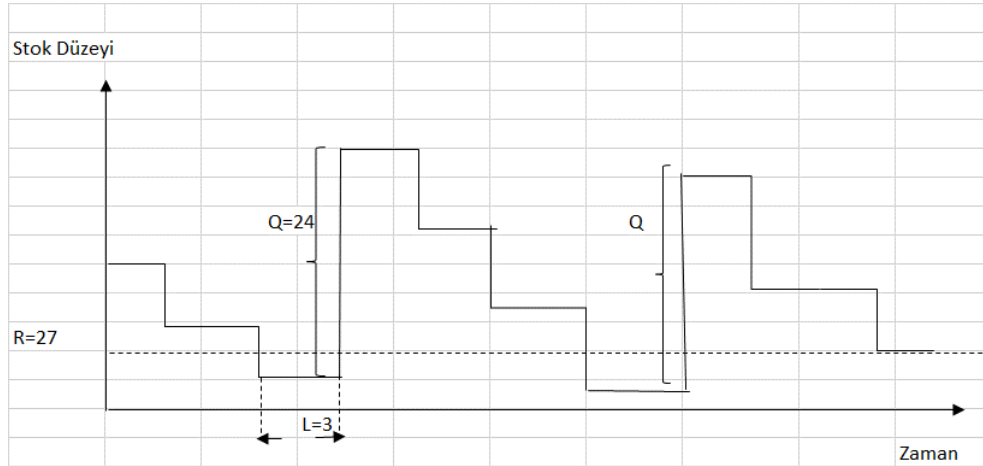
Hastanede uygulanacak olan sürekli kontrol politikasına göre depodaki surfaktan miktarları her bir ilaç çeşidi ve flakon büyüklüğü için sürekli kontrol edilerek her ne zaman stok seviyesi Çizelge 4.3' de verilen tekrar sipariş verme

noktasına (R_{jk}) düşerse modelden elde edilen optimum sipariş miktarları (Q_{jk}) kadar sipariş verilmelidir. Ancak bu durumda yıllık surfaktan maliyetleri minimum ($TC=21720.990\$$) olacaktır.

Çizelge 4.3. Her preperat ve flakon büyüklüğü için matematiksel model sonuçları

Preperat (j)	Flakon (k)	DT_{jk} (birim)	d_{jk} (birim)	$\hat{L}_{jk}$	Q_{jk} (birim)	R_{jk} (birim)
Beractant	1	-	-	-	-	-
Poractant	2	148	9	3	24	27
	3	-	-	-	-	-
Calfactant	4	9	1	3	5	3
	5	31	4	3	8	12

Burada sürekli stok kontrol politikasına göre stok değeri R değeri poractant preperatı yani $j=2$, flakon $k=2$ için 27'nin altına düştüğünde $Q=24$ kadar sipariş verilmelidir. Q_{22} değeri burada elde edilen sipariş miktarı olup R değeri yeniden sipariş noktasıdır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Matematiksel model sonuçlarına göre poractant için elde edilen stok değerleri gösterimi

Matematiksel modelin bir başka sonucu da 2-18 kısıtları altında planlama periyodu boyunca hastaneye gelen herbir hastaya verilmesi gereken toplam maliyeti (TC) minimum yapan ilaç preperat ve flakon X_{tijk} büyüklüğünün belirlenmesidir. Bu sonuca göre planlama periyodu olarak alınan bir yıl içinde 128 adet hastaya surfaktan uygulaması yapılmıştır. Model sonuçlarına göre bir yıllık surfaktan tedavisi uygulanan hastaların matematiksel model sonuçları Çizelge 4.4’ de verilmiştir. Örneğin t=4 ‘de bir surfaktan uygulaması ve bu hastanın ağırlığı 1.539 gram olup matematiksel modelin çözümüne göre bu hastaya poractant 2. flakondan bir adet verilmesi durumunda maliyet minimizasyonunu sağlayan matematiksel modelin sonucudur.

Çizelge 4.4. Günlük gelen hasta ağırlıkları ve hastalara uygulanan preperat ve flakonlar

Gün	Gelen Hasta (Adet)	Hasta Ağırlıkları (kg)	Preperatlar				
			Beractant		Poractant		Calfactant
			Kullanılan Flakon				
			1	2	3	4	5
4	1	1.539		1			
8	1	1.364		1			
9	8	2.040					1
		3.992		3			
		1.022				1	
		0.999		1			
		2.605					1
		1.234		1			
		0.278		1			
		5.304					2
14	1	1.798					1
22	1	1.888					1
27	1	2.197					1

Çizelge 4.5 Devamı

30	1	3.023		2			
52	1	1.511		1			
54	1	0.438					1
56	9	1.537		1			
		1.262		1			
		0.430		1			
		1.105				1	
		2.859		2			
		1.669					1
		1.594		1			
		2.914		2			
		0.369		1			
57	1	2.105					1
65	1	0.816		1			
70	1	3.239		3			
81	1	2.183					1
95	1	9.326		6			
96	1	0.706		1			
106	1	2.311					1
108	5	1.860					1
		4.562		3			
		1.642		2			
		2.638					1
		1.836		2			
110	1	1.819		2			
123	1	0.739		1			
124	1	0.359		1			
128	1	0.832		1			
129	1	1.252		1			

Çizelge 4.6 devamı

130	1	2.423					1
132	1	0.913		1			
133	1	0.837		1			
143	1	1.001				1	
144	1	10.456		7			
145	1	2.575					1
147	1	1.755		2			
148	1	2.260					1
149	1	2.240					1
151	1	0.576		1			
165	1	0.720		1			
170	1	0.826		1			
171	1	2.627					1
177	1	2.233					1
191	5	0.632		1			
		0.549		1			
		1.437		1			
		1.724					1
		0.632		1			
196	1	1.301		1			
197	1	1.290		1			
200	1	1.834		2			
201	1	1.064				1	
206	1	0.741		1			
209	2	1.254		1			
		0.910		1			
214	1	1.379		1			
219	2	2.206					1
		3.513		3			

Çizelge 4.7 devamı

225	5	3.003		2			
		4.548		3			
		5.318					2
		3.013		2			
		2.592					1
232	1	1.188				1	
238	1	2.016					1
241	2	1.973		2			
		0.847		1			
246	1	2.068		2			
250	1	0.316		1			
258	1	1.603		2			
262	4	0.921		1			
		1.315		1			
		0.909		1			
		2.295					1
267	1	3.967		3			
269	1	2.964		2			
273	5	1.533		1			
		1.335		1			
		9.218		6			
		1.132				1	
		1.825					1
275	1	0.664		1			
278	1	0.795		1			
286	2	2.024		2			
		1.068				1	
304	1	3.696		3			
308	1	1.573		1			

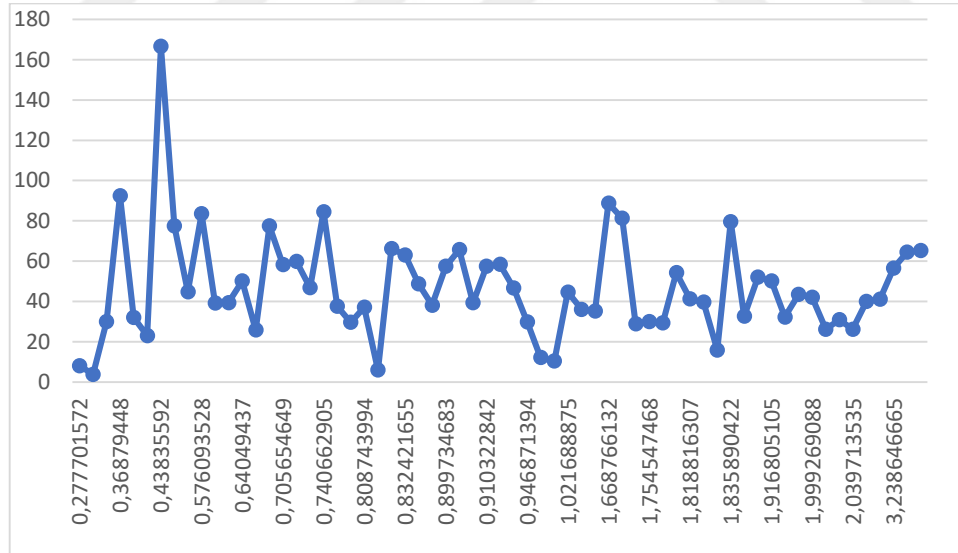
Çizelge 4.8 devamı

314	1	1.175				1	
316	4	1.496		1			
		1.961					1
		1.406		1			
		0.408		1			
320	1	3.306		3			
327	2	0.686		1			
		1.917		2			
328	5	3.211		1		1	
		2.099		2			
		1.683					1
		3.103		2			
		1.295		1			
329	2	4.080		3			
		1.999		2			
331	2	0.947		1			
		2.768					1
342	4	0.900		1			
		0.947		1			
		2.927		2			
		2.822		2			
346	1	0.809		1			
350	1	1.209		1			
353	1	0.797		1			
354	1	0.640		1			
360	1	2.816		2			
362	1	1.773		2			
365	1	0.553		1			

4.3. Matematiksel Model Sonuçlarına Göre Tedavi Politikalarının Değerlendirilmesi ve Belirlenmesi

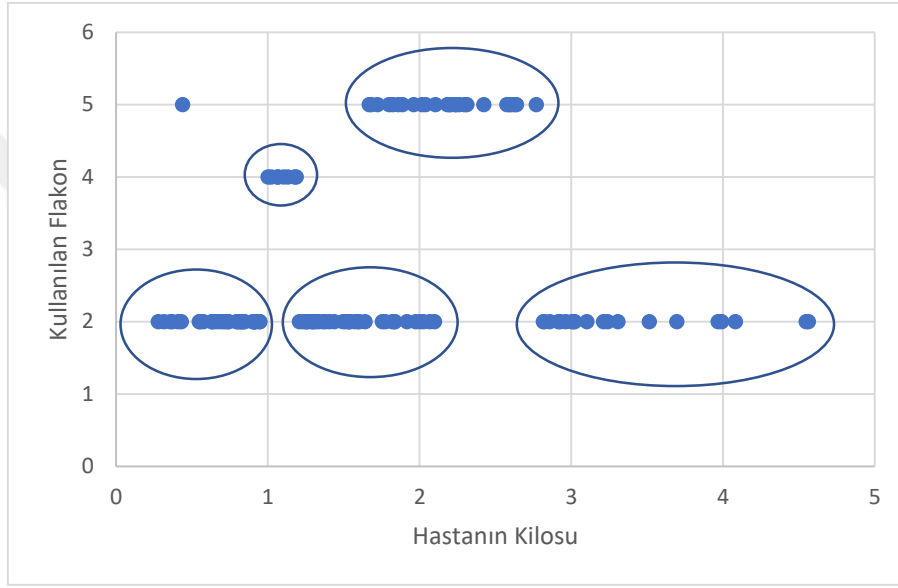
Matematiksel model sonuçları bir aylık hasta gelişi, ağırlığı ve uygulanan preperat ve flakon uygulama Çizelge.3.'te görüldüğü gibi elde edilmiştir. Bu sonuçlar düzenlendiğinde sonuçlara göre Çizelge.3'te hastaların ağırlık sınıflarına göre flakon atandığı görülmüştür. Yukarıda Çizelge.3'te görülen herhangi bir ağırlıkta verilmesi gereken flakon Çizelge 4.4'ten bulabiliriz. Örneğin 30. gün gelen 3.023 gr bebeğe hangi flakondan verilebileceğine Çizelge 4.4'ten baktığımızda ağırlık itibarıyla altıncı sınıfa dahil olduğundan n sayıda poractant preperatı 2. flakondan verilmesi gerektiği görülmüştür.

Kurulan matematiksel modelde ağırlığa göre surfaktan doz uygulaması yapılırken stok maliyetlerini ve aynı zamanda atık maliyetlerine neden olan atıklarını da minimize etmek amaçlanmıştır. Modelden elde edilen sonuçlara göre ağırlığa göre atık miktarları ile ilgili gösterim Şekil 4.4' de verilmiştir.



Şekil 4.4. Ağırlığa göre atık miktarları

Matematiksel model sonuçlarına göre hasta ağırlığı ve kullanılan preperat ile ilgili grafiksel saçılımı bakıldığında aşağıdaki Şekil 4.5. elde edilmiştir. Stok maliyetleri ile birlikte atık maliyetini de minimize eden model sonuçlarında görüldüğü gibi belirli ağırlık aralıklarında belirli flakonlar kullanılmıştır. Bu durum aşağıdaki Şekil 4.5’ de görülmektedir.



Şekil 4.5. Hastanın ağırlığı ve kullanılan preperat

Şekil 4.5’te görüldüğü gibi belirli ağırlıklarda belirli flakon atamaları yapılmıştır. Model sonuçları değerlendirildiğinde ağırlıklara göre yapılan flakon atamaları aşağıdaki Çizelge 4.5’ de görüldüğü gibi sınıflandırılmıştır.

Çizelge 4.9. Matematiksel model sonuçlarına göre belirlenen hasta ağırlığı sınıf aralıkları

Sınıf	Hasta Ağırlığı	Kullanılan Preperat ve Flakon (Adet)
1	≤ 0.999	Poractant, 2. Flakon
2	1000-1188	Calfactant, 4. Flakon
3	1189-1641	Poractant, 2. Flakon
4	1642-2099	Poractant, 2. flakon'den iki adet veya Calfactant, 5. Flakon
5	2100-2768	Calfactant, 5. Flakon
6	2769 ve üstü	Poractant, 2. flakon x n adet

Modelin bir yıllık çalışma periyodu dikkate alınarak bu süre içerisinde gelen her bir hastaya uygulanması gereken optimum preperat ve flakon büyüklükleri dikkate alınarak hasta ağırlıklarına bağlı surfaktan kullanımları altı sınıfa ayrılarak Çizelge 4.5' de verilen sonuçlar elde edilmiştir. Modelin yenidoğan servisi surfaktan tedavisi uygulamasında tek yapılması gereken gelen her bir hasta ağırlığının Çizelge 4.5' de verilen hasta ağırlık sınıfını bulup bu sınıf için tabloda verilen preperat ve flakondan verilmesidir.

Matematiksel model sonuçlarına göre gerçek hayatta gelecek her bir hasta ağırlığına göre Çizelge 4.5' de verilen en uygun flakon uygulandığında toplam surfaktan maliyeti minimize edilmiş olacaktır. Matematiksel modelden elde edilen sonuçların hastanede uygulanabilirliğini test etmek amacıyla hasta gelişleri arasındaki sürenin ve hasta ağırlığının olasılık dağılımları Çizelge 4.5' de verilen optimum ilaç kullanımları, Q_{jk} ve R_{jk} değerleri dikkate alınarak sürekli kontrol stok politikasına göre simülasyon modeli kurulmuştur.

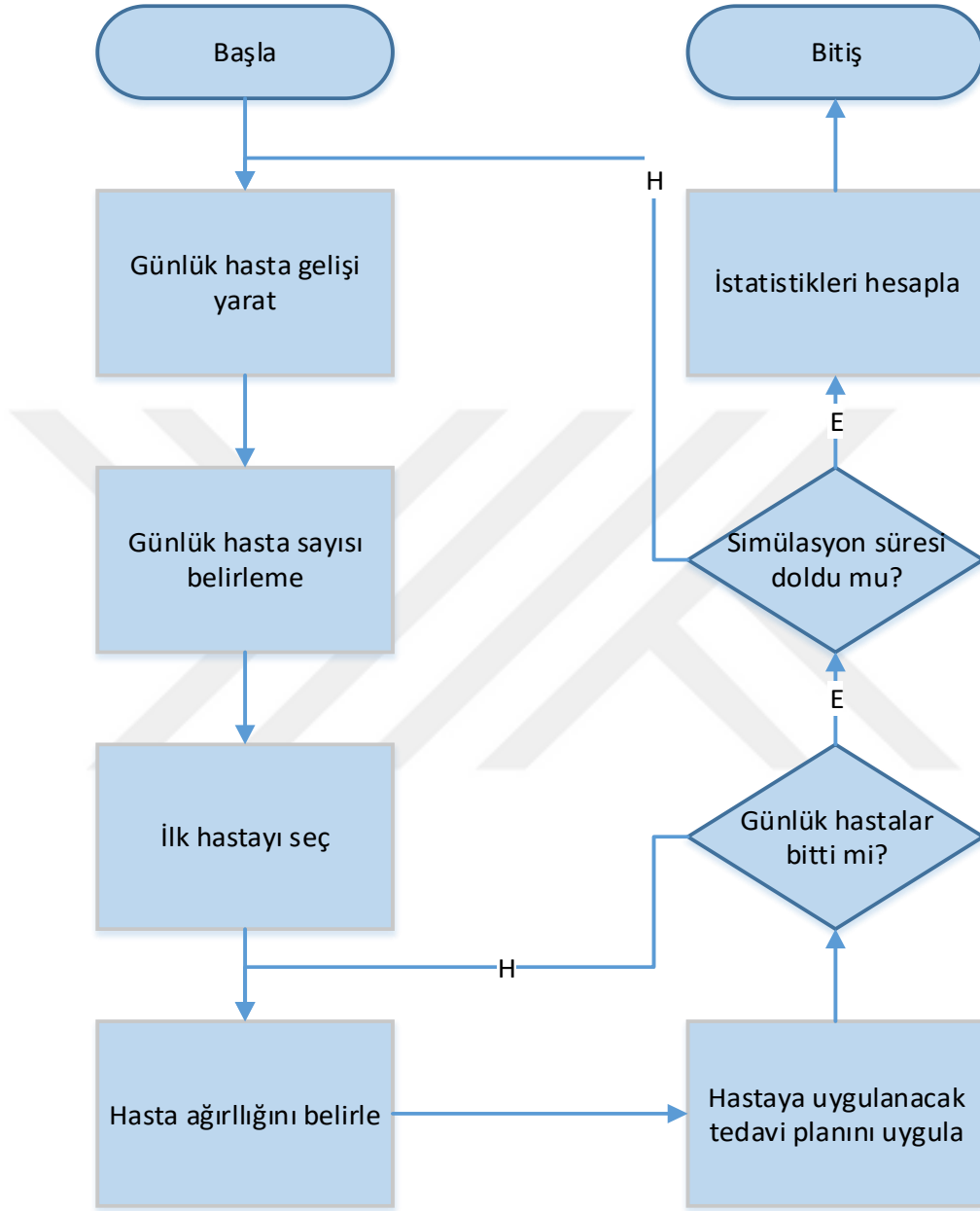
4.4. Simülasyon Modelin Geliştirilmesi ve Akış Diyagramı

Matematiksel model sonuçlarının geçerliliğini test etmek için elde edilen sonuçların belirlenen periyot boyunca uygulanması ve sonuçlarının bu periyot

süresi sonunda değerlendirilmesi gereklidir. Ancak bu durum bir periyot süresi kadar bir zaman kaybına neden olacaktır. Matematiksel modeli test etmenin bir yolu da simülasyon yaklaşımının uygulanmasıdır. Bu uygulamada simülasyon analitik çözümleri doğrulamak için kullanılmıştır. Böylece matematiksel model ve simülasyon model sonuçları karşılaştırılarak matematiksel modelin geçerliliği test edilecektir. Simülasyon modelin geliştirilmesinde izlenecek adımlar:

1. Buna göre, simülasyon modeli günlük olarak hastalara dair gelen hasta sayıları üreterek başlamaktadır.
2. Üretilen hasta sayısı kadar rastgele dağılımlardan hastalar için ağırlık üretilir.
3. Sonrasında, her bir hasta için matematiksel modelleme sonucu elde edilen tedavi planı baz alınarak hasta ağırlığına bağlı hangi marka ve hangi flakondan kullanılacağına karar verilir.
4. Hastanın ağırlığına bağlı olarak surfaktan ihtiyacının fazla olması durumunda tedavi planına uygun olarak yeniden flakon uygulaması yapılır.
5. Tüm hastalar için uygulamalar yapılarak simülasyon uzunluğu boyunca süreç tekrar edilir.
6. Simülasyon sonunda ise, gerekli istatistikler toplanarak raporlama yapılır.

Simülasyon model dağılımlarla ilgili istatistiksel analizler, sistemin surfaktan kullanım politikası ve matematiksel modelde detayları verilen varsayımlar dikkate alınarak geliştirilen simülasyon yaklaşımı için bir akış düzenlenmiştir. Simülasyon modelinin genel akışı Şekil 4.6'da görülmektedir.



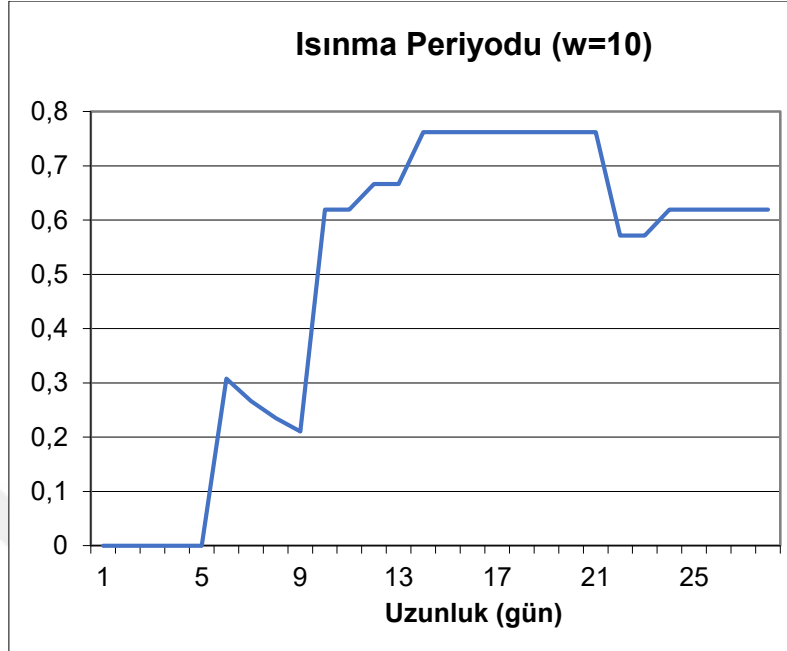
Şekil 4.6. Simülasyon modelinin akış şeması

Simülasyon modelin çıktı analizinde ısınma periyodunun bulunması gereklidir. Isınma periyodu, sistemin durağan duruma geçene kadarki süre olup birçok yöntemle hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada grafik yöntemlerden welch yöntemi kullanılarak ısınma periyodu bulunmuştur. Isınma periyodu için 'w' 10 olarak alındığında toplam hasta ve flakon sayısı için denklem 3.8, denklem 3.9 ve denklem 3.10'daki formüller kullanılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

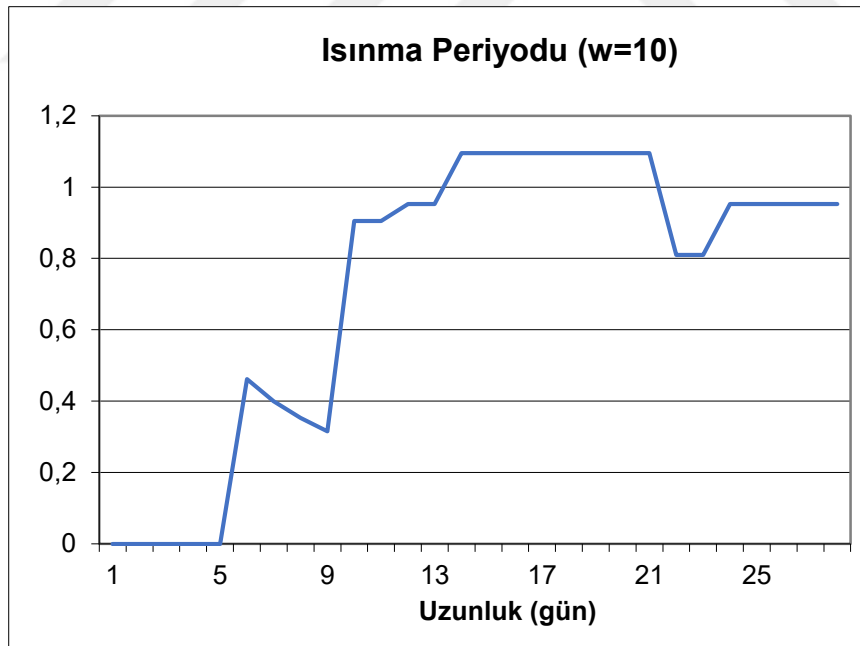
Çizelge 4.10. Simulasyon modeli ısınma periyodu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Toplam Hasta Sayısı	128	132	135	125	130	132	135	136	124	128

Simülasyon model ısınma periyodu sonuçları toplam hasta sayıları için Şekil 4.7 ve flakon sayıları için Şekil 4.8' de gösterilmiştir. Burada görüldüğü gibi eğri başlangıç noktasından başlayarak artmış, belirli bir noktadan sonra yatay eksene paralel olarak ilerlemeye başlamıştır. Paralelliğin başladığı nokta ısınma periyodunu belirlemektedir. Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de görüldüğü gibi ısınma periyodu 25 bulunmuştur.



Şekil 4.7. Toplam hasta sayısı için ısınma periyodu



Şekil 4.8. Toplam flakon sayısı için ısınma periyodu

4.5. Simülasyon Model İçin Replikasyon Sayısının Belirlenmesi

Simülasyon modelleri çalıştırıldığında girdi olarak kullanılan dağılımların rastsal özelliklerinden dolayı uç değerler alabilmektedir. Replikasyon sayısının optimum değerinin bulunması sistemin çıktı sonuçlarını uç değerlerden uzaklaştıracaktır. Model sonuçlarını olumsuz etkileyen bu durumu engellemek amacıyla varyans azaltılması yaklaşımını dikkate alan replikasyon sayısı belirlenecektir. Bunun için uygulanabilecek farklı yöntemler vardır. Denklem 3.11 ve denklem 3.12’de verilen formüller uygulanarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Simülasyon uzunluğu önerilen matematiksel modelde olduğu gibi 365 gün olarak seçilmiştir. Buna göre replikasyon yeterlilik testi yapılarak 10 replikasyonda simülasyon modeli ARENA programında çalıştırılmış ve Çizelge 4.6’daki sonuçlar elde edilmiştir. $\alpha=0.05$ ve $\gamma=0.05$ durumuna (denklem 18)’e göre $\gamma' = 0.047$ ve denklem 15’te $n_r^*(\gamma) = 0.04$ bulunmuştur. 30 replikasyon için elde edilen sonuçta $n_r^*(\gamma) \leq \gamma'$ olduğundan yeterli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çizelge 4.7 ‘de toplam hasta sayısı ve flakon sayıları için bulunan 30 replikasyon sonuç değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.11. Simulasyon modeli replikasyon sayıları

Replikasyon Sayısı	Toplam Hasta	Toplam Flakon
1	119	188
2	120	187
3	107	159
4	144	201
5	144	229
6	136	195
7	159	232
8	120	184
9	147	214
10	129	205
11	111	178
12	138	205
13	120	165
14	129	198
15	153	234
16	160	249
17	121	203
18	134	197
19	102	168
20	136	203
21	146	209
22	121	184
23	130	206
24	173	262
25	147	219
26	136	205
27	141	208
28	138	212
29	127	196
30	133	187

4.6. Simülasyon Model Güven Aralıkları Sonuçları

Denklem 3.7’de verilen formüller uygulandığında simülasyon modelin güven aralıkları elde edilir. Güven aralıklarının bulunmasındaki amaç gerçek sistem ile modellenen sistemdeki değişken değerlerinin arasındaki farkı ölçmek ve değerlendirmektir. Surfaktan tedavisi gören toplam hasta ve flakon sayıları için güven aralığı değerleri Çizelge 4.8’de verilmiştir. Matematiksel model sonucu aynı değişken için elde edilen sonuçlarla da karşılaştırılabilir. Örneğin matematiksel modele göre periyottaki hasta sayısı 128 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre simülasyon model ve matematiksel model sonuçlarının güven aralığı sonuçları dahilinde olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.12. Toplam hasta ve flakonlara ait güven aralıkları

	Alt Sınır	Ortalama	Üst Sınır
Toplam Hasta	128,0255	134,0333	140,0411
Toplam Flakon	194,1062	202,7333	211,3605

4.7. Matematiksel Model Ve Simülasyon Model Uyum Oranları

Çalışmada simülasyon sonuçları ile matematiksel model sonuçlarını karşılaştırmak için matematiksel model sonuçları ile simülasyon model sonuçlarının uyum oranları (conformity percentage) değerleri hesaplanarak Çizelge 5’te verilmiştir. Matematiksel model yaklaşımı ve simülasyon yaklaşımının yüzde uyum sonuçları Çizelge.5 ‘te görülmektedir (20).

$$\text{Mutlak Hata} = |148 - 156| \quad (20)$$

$$\text{Bağıl Hata} = \frac{|8|}{148} \quad (21)$$

$$\text{Yüzde Hata} = \text{Bağıl Hata} * 100 \quad (22)$$

$$\text{Yüzde Uyum} = (100 - \text{Yüzde Hata}) = 94.59 \quad (23)$$

Çizelge 4.9’da görüldüğü gibi matematiksel model yıllık poractant 148 flakon kullanarak optimum değeri verirken simülasyon modeli ise poractant talebini 156 olarak vermektedir. Bu sonuçlara göre matematiksel model ve simülasyon model poractant talep sonuçlarının uyum oranı aşağıda verildiği gibi %94 olarak bulunmuştur. Her flakon için elde edilen yıllık toplam talep matematiksel model ve simülasyon modelle bulunarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.13. Matematiksel model yaklaşımı ve simülasyon yaklaşımının yüzde uyum sonuçları

Preperat – Flakon	Matematiksel Model (Adet)	Simülasyon Model (Adet)	Mutlak Hata	Yüzde Hata	Yüzde Uyum
Beractant – 1	-	-	-	-	-
Poractant -2	148	156	8	5,405	94, 59
Poractant - 3	-	-	-	-	-
Calfactant – 4	9	12	4	50	50
Calfactant – 5	31	34	3	9,67	90, 33
Toplam Hasta Sayısı	128	134	6	4,68	95,32
Toplam Uygulanan Flakon Sayısı	187	202	15	8, 02	91, 98

Çizelge 4.9’da görüldüğü gibi yıllık surfaktan talebi sonuçları incelendiğinde poractantın 3. flakon için uyum oranı %50 olarak düşük çıkmıştır. Ancak bu preperatın toplam talepteki $DT_{jk}=187$ payı 8/187 olarak düşük bir orandır. Dolayısıyla her ne kadar poractant için uyum oranı düşük çıksa da bu ilacın %

kullanımı düşük olduğundan etkisi az olacaktır. Yıllık toplam talepleri dikkate alacak olursak Çizelge 4.9’da görüldüğü gibi uyum oranı %91.98 olarak bulunmuştur. Bu da oldukça iyi bir uyumu göstermektedir.

Sonuçta Çizelge 4.9’de görüldüğü gibi bir yıl süresince kullanılacak toplam preperat ve flakon sayıları, gelen hasta sayısı ve oluşacak toplam maliyet sonuçlarının uyum oranı %90’nın üzerindedir. Bu da çalışmada matematiksel modellemeye dayalı sunulan yaklaşımın gerçek hayatta da %90’nın üzerinde uyum sağlayacağını göstermektedir.





5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Kurulan matematiksel modelde herbir hastaya verilmesi gereken ilaç miktarı ilk defa optimum sipariş miktarı ile entegre edilmiş ve modelde satın alma, stok, sipariş maliyetleri, yanında atık ilaç maliyetlerini de eş zamanlı olarak dikkate alınmıştır.

Çalışmada ayrıca modelden elde edilen hasta ağırlıkları gruplandırılarak her ağırlık grubuna verilecek flakonun belirlenmesi modelin pratikte kolayca kullanılabilmesini sağlayacaktır. Uygulamada tek yapılması gereken rastgele gelen her hastanın ağırlığının dahil olduğu ağırlık sınıfına bakıp o ağırlık sınıfı için modelin önerdiği optimum preperat ve flakon büyüklüğünü uygulamaktır.

Bu sonuçlar surfaktan tedavisi uygulayan doktor için flakon seçimi açısından büyük kolaylık sağlayacaktır. Böylece surfaktan uygulaması sırasında doktor hasta başında maliyeti minimize edecek flakonu düşünmeden bu aralıklara göre seçim yapabileceğinden, modelin uygulanabilirliği pratik olabilecektir. Kurulan matematiksel modelde birim kilogram başına verilecek surfaktan miktarı, surfaktanın eksik olarak kullanılabileceği doz oranı, ilaç satın alma vb. maliyetleri birer parametre olarak girilmiştir.

Çalışmanın bir başka önemli sonucu stok optimizasyonudur. Bunun için hastane yönetiminin tek yapması gereken herbir preperat ve flakon büyüklüğü için ilaç stok seviyesini gözlemleyerek, stok seviyesi sipariş verme noktasına düştüğünde modelin önerdiği optimum sipariş miktarı (Q_{jk}) kadar sipariş verilebilmesidir. Böylece stok ve atık maliyetleri aynı zamanda minimize edilecektir.

Bu çalışmada sürekli stok kontrol politikası dikkate alınarak belirlenen amaç ve kısıtlara göre toplam ilaç maliyetini minimum yapacak şekilde verilmesi gereken optimum preperat çeşidi ve flakon büyüklüğü, bulunmuştur

Bu çalışmasında tek-malzemeli, sürekli gözden geçirmeli (R, Q) stok kontrol modeli, stokastik talebi içeren bir stok modeli olarak geliştirilmiştir. Talep gelen hastaya ve ağırlığına bağlı olarak kullanılan ilacın maliyetine göre değişmektedir. Stokastik talep maliyetten etkilenecek değişim göstermektedir. Bu çalışmanın diğer çalışmalarından en ayırt edici özelliğidir.

Bu modelle stok yönetiminde alınacak kararların stok maliyetleri açısından uygulamada maliyet etkinliği elde edilecektir. Optimum surfaktan stok siparişlerinin belirlenmesi ile gereğinden fazla sipariş verme ve gereğinden az sipariş verme maliyetleri önlenmiş olacaktır. Stok miktarlarının gereğinden fazla bulundurulması nedeniyle oluşan elde bulundurma maliyetleri stok maliyetlerini arttıracak, yetersiz stok ise tedavi sürecinin duraksamasına neden olabilecektir. Bunun sonucunda yoğun bakım hastasına zamanında müdahale edilememesine bağlı telafisi mümkün olmayan sonuçlara, hatta ölüme neden olabilecektir. Bu model ile bu durum ve maliyetlerin gerçekleşmesi önlenilecektir.

Maliyet minimizasyonu amaçlayan bu matematiksel modelin çözüm sonuçları belirlenmiş olan parametrelere değerlerinin değişmesiyle farklı sonuçlar elde edilebilecektir. Bu durumda tek yapılması gereken kurulan teorik modelde güncel olan parametre değerlerinin modele dahil edilerek çözümü tekrarlamak olacaktır. Böylece uygulamada veya tedavideki farklılıklardan kaynaklanabilecek farklı parametre değerleri ile farklı sonuçlar elde edilebilecektir. Ülkelerin yenidoğan rehberlerinde surfaktan doz ve tedavi uygulamalarında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışma uygulamanın yapıldığı hastane ve ülkede yaygın olarak uygulanan tedavi yaklaşımlarına göre düzenlenmiştir. Ancak farklı uygulamaların modele eklenmesi açısından kolaylık sağlayacak şekilde dikkate alınmıştır. Örneğin preperat maliyet etkinliği sonucu hastanın ağırlık dağılımı ve surfaktan uygulama dozlarına göre değişebilir (Marsh, 2004). Bazı çalışmalarda 100 mg/kg verilirken bazı çalışmalarda poraktantın ilk doz uygulamasının 200 mg/kg olarak verilmesi durumu sonuçları etkileyecektir.

Bununla birlikte modelde zaman periyodu yıllık olarak alınmış ve yıllık sonuçlar elde edilmiştir. Model birkaç yıllık süreler için de çalıştırılıp sonuçları değerlendirilebilir. Hatta istenilen zaman periyodu günlük, haftalık, aylık olarak kolaylıkla değiştirilip sonuçları değerlendirilebilecektir. Sonuçlarda elde edilen surfaktan talebi ve gerekli optimum stok miktarları belirlendiğinden stok politikası açısından, satınalmalarda ve yönetsel karar süreçlerinde oldukça faydalı olacağı düşünülmektedir.

Kurulan matematiksel modelin geçerliliği simülasyon modeli ile test edilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Uyum değerinin %90 üzerinde yani, yüksek bulunması, iki yaklaşımın benzer sonuçlar verdiğini ve test edilen modelin validasyonunu göstermektedir. Matematiksel model ve simülasyon yaklaşım sonuçları karşılaştırıldığında ise % uyum değerine göre matematiksel modelin geçerliliği test edilerek örtüştüğü bulunmuştur.

5.2. Öneriler

Bu çalışmada hastaneye sunulan üç farklı preperat ve beş flakon dikkate alınmıştır. Bu durumda yıllık atık maliyeti surfaktan maliyetinin yaklaşık %7'si kadar çıkmıştır. Bu oran surfaktan üreticilerinin herbir preperatın flakon sayısı ve büyüklüğü üzerinde yapacakları optimizasyon çalışmalarıyla minimize edilebilir. Böyle bir çalışma ilaç maliyetini azaltıcı etki yapacak ve aynı zamanda ilaç kullanım verimliliğini artacaktır.

İlaçların son kullanma tarihlerinin de dikkate alınacağı bir stok optimizasyon çalışması yapılabilir.



KAYNAKÇA

- Akdeniz, F. (2013). Olasılık ve İstatistik, Nobel Kitabevi, 17. Baskı, Ankara.
- Altirkawi, K. (2013). Surfactant therapy: the current practice and the future trends. Sudanese journal of paediatrics, 13(1), 11.
- Arslan, S., Bülbül, A., Aslan, A. Ş., Baş, E. K., Dursun, M., Uslu, S., & Nuhoglu, A. (2013). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beş yıllık sürede (2007-2011) neonatal ölüm nedenleri. EEAH Tıp Bülteni, 47(1), 16-20.
- Avery, M. E., & Mead, J. (1959). Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. AMA journal of diseases of children, 97(5_PART_I), 517-523.
- Axsäter, S. (2006). A simple procedure for determining order quantities under a fill rate constraint and normally distributed lead-time demand. European journal of operational research, 174(1), 480-491.
- Azimi, P., Ghanbari, M. R., & Mohammadi, H. (2012). Simulation modeling for analysis of a (Q, r) inventory system under supply disruption and customer differentiation with partial backordering. Modelling and Simulation in Engineering, 2012.
- Barbarelo-Andrews, L., & Marsh, W. (2006). Pharmacoeconomics of surfactant therapy. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 11(3), 153-160.
- Bijvank and Vis (2012) Bijvank, M., & Vis, I. F. (2012). Inventory control for point-of-use locations in hospitals. Journal of the Operational Research Society, 63(4), 497-510.
- Boroujerdi, M. (2001). Pharmacokinetics: principles and applications. McGraw-Hill.
- Brown, S., Hurren, J., & Sartori, H. (2018). Poractant Alfa Versus Beractant for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cost

- Analysis. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 23(5), 367-371.
- Chung, C. A. (Ed.). (2003). Simulation modeling handbook: a practical approach. CRC press.
- Çakır, S. Ç., Dorum, B. A., Köksal, N., Özkan, H., Coşkun, M., & Özcan, N. (2018). Geç Pretermilerin Erken Dönem Sorunları. Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri, 16(1).
- Dellaert, N., & van de Poel, E. (1996). Global inventory control in an academic hospital. International Journal of Production Economics, 46, 277-284.
- Doğruer, İ.M. (2005). Üretim Organizasyonu ve Yönetimi, Alfa Yayınları, 1.Basım, İstanbul.
- FDA, 1990, www.fda.gov.
- Federgruen, A., & Zheng, Y. S. (1992). An efficient algorithm for computing an optimal (r, Q) policy in continuous review stochastic inventory systems. Operations research, 40(4), 808-813.
- Fujiwara, T., Chida, S., Watabe, Y., Maeta, H., Morita, T., & Abe, T. (1980). Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. The Lancet, 315(8159), 55-59.
- Gallego, G. (1998). New bounds and heuristics for (Q, r) policies. Management Science, 44(2), 219-233.
- Gass, S. I. (2000). Making decisions with precision. Business Week October, 30, 2000.
- Hamdy A. Operations research: an introduction. Pearson/Prentice Hall, 2007.
- Hillier F, Lieberman G (2005) 'Introduction to Operations Research.' McGraw-Hill: New York
- İşyar Y. (1999). Ekonometrik Modeller, Ceren Basım Yayın, Bursa.

- Kapalka, B. A., Katircioglu, K., & Puterman, M. L. (1999). Retail inventory control with lost sales, service constraints, and fractional lead times. *Production and operations management*, 8(4), 393-408.
- Khoshnevis, B. (1994). *Discrete systems simulation*. McGraw-Hill Companies.
- Law, A. M., Kelton, W. D., & Kelton, W. D. (2000). *Simulation modeling and analysis* (Vol. 3). New York: McGraw-Hill.
- Law, A.M. and Kelton, W.D. (1991) *Simulation Modelling and Analysis*. 2nd Edition, McGraw-Hill, New York.
- Lawn, J. E., Kerber, K., Enweronu-Laryea, C., & Cousens, S. (2010, December). 3.6 million neonatal deaths—what is progressing and what is not?. In *Seminars in perinatology* (Vol. 34, No. 6, pp. 371-386). WB Saunders.
- Li, J., Liu, L., Hu, H., Zhao, Q., & Guo, L. (2018). An Inventory Model for Deteriorating Drugs with Stochastic Lead Time. *International journal of environmental research and public health*, 15(12), 2772.
- Marsh, W., Smeeding, J., York, J. M., Ramanathan, R., & Sekar, K. (2004). A cost minimization comparison of two surfactants—beractant and poractant alfa—based upon prospectively designed, comparative clinical trial data. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 9(2), 117-125.
- Miyoshi, M. H. (2001). Surfactant replacement therapy. *Jornal de Pediatria*, 77(1), S3-S16.
- Moinzadeh, Kamran., & Nahmias, S. (1988). A continuous review model for an inventory system with two supply modes. *Management science*, 34(6), 761-773.
- Nasr, W. W., & Maddah, B. (2015). Continuous (s, S) policy with MMPP correlated demand. *European Journal of Operational Research*, 246(3), 874-885.
- NICHHD, 2018, <https://neonatal.rti.org/>

- Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. 2017, Surfaktan Tedavisi, (Koç E, Vural M, Ovalı F, Özek E, Duman N, Erdeve Ö, Okumuş N editör) Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018. http://www.neonatology.org.tr/media/2020/04/Respiratuvar_Distres_Sendromu_ve_Surfaktan_Tedavi_Rehberi_2018.pdf. s. 9-10.
- Öztürk, A. (2005). Yöneylem Araştırması, Ekin Kitabevi. Onuncu Baskı, Bursa.
- Ramanathan, R., Rasmussen, M. R., Gerstmann, D. R., Finer, N., Sekar, K., & null The North American Study Group. (2004). A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *American journal of perinatology*, 21(03), 109-119.
- Saha, E., & Ray, P. K. (2019). Patient condition-based medicine inventory management in healthcare systems. *IISE Transactions on Healthcare Systems Engineering*, 9(3), 299-312.
- Salinas-Escudero, G., Reyes-López, A., Garduño-Espinosa, J., Villasis-Keever, M. A., Martínez-Valverde, S., & Muñoz-Hernández, O. (2012). Economic evaluation of the use of exogenous pulmonary surfactants in preterm newborns in a Mexican population. *salud pública de méxico*, 54, s73-s81.
- Sargent, R. G. (2010). Verification and validation of simulation models. In B. Johansson, S. Jain, J. Montoya-Torres, J. Hugan, & E. Yücesan (Eds.), *Proceedings of the 2010 winter simulation conference* (pp. 166–183). Piscataway, NJ: IEEE.
- Sekar, K., Fuentes, D., Krukashampel, M. R., & Ernst, F. R. (2019). Health Economics and Outcomes of Surfactant Treatments for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants in US Level III/IV Neonatal Intensive Care Units. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 24(2), 117-127.

- Silver, E. A., Pyke, D. F., & Peterson, R. (1998). Inventory management and production planning and scheduling (Vol. 3, p. 30). New York: Wiley.
- Silver, E. A., Pyke, D. F., & Thomas, D. J. (2016). Inventory and production management in supply chains. CRC Press.
- Singh, N., Halliday, H. L., Stevens, T. P., Suresh, G., Soll, R., & Rojas-Reyes, M. X. (2015). Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Speer, C. P., Gefeller, O., Groneck, P., Laufkötter, E., Roll, C., Hanssler, L., ... & Windeler, J. (1995). Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 72(1), F8-13.
- Taha, H.A., 2000. Yöneylem Araştırması. Literatür Yayıncılık, İstanbul, 910.
- Trembath, A., Hornik, C. P., Clark, R., Smith, P. B., Daniels, J., & Laughon, M. (2013). Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *The Journal of pediatrics*, 163(4), 955-960.
- Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu <http://www.akilciilac.gov.tr/>
- Vila-Parrish, A. R., Ivy, J. S., King, R. E., and Abel, S. R. (2012) Patient-based pharmaceutical inventory management: A two-stage inventory and production model for perishable products with Markovian demand. *Health Systems*, 1(1), 69–83. doi:10.1057/hs. 2012.2
- Wan, J., Chen, H., & Li, L. (2007, September). Simulation for the optimization of (s, s) inventory system and krush-kuhn-tucker testing. In 2007 International Conference on Wireless Communications, Networking and Mobile Computing (pp. 6553-6556). IEEE.
- Wayne L. Winston (1991). Operations Research Applications and Algorithms, PWS - KENT Publishing Company, Boston.

WHO: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

www.gams.com

Yeğenoğlu, S., & Emre, H. (2004). Farmakoekonomi alanında temel kavramlar main concepts in pharmacoeconomics.

Yu, G. (1997). Robust economic order quantity models. European Journal of Operational Research, 100(3), 482-493.

Zayek, M. M., Eyal, F. G., & Smith, R. C. (2018). Comparison of the Pharmacoeconomics of Calfactant and Poractant Alfa in Surfactant Replacement Therapy. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 23(2), 146-151.

Zheng, Y. S. (1992). On properties of stochastic inventory systems. Management science, 38(1), 87-103.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında HATAY-Antakya’da doğdu. 2000 yılında Çukurova Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi İşletme Bölümünden mezun oldu. 2007 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans programını bitirdi. 2014 yılında Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Endüstri Mühendisliğinde doktora başladı.

2013 yılında Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Endüstri Mühendisliği Bölümünde Öğretim Görevlisi olarak göreve başladı ve halen bu göreve devam etmektedir. Evli ve üç çocuk annesidir.





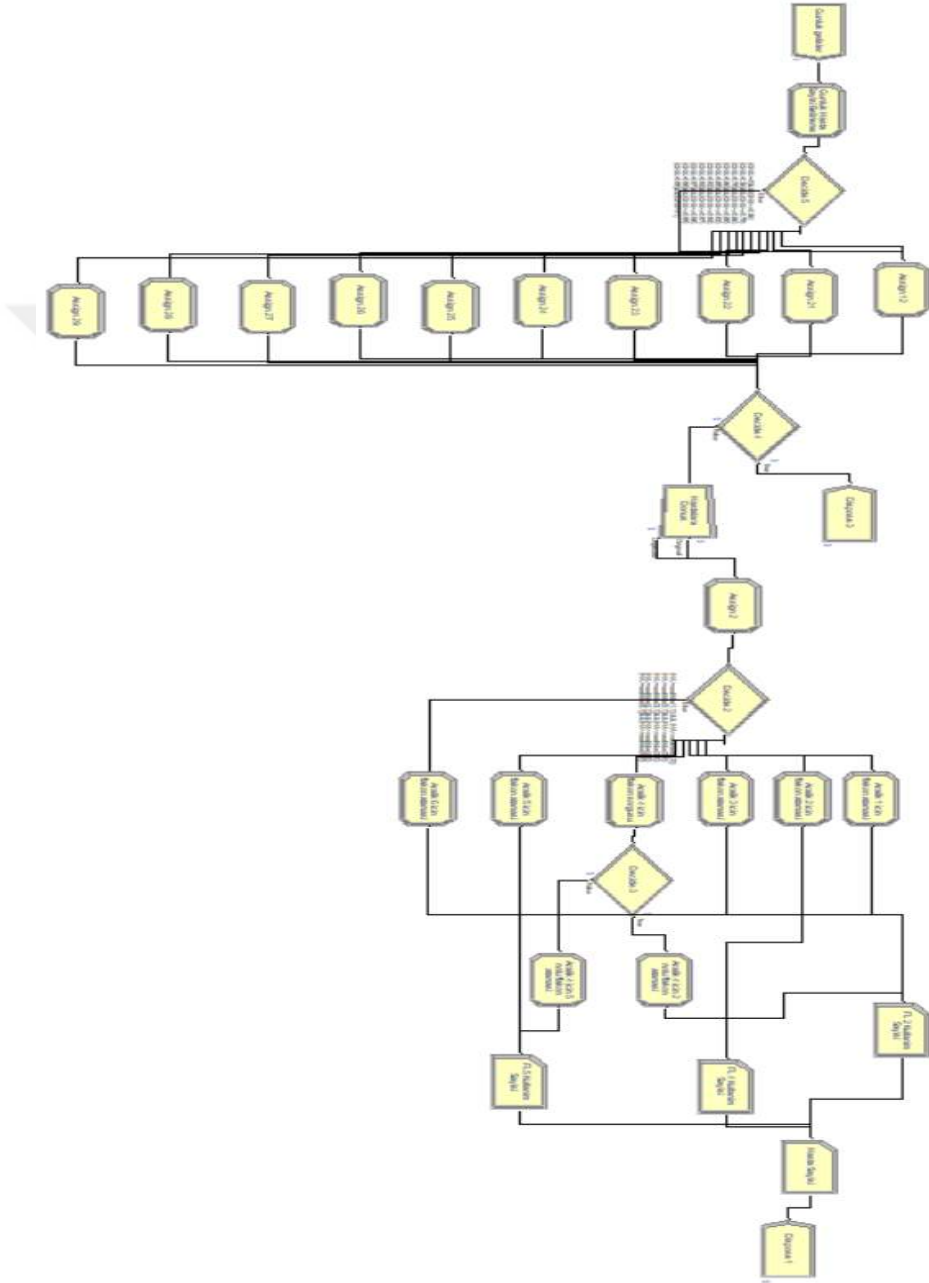
EKLER

EK 1. Simülasyon model ARENA gösterimi

EK 2. Simülasyon model ARENA sonuçları



EK 1. Simülasyon model ARENA gösterimi



EK 2. Simülasyon model ARENA sonuçları

