





Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı

**ANKARA İLİNDE DÖRT FARKLI HASTANEDE ASTIMLI ERİŞKİN  
HASTALARIN TEDAVİSİNDE STANDART KOMBİNE TEDAVİ İLE  
KOMBİNE TEDAVİYE EK OMALİZUMAB KULLANIMININ  
MALİYET ETKİLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Deniz TUGAY YANGI

Doktora Tezi

Ankara, 2022



ANKARA İLİNDE DÖRT FARKLI HASTANEDE ASTIMLI ERİŞKİN  
HASTALARIN TEDAVİSİNDE STANDART KOMBİNE TEDAVİ İLE KOMBİNE  
TEDAVİYE EK OMALİZUMAB KULLANIMININ MALİYET ETKİLİLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz TUGAY YANGI

Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Ankara, 2022

## KABUL VE ONAY

Deniz Tugay Yangı tarafından hazırlanan “Ankara İlinde Dört Farklı Hastanede Astımlı Erişkin Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi İle Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma, 16.12.2021 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

---

Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Başkan)

---

Prof. Dr. Gülsün ERİGÜÇ (Üye)

---

Prof. Dr. İpek Kıvılcım OĞUZÜLGEN (Üye)

---

Prof. Dr. Menderes TARCAN (Üye)

---

Prof. Dr. Mehmet TOP (Danışman)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof.Dr. Uğur ÖMÜRGÖNÜLŞEN

Enstitü Müdürü

# YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinleri yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ..... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

...../...../.....

**Deniz TUGAY YANGI**

“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metodların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşma maksadına tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

\* Tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, **Prof. Dr. Mehmet TOP** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Deniz TUGAY YANGI**

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca danışmanlığımı yürüten ve eğitim sürecimin her aşamasında bana desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda duran sayın hocam Prof.Dr. Mehmet TOP'a

Tez izleme komitemde yer alan ve her konuda bana destek olmak adına hiçbir yardımı esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Menderes TARCAN ve Prof.Dr. Erdem KARABULUT'a

Bu tezin asıl mimarları olan, hiç beklemediğim şekilde beni sahiplenen, yoğun iş tempolarında her zaman sorularıma yanıt vermeye çalışan, benimle birlikte bu çalışmaya gönül vermiş, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı alanında herbiri tanınmış ve en iyiler arasında olan ve tek tek tanımaktan onur duyduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Kıvılcım OĞUZÜLGEN, Prof. Dr. Haluk TÜRKTAŞ, Prof. Dr. Sevim BAVBEK, Doç. Dr. Ömür AYDIN, Prof. Dr. Ali Fuat KALYONCU, Prof. Dr. Gül KARAKAYA, Doç. Dr. Ebru DAMADOĞLU, Prof. Dr. Ferda ÖNER ERKEKOL, Uzm. Dr. İlkay KOCA KALKAN'a

Bu çalışmanın tamamlanmasında en büyük katkıyı sağlayan, bana sağlık ekonomisi, farmakoekonomi ve HTA alanında çok değerli bilgileri ile bir ufuk açan, Hollanda RUG üniversitesi Medikal Araştırma Merkezinde çalışma fırsatı sunan Doç. Dr. J.F.M. (Job) van Boven'a ve Prof. Dr. M.J. (Maarten) Postma'ya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden Ferdane KARAMAN, Uzm. Dr. Mehmet Erdem ÇAKMAK, Uzm. Dr. Saltuk Buğra KAYA ve bilgi işlem birimi çalışanı Aydın ARICAN'a

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden Göğüs Hastalıkları bölümünde görev yapan Hemşire Fatma SANDAK, Hemşire Emel EYMİR ÖZÇELİK ve bilgi işlem birimi çalışanı Hakan SOYALP'e



Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
bilgi işlem birimi çalışanı Fatih GÜNER'e

Benim solunum sistemi hastalıkları çalışmama neden olan ve şuan bedenen  
yeryüzünde bulunmasalar da varlıklarını hep yanımda hissettiğim, dedem ve  
anneanneme,

Varlığımın sebepleri, insan sevgisi ile beni büyüten anne ve babam'a ayrıca  
hayatımda hissetmediğim en güzel duyguyu bana yaşatan, yaşamı ile ömrüme  
ömür katan canım oğlum Ezelim'e

Son olarak bu tezin analiz aşamasının gerçekleştirilmesi adına sağlık ekonomisi  
ve HTA alanında yurt dışına çıkararak detaylı bilgi ve donanıma sahip olmamda  
2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı kapsamında maddi  
destek sağlayan TÜBİTAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

TUGAY YANGI, Deniz. *Ankara İlinde Dört Farklı Hastanede Astımlı Erişkin Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi İle Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi*, Doktora Tezi, Ankara, 2022.

Astım tüm dünyada yaklaşık 358 milyon kişiyi etkilemekte olup sağlık harcamaları artışına önemli düzeyde katkıda bulunan kronik bir hastalıktır. Özellikle astımın kontrol altına alınamadığı ve ağır astım vakalarında, hastalığın getirdiği ekonomik yük sosyal, psikolojik ve sağlık bakım maliyetleri dâhil daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. Literatürde yapılan birçok araştırma, ağır astım vakalarında, maliyet kalemi içerisinde en büyük payın ilaçlara ait olduğunu belirtmektedir. İlaç maliyetlerinde artışın nedenleri arasında ise tedavinin etkinliğinin yüksek olmasına karşın biyolojik ajan maliyetlerin fazla olması yer almaktadır.

Bu kapsamda araştırmanın amacı; ağır astım tanısı almış hastaların tedavisinde kullanılan standart tedaviye ek omalizumab'ın maliyet etkililiğinin değerlendirilmesidir. Araştırma, Ankara ilinde yer alan Gazi, Hacettepe, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde ve Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H'de ST ve ST'ye ek OML tedavisi gören ve araştırmayı kabul eden ağır astım tanısı almış, 16-80 yaş arası hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan toplam 216 hasta ile Mart 2018 ve Ocak 2020 tarihleri arasında yüzyüze görüşmeler yapılmıştır. Hastanelerin otomasyon programından elde edilen maliyet verileri, SGK perspektifi ile değerlendirilmiştir. Araştırmanın etkililik verileri ise EQ-5D-5L, AKT ve AQLQ ölçeklerinden elde edilmiştir. Maliyet etkililik analizi için Markov modeli kullanılmış olup araştırmanın sonuçları ilave maliyet etkililik oranı ile belirtilmiştir.

Buna göre SGK perspektifinden ağır astımlı hastalarda ST maliyeti ₺23.607,08, ST'ye ek omalizumab maliyeti ise ₺425.329,81 olarak saptanmıştır. Bu sonuca göre OML+ST kullanımının İMEQ değeri ₺122.675,57 olarak saptanmıştır. İlave

QALY değeri ise 3,27 olarak belirlenmiştir. Sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastalarla, OML+ST alan hastalar karşılaştırıldığında elde edilen sonuç, Türkiye için ödeme gönüllülüğü eşiği olarak kabul edilen ve DSÖ tarafından refere edilen ₺156.948,00'nin altında kalarak, OML+ST'nin maliyet etkili olduğunu göstermiştir. PSA analiz sonucunda ise İMEO değeri ₺122.675,30, ilave QALY değeri ise 3,27 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç parametrelerin belirsizlik altında bile ST+OML'nin maliyet etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak ağır astımlı hastalarda ST'ye ek OML+ST'nin kullanımı SGK perspektifinden maliyet etkili bulunmuş olup bu hastalarda kullanılması önerilmektedir.

### **Anahtar Sözcükler**

Ağır Astım, Omalizumab, Standart Tedavi, Maliyet Etkililik, Ekonomik Değerlendirme

## ABSTRACT

TUGAY YANGI, Deniz. *Evaluation of Cost Effectiveness of Standard Combined Therapy and Supplemental Combined Treatment use of Omalizumab in Asthmatic Patients Adults in Four Different Hospitals in Ankara*, Ph. D. Dissertation, Ankara, 2022.

Asthma affects approximately 358 million people worldwide and is a chronic disease that contributes significantly to the increase in health expenditures. Especially in cases where asthma cannot be controlled and severe asthma, the economic burden of the disease reaches greater dimensions, including social, psychological and health care costs. Many studies in the literature indicate that in severe asthma cases, the largest share in the cost item belongs to drugs. Among the reasons for the increase in drug costs is the high cost of biological agents, despite the high effectiveness of the treatment.

In this context, the aim of the research is; to evaluate the cost-effectiveness of the use of omalizumab in addition the standard therapy in the treatment of patients diagnosed with severe asthma. The study was conducted in Gazi, Hacettepe, Ankara University Faculty of Medicine Hospitals and Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery E.R.H in Ankara province, patients aged 16-80 years who were diagnosed with severe asthma, who received OML treatment in addition to ST and ST and accepted the study. Total 216 patients participating in the study were interviewed face-to-face between March 2018 and January 2020. The cost data obtained from the automation program of the hospitals were evaluated with the perspective of SGK. The effectiveness data of the study were obtained from the EQ-5D-5L, ACT and AQLQ scales. The Markov model was used for cost-effectiveness analysis and the results of the research were indicated by the incremental cost-effectiveness ratio.

Accordingly, the cost of ST in patients with severe asthma was ₺23.607,08, and the cost of omalizumab in addition to ST was ₺425.329,81 from the SSI perspective. According to this result, the ICER of OML+ST use was determined ₺122.675,57. The additional QALY was determined 3,27. Comparing patients

with severe asthma who only used standard treatment with patients used OML+ST, the result showed that OML+ST was cost-effective, remaining below ₺156.948,00, which is accepted as the willingness to pay threshold for Turkey and referred to by WHO. As a result of the PSA analysis, the ICER was calculated ₺122.675,30 and the additional QALY was calculated 3,27. This result showed that ST+OML is cost effective even under uncertainty of parameters. In conclusion, the use of OML+ST in addition to ST in patients with severe asthma has been found to be cost-effective from the SSI perspective, and it is recommended to be used in these patients.

### **Keywords**

Severe Asthma, Omalizumab, Standard Therapy, Cost Effectiveness, Economic Evaluation

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI .....	ii
ETİK BEYAN .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	viii
İÇİNDEKİLER .....	x
KISALTMALAR DİZİNİ .....	xiii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 1: ASTIM .....	4
1.1. ASTIM VE PATOGENEZİ .....	4
1.2. ASTIM FENOTİP ve ENDOTİPLERİ.....	5
1.3. ASTIM RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
1.4. ASTIM TANISI .....	9
1.5. AĞIR ASTIM .....	11
1.6. ASTIM ALEVLENMESİ ve YÖNETİMİ.....	13
1.7. KOMORBİD DURUMLAR .....	13
1.8. ASTIM YÖNETİMİ.....	15
1.9. ASTIM TEDAVİSİ VE KORUMA .....	16
1.10. BİYOLOJİK TEDAVİ .....	17
1.11. OMALİZUMAB TEDAVİSİNE TAM YANIT VERMEYENLER VE UZUN DÖNEM KULLANIM .....	20
1.12. ASTIM VE ASTIM İLAÇLARININ EKONOMİK YÜKÜ.....	21
BÖLÜM 2: SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME.....	28
2.1. EKONOMİK DEĞERLENDİRMENİN ÇERÇEVESİ.....	35
2.2. EKONOMİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	37
2.2.1. Maliyet Minimizasyon Analizi (Cost Minimization Analysis).....	37
2.2.2. Maliyet Yarar Analizi (Cost Benefit Analysis) .....	38
2.2.3. Maliyet Fayda Analizi (Cost Utility Analysis) .....	42
2.2.4. Maliyet Etkililik Analizi (Cost Effectiveness Analysis) .....	44

<b>2.3. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİNİN TEMEL UNSURLARI .....</b>	<b>50</b>
2.3.1. Sağlık Müdahalesi.....	50
2.3.2. Rekabetçi Alternatif .....	51
2.3.3. Sağlık Durumu.....	52
2.3.4. Sağlık Statüsü .....	53
2.3.5. Maliyet .....	64
<b>2.4. EKONOMİK DEĞERLENDİRME MODEL TÜRLERİ.....</b>	<b>73</b>
2.6.1. Karar Ağacı Modeli .....	77
2.6.2. Markov Model.....	81
2.6.3. Microsimulasyon (Bireysel) Model, Dinamik Model, Ayrık Olaylar Simülasyon Modeli.....	85
<b>BÖLÜM 3: GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>87</b>
<b>3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI .....</b>	<b>87</b>
<b>3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU.....</b>	<b>90</b>
<b>3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ ve KOŞULLAR .....</b>	<b>90</b>
<b>3.4. DÂHİL OLMA ve DIŞLAMA KRİTERLERİ.....</b>	<b>91</b>
<b>3.5. ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI .....</b>	<b>91</b>
<b>3.6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI.....</b>	<b>92</b>
<b>3.7. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ .....</b>	<b>93</b>
<b>3.8. VERİ TOPLAMA ARACI ve YÖNTEMİ.....</b>	<b>94</b>
3.8.1. Maliyet Verilerinin Toplanması .....	95
3.8.2. Etkililik Verilerinin Toplanması.....	98
3.8.3. Maliyet Etkililiğın Belirlenmesi .....	102
<b>3.9. ARAŞTIRMANIN MODELİ.....</b>	<b>103</b>
<b>3.10. MARKOV MODEL YAPISI .....</b>	<b>105</b>
3.10.1. Alevlenme ve Sağlık Hizmet Kullanımı .....	108
3.10.2. Mortalite.....	108
3.10.3. Markov Model Girdileri.....	109
<b>3.11. DUYARLILIK ve SENARYO ANALİZİ.....</b>	<b>112</b>
<b>3.12. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ.....</b>	<b>114</b>
<b>BÖLÜM 4: SONUÇLAR.....</b>	<b>116</b>
<b>4.1. DEMOGRAFİK SONUÇLAR .....</b>	<b>117</b>
<b>4.2. KLİNİK KARAKTERİSTİKLER.....</b>	<b>119</b>
<b>4.3. ASTIMLA İLİŞKİLİ KOMORBİDİTELER.....</b>	<b>123</b>
<b>4.4. EŞLİK EDEN KRONİK HASTALIKLAR .....</b>	<b>125</b>

<b>4.5. OMALIZUMAB KULLANIMI SONRASI HASTALARIN SAĞLIK DURUMU.....</b>	<b>127</b>
<b>4.6. SAĞLIK HİZMETİ KULLANIMINA İLİŞKİN MALİYETLER.....</b>	<b>129</b>
<b>4.7. YAŞAM KALİTESİ (EQ-5D-5L) .....</b>	<b>138</b>
4.7.1. EQ VAS Skoru.....	145
<b>4.8. ASTİM KONTROL TESTİ .....</b>	<b>146</b>
<b>4.9. ASTİM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (AQLQ) .....</b>	<b>149</b>
<b>4.10. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZ SONUÇLARI .....</b>	<b>151</b>
4.10.1. Temel Vaka Analiz Sonuçları .....	152
4.10.2. İlave Maliyet Etkililik (İMEO) Düzlemi .....	153
4.10.3. Senaryo Analizi .....	155
4.10.4. Duyarlılık Analizi.....	161
4.10.5. Olasılıksal Duyarlılık Analizi .....	163
4.10.6. Bütçe Etki Analizi .....	165
<b>BÖLÜM 5: TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>169</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>197</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>216</b>
<b>EK 1. ORJİNALLİK RAPORU .....</b>	<b>216</b>
<b>EK 2. ETİK KURUL İZİNİ .....</b>	<b>218</b>
<b>EK 3. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI HASTANELERİN BAŞHEKİMLİKLERİNE AİT İZİN YAZILARI .....</b>	<b>220</b>
<b>EK 4. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI HASTANELERİN ANABİLİM DALLARINA AİT İZİN YAZILARI .....</b>	<b>226</b>
<b>EK 5. OLGU RAPOR FORMU.....</b>	<b>232</b>
<b>EK 6. EQ-5D-5L ÖLÇEĞİ KULLANIM İZİN ONAYI .....</b>	<b>233</b>
<b>EK 7. EQ-5D-5L ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE VERSİYONU .....</b>	<b>234</b>
<b>EK 8. ALMANYA YAŞAM KALİTESİ AĞIRLIKLARI.....</b>	<b>237</b>
<b>EK 9. AQLQ ÖLÇEĞİ KULLANIM İZİN ONAYI .....</b>	<b>238</b>
<b>EK 10. AQLQ ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE VERSİYONU.....</b>	<b>239</b>
<b>EK 11. ASTİM KONTROL TESTİ SORU FORMU.....</b>	<b>244</b>



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABPA</b>	Alerjik Bronchopulmonary Aspergillosis
<b>AKT</b>	Astım Kontrol Testi
<b>AQLQ</b>	Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği
<b>CSS</b>	Churg-Strauss Sendromu
<b>DALY</b>	Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EAH</b>	Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<b>EKRS</b>	Eozinofilik Kronik Rhinosinüzit
<b>EUnetHTA</b>	Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi Avrupa Ağı (European Network for Health Technology Assessment)
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GSYİH</b>	Gayri Safi Yurtiçi Hasıla
<b>GED</b>	Göreceli Etki Değerlendirme
<b>GÖRH</b>	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
<b>HTA</b>	Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (Health Technology Assessment)
<b>HTAi</b>	Uluslararası Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (Health Technology Assessment International)
<b>INAHTA</b>	Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi için Uluslararası Kurumlar İletişim Ağı (International Network of Agencies in Health Technology Assessment)
<b>IMEO</b>	İlave Maliyet Etkililik Oranı
<b>MEA</b>	Maliyet Etkililik Analizi
<b>MFA</b>	Maliyet Fayda Analizi
<b>MMA</b>	Maliyet Minimizasyon Analizi
<b>MYA</b>	Maliyet Yarar Analizi

<b>OML</b>	Omalizumab
<b>OTA</b>	Amerika Birleşik Devletleri Teknoloji Değerlendirme Ofisi
<b>PPP</b>	Satın Alma Gücü Paritesi
<b>PARFAIT</b>	Türkiyede Allerjilerin Risk Faktörü ve Prevelans Çalışması (Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey)
<b>PSA</b>	Olasılıksal Duyarlılık Analizi
<b>RCT</b>	Randomize Kontrollü Çalışmalar (Randomize Control Trial)
<b>QALY</b>	Kaliteye Ayarlı Yaşam Yılı
<b>SGK</b>	Sosyal Güvenlik Kurumu
<b>ST</b>	Standart Tedavi
<b>STD</b>	Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
<b>SZTO</b>	Sosyal Zaman Tercih Oranı
<b>TTO</b>	Time Trade Off-Zaman Değiş Tokuşu
<b>UMCG</b>	Groningen Tıp Fakültesi (University of Medical Center Groningen)
<b>WTP</b>	Ödeme İstekliliği
<b>YLD</b>	Engelli Yaşam Yılı
<b>YLL</b>	Kaybedilen Yaşam Yılı

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Astım ve Astım Alevlenmelerinde Potansiyel Risk Faktörleri .....	7
Tablo 2. STD kapsamında Farklı Sağlık Teknolojileri ve Boyutları .....	31
Tablo 3. Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri .....	34
Tablo 4. Yapısal Karar Modellerinin Özellikleri .....	76
Tablo 5. Markov Model Girdi (Parametre) Tablosu .....	112
Tablo 6. Ağır Astımlı Hastaların Demografik Bulguları .....	117
Tablo 7. Ağır Astım Hastalarının Klinik Karakteristikleri .....	121
Tablo 8. Komorbid Hastalıklar .....	125
Tablo 9. Eşlik Eden Kronik Hastalık .....	126
Tablo 10. Eşlik Eden Kronik Hastalık .....	127
Tablo 11. Omalizumab Sonrası Hastaların Sağlık Durumu .....	128
Tablo 12. Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Maliyetler (TL) (Toplam) .....	130
Tablo 13. Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Maliyetler (TL) (Omalizumab+ST) .....	131
Tablo 14. Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Maliyetler (TL) (Standart Tedavi) .....	132
Tablo 15. Kişi Başı İndirgenmiş Sağlık Hizmet Kullanım Maliyetleri (TL) .....	133
Tablo 16. İlaç Tedavi Maliyetleri (Standart Tedavi) .....	135
Table 17. İlaç Tedavi Maliyetleri (Omalizumab+ST) .....	137
Tablo 18. EQ-5D-5L Ölçeğine Verilen Yanıtların Sıklık ve Yüzdeleri (Omalizumab+ST).....	139
Tablo 19. EQ-5D-5L Ölçeğine Verilen Yanıtların Sıklık ve Yüzdeleri (Standart Tedavi).....	140
Table 20. Seçilmiş Örneklem Karakteristiklerine Göre EQ-5D-5L Index Skorları (Omalizumab+ST) .....	142
Table 21. Seçilmiş Örneklem Karakteristiklerine Göre EQ-5D-5L Index Skorları (Standart Tedavi) .....	144
Table 22. Astım Kontrol Test Sonuçları (Omalizumab+ST) .....	147

Table 23. Astım Kontrol Test Sonuçları (Standart Tedavi) .....	148
Tablo 24. Astım Yaşam Kalitesi Ölçeğine Ait Sonuçların Dağılımı (Omalizumab+ST) .....	149
Tablo 25. Astım Yaşam Kalitesi Ölçeğine Ait Sonuçların Dağılımı (Standart Tedavi) .....	150
Table 26. Temel Vaka Analiz Sonuçları (Türk Lirası) .....	153
Tablo 27. Senaryo Analiz Sonuçları .....	156
Tablo 28. Bütçe Etki Analizi .....	168

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Astımda Havayolu İnflamasyonun Patofizyolojisi .....	4
Şekil 2. Ağır Astımın Yüksek Maliyeti .....	12
Şekil 3. Hızlı GED ve Kapsamlı STD arasındaki Fark .....	32
Şekil 4. Müdahaleden Kazanılan QALY .....	43
Şekil 5. Maliyet Etkililik Düzlemi .....	46
Şekil 6. Akut Astım Atağı Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Sağlık Durumlarına Sağlık Müdahalesinin Etkisi .....	53
Şekil 7. Maliyet Etkililik Analizinin Bileşenleri .....	54
Şekil 8. Tedaviden Kazanılan QALY .....	57
Şekil 9. Ölüme Tercih Edilen Kronik Sağlık Durumu İçin Standart Kumar (a) ...	60
Şekil 10. Ölüme Tercih Edilen Kronik Sağlık Durumu İçin Standart Kumar (b) .	61
Şekil 11. Ölüme Tercih Edilen Kronik Sağlık Durumu İçin Standart Kumar (c)..	61
Şekil 12. Zaman Mübadelesi Örneği (a) .....	62
Şekil 13. Zaman Mübadelesi Örneği (b) .....	63
Şekil 14. Zaman Mübadelesi Örneği (c) .....	63
Şekil 15. Uygun Modele İlişkin Karar Akış Şeması .....	75
Şekil 16. Karar ağacı: Başlangıç .....	78
Şekil 17. Karar ağacı: Şans Düşümlerinin Eklenmesi .....	78
Şekil 18. Karar Ağacı: Olasılıkların Eklenmesi .....	79
Şekil 19. Karar Ağacı: Terminal Düşüm ve Payoff'ların Eklenmesi .....	80
Şekil 20. Markov Model Örneği .....	83
Şekil 21. Markov Modelin Diagramı .....	105
Şekil 22. Araştırmaya Katılan Hasta Dağılımı (12 bölgeye göre) .....	116
Şekil 23. Eşlik Eden Kronik Hastalıklar .....	126
Şekil 24. EQ VAS Skorunun Dağılımı (Omalizumab+ST) .....	145

Şekil 25. EQ VAS Skorunun Dağılımı (Standart Tedavi) .....	146
Şekil 26. AQLQ Boyut Ortalamalarına İlişkin Karşılaştırma .....	151
Şekil 27. İMEO Düzlemi.....	154
Şekil 28. İndirgeme Oranındaki Değişimin İMEO Üzerindeki Etkisi .....	157
Şekil 29. İndex Değerindeki Değişimin İMEO Üzerindeki Etkisi .....	158
Şekil 30. Zamandaki Değişimin İMEO Üzerindeki Etkisi .....	159
Şekil 31. Omalizumab Yanıt ve Türkiye Geçiş Olasılıklarının İMEO Üzerindeki Etkisi .....	161
Şekil 32. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi .....	163
Şekil 33. Artan Maliyet ve Artan QALY'lerin Nokta Grafiği .....	164
Şekil 34. Maliyet Etkililik Kabuledilebilirlik Eğrisi .....	165

## GİRİŞ

Astım farklı ülkelerde toplumun %1-18'ni etkileyen yaygın kronik solunum sistemi hastalığıdır (Global Initiative for Asthma, 2020) ve yaklaşık 358 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. 1990 ile 2015 yılları arasında astım prevalansının %12,6 oranında arttığı bilinmektedir (9,0-16,4) (GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2017, s. 691). Astım ile ilgili yapılmış farklı çalışmalarda astım prevalansındaki artışın nedeni olarak atopik duyarlılaşma, diğer alerjik durumlar, mikroorganizmalar ile temas, çevresel etki paternlerinin değişimi, çevre kirliliği, diyet ve sigara sıralanmıştır (Braman, 2006, s. 4; Downs, ve diğerleri, 2001, s. 21-22).

Türkiye'de astım prevalansı gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan PARFAIT (Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey) çalışmasında, 2000 yılında astım prevalansı erkeklerde % 8,5 ve kadınlarda % 11,2 olarak belirlenmiştir (Kurt ve diğerleri, 2009, s. 724). 2002-2003 yılları arasında DSÖ tarafından gerçekleştirilen Dünya Sağlık Araştırmasında ise katılımcılar tarafından bildirilen klinik astım prevalans oranı Türkiye'de % 2,11, dünya genelinde % 4,46 olarak saptanmıştır (To ve diğerleri, 2012, s. 5). Bir diğer araştırma olan SNAPSHOT programının sonuçlarına göre, astım prevalansı 18 yaş üzerinde % 4,4 olarak belirlenmiştir (Tarraf ve diğerleri, 2018, s. 68). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından gerçekleştirilen Türkiye Sağlık Araştırması 2016'da ise son 12 ayda katılımcılar tarafından bildirilen astım sorunlarının oranı % 7,8 olarak saptanmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2016). Son olarak Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri araştırmasında 15 yaş üstü hekim tanımlı astım prevalansı % 6,9 olarak belirlenmiş ve kadınlarda (%8,7) erkeklerden (%5,0) daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Astıma bağlı ölümler incelendiğinde ise genel olarak literatürlerde astım kaynaklı ölümlerin çok yüksek olmadığı bildirilmektedir. Ancak astım mortalitesiyle birkaç faktör ilişkilendirilmiş ve bunlardan en önemli faktörün ağır astım tanısının olduğu ve bu durumda astım

kaynaklı ölüm riskinin arttığı belirtilmiştir (Chung ve diğerleri, 2014, s. 344). Bununla birlikte, her geçen sene astım kaynaklı ölümlerin azaldığı ve 2015 yılında astımdan ölenlerin 1990 yılı ile karşılaştırıldığında % 26,7 oranında düştüğü belirtilmiştir (GBD 2015 Kronik Solunum Hastalıkları İşbirlikçileri, 2017, s. 691). TÜİK'e göre Türkiye'de ise yaşa standardize edilmiş erken astım ölüm oranı % 0,78 olarak hesaplanmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2018). Diğer yandan astım, sakatlık nedeni de olabilmekte ve astımı olan kişilerin yaşam kalitesinden ödün vermek zorunda kaldıkları bildirilmektedir. Özellikle astım şiddetinin yaşam kalitesiyle doğrudan (Siroux, diğerleri, 2008, s. 548) ilişkili olduğu ve kontrolsüz astım grubunda yaşam kalitesinin, kontrollü grupla kıyaslandığında önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir (Mungan ve diğerleri, 2018, s. 56) .

Diğer yandan tüm dünyada sağlık harcamalarındaki artış (Global Hastalık Yüku Sağlık Finansmanı İşbirliği Ağı, 2019, s. 2233) astımın getirdiği ekonomik yükün de vurgulanmasını zorunlu kılmaktadır. Küresel Astım Raporunda (2018), özellikle kaynakları düşük olan ülkelerin astımı önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görmeleri ve ulusal düzeyde doğru yaklaşımlarla ve uygun maliyetli yollarla astım tedavisini sunmaları gerektiği belirtilmektedir. Bir diğer önemli konu ise ağır astımlı hastaların toplam astımlı popülasyonda küçük bir orana sahip olmasına rağmen (von Bülow, Kriegbaum, Backer ve Porsbjerg, 2014, s. 760), hastalığın inatçı klinik bir seyre, daha düşük yaşam kalitesine ve yüksek doğrudan ve dolaylı maliyete sahip olmasından kaynaklı olarak tüm astımlı hastalar içerisinde daha önemli bir yere sahip olmasına neden olmuştur (Jansson ve diğerleri, 2020, s. 2) (Belhassen ve diğerleri, 2017, s. 949) (Nordon ve diğerleri, 2018, s. 43) (Serra-Batilles, Plaza, Morejon, Comella ve Bruges, 1998, s 1322). Bu nedenle birçok ülkede bölgesel/ulusal düzeyde ağır astıma ilişkin kayıt sistemleri mevcuttur (Maio diğerleri, 2018, s. 683) (Kim ve diğerleri, 2019, s. 43). Ancak ağır astımlı hastaların tüm astım hastaları içerisinde klinik ve ekonomik yönden önemli bir yere sahip olmasına rağmen Türkiye'de ağır astımlı hastaların kayıt altına alındığı bir sistem bulunmamaktadır.



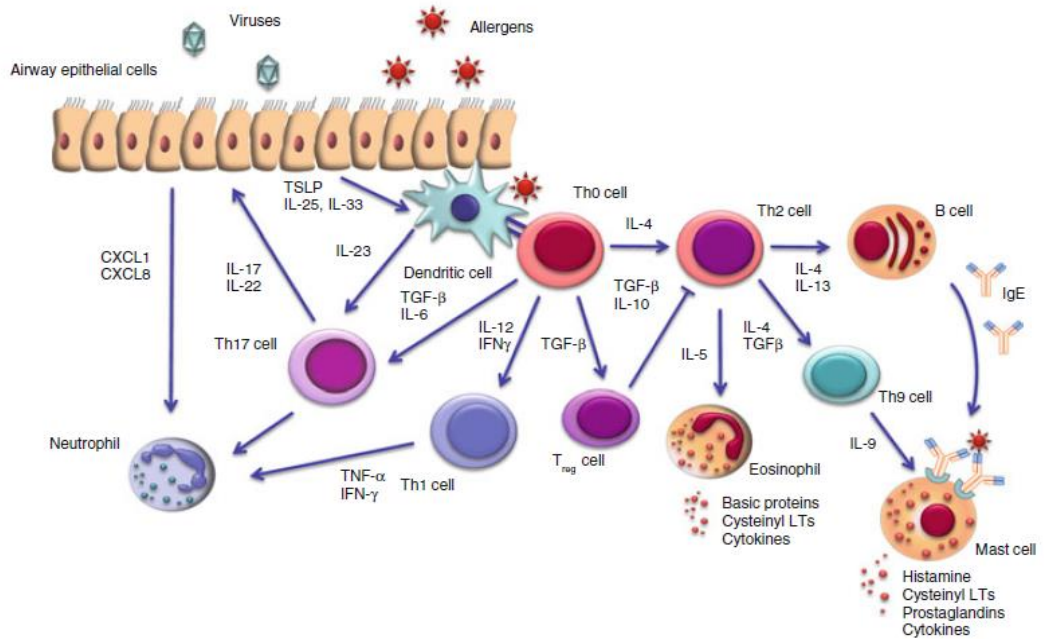
Bir diğer konu ise Türkiye'de astım maliyetleri ile ilgili çok az sayıda çalışmanın bulunması ve bunlardan sadece ikisinin astımın şiddetine göre doğrudan maliyetler hakkında bilgi veriyor olmasıdır (Türktaş, Bavbek, şekerel, öksüz ve Malhan, 2018, s.1) (Türktaş, Bavbek ve Malhan, 2014) (Bavbek, Malhan, Mungan, Mısırlıgil, Erdinç, Gemicioğlu, Oğuzülgen, Oksuz, Yıldız, Yorgancioğlu, 2020). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ise ağır astım ve kontrol altında olmayan astımın tüm astım grubu içinde karşılaştırıldığında ekonomik etkisinin daha yüksek olduğu (Jansson ve diğerleri, 2020) (Nordon ve diğerleri, 2018, s. 42) belirtilmektedir. Bir diğer önemli konu ise, Türkiye'de ilaç maliyetlerinin oldukça yüksek olmasına ve astım tanısı konulan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların ekonomik yükünün önemi bir yer kaplamasına rağmen, ülkemizde astımın tedavisinin maliyet etkililiği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışma ile yetişkin ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab tedavisinin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın birinci bolumunde astıma özgü tanımlamalar, sınıflandırmalar ve tedavi yöntemlerine; ikinci bolumunde ise sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi genel başlığı altında sağlık hizmetlerinde maliyet etkililik analizine ilişkin yöntemlerin uygulanışı ile ilgili detaylı açıklamalara yer verilmiştir. uuncu bolumde araştırmanın amacı, yöntemi, modeli, varsayımları ve kısıtlılıkları açıklanmış ve ardından dördüncü bolumde gerçekleştirilen analizler neticesinde elde edilen bulgular sunulmuştur. Son bolumde ise araştırma sonuçları tartişılarak konuya yönelik öneriler sıralanmıştır.

## BÖLÜM 1: ASTIM

### 1.1. ASTIM VE PATOGENEZİ

Astım doğrudan ya da dolaylı uyarılara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 1). Astıma bağlı hava yolu inflamasyonu eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri ve T yardımcı (Th) hücrelerinin hava yolu submukozasına infiltrasyonu ile ilişkilidir. Hava yolu epitel hücreleri, patojenler ve kirleticiler gibi solunan çevresel faktörlere karşı ilk savunma hattıdır ve solunum yolu inflamasyonunu başlatır. İnflamasyonun başlaması ile birlikte Şekil 1'de gösterildiği gibi farklı hücre yapıları uyarılarak timik stromal lenfopoyetin (TSLP), interlökin-25 (IL-25), IL-33, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınımı başlatılır (Takagi, Machida ve Inoue, 2019, s. 28). Bunun sonucunda gerçekleşen IgE sentezi sonrası mast hücreleri tarafından taşınan alerjen spesifik IgE reseptörü tekrar antijen ile karşılaştığında histamin, lökotrien, prostoglandinlerin salınımına neden olarak hava yolu inflamasyonu başlatılmış olur (Duru ve Kurt, 2014, s. 166).



Şekil 1. Astımda Havayolu İnflamasyonun Patofizyolojisi

Sonuç olarak kronik inflamasyona ek olarak, astımın hem alerjik hem de alerjik olmayan fenotiplerinde sıklıkla büyük ve küçük hava yolları dâhil olmak üzere bronş duvarının tüm katmanlarını içeren dinamik yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler yukarıda da özetlendiği üzere biyolojik mekanizmaların devreye girmesi ile epitelyal değişiklikler, subepitelyal kalınlaşma, broşiyal vaskülatörün artması ve hava yolu düz kas hücrelerinin kalınlaşması ile karakterize “remodelling” döngüsünü başlatır (Pelaia, Vatrella ve Maselli, 2017, s. 17).

## 1.2. ASTIM FENOTİP ve ENDOTİPLERİ

Demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özelliklerin kümesi sıklıkla astım fenotipleri olarak isimlendirilmektedir (Global Asthma Network, 2020, s. 21). Diğer taraftan astım fenotipleri klinik, morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal özellikler gibi sadece gözlenebilen karakteristikleri değil aynı zamanda farklı tedavi seçeneklerine verilecek olan yanıtı da tanımlamaktadır. Ayrıca son dönemde genetik veya kan biyobelirteçlerinin astım mekanizması üzerindeki rolüne yönelik yapılan çalışmalar fenotiplerden farklı bir sınıflandırma biçimi olan "endotip" terimini gündeme getirmiştir (Wenzel, 2013, s. 710; Lötval ve diğerleri, 2011, s. 356). Bu çerçevede literatürde farklı klinik astım fenotipleri (Bel, 2004, s. 44; Moore ve diğerleri, 2010, s. 320) ve endotipler tanımlanmaktadır.

Yakın dönemde İngiltere’de yapılmış bir çalışmada astım fenotipleri 4 gruba ayrılmıştır (Halbar ve diğerleri, 2008, s. 222). Ağır Astım Araştırma Programı (SARP) kapsamında yapılmış kohort çalışmasında ise astım hastaları beş grup altında tanımlanmıştır (Moore ve diğerleri, 2010, s. 315). Lötval ve arkadaşları ise, yeni bir yaklaşım olan astım endotipleri aracılığı ile astım fenotip ve endotiplerini birbirleri ile ilişkilendirerek astımı 7 grupta sınıflandırmıştır (Lötval ve diğerleri, 2011, s. 357). İki bağımsız profillemeye çalışması olan U-BIOPRED (Shaw, Sousa, Fowler, Fleming ve diğerleri, 2015, s. 1308) ve ADEPT’i (Silkoff, Strambu, Laviolette, Singh ve diğerleri, 2015, s. 2) temel alarak astım

fenotiplendirme üzerine yapılmış olan araştırmada ise astım dört gruba ayrılmıştır. Bunlar fenotip A1'den başlayarak A4'e kadar sınıflandırılan ve giderek hastalığın ağırlaştığı bir gruplandırma (Loza ve diğerleri, 2016, s. 6)

Astım endotiplerine göre tanımlama anlayışına geçiş ile birlikte astımın sınıflandırılmasında bir sonraki adım "moleküler ve gen imzalama" yaklaşımına yerini bırakmıştır. Bu yaklaşım ile birlikte farklı gen ve hücreler arasında saptanan ilişkiler (Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018, s. 784; Moffatt, Phill, Gut, Demenais ve diğerleri, 2010, s. 1211; Moffatt, Kabesch, Linag ve diğerleri, 2007, s. 472; Das, Miller ve Broide, 2017, s. 38), astımın farklı şekillerde sınıflandırılmalarına neden olmuştur (Wenzel, 2013, s. 711). Astımın genetik yapısına ilişkin yapılan bu tarz çalışmalar, astımın patofizyolojik mekanizmasının anlaşılması ve astımın sınıflandırılmasına katkıda bulunmanın yanı sıra yeni biyolojik ilaçların keşfedilmesi açısından da oldukça önemlidir. Özellikle astıma yatkınlıkla ilişkili genetik profiller, risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve erken müdahale için son derece yararlıdır. Ayrıca yapılacak genetik profillemeye çalışmalarının astımın ilerlemesi, şiddeti ve terapötik yanıtı üzerinde oldukça etkili olacağı ve hastalığın ilerlemesini değiştirmeye, ağır astım vakalarını önlemeye ve kişiselleştirilmiş tıbbın geliştirmesine önemli ölçüde katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Sakamoto ve Hizawa, 2019, s. 4) (Lötvall ve diğerleri, 2011). Diğer yandan fenotipleme çalışmaları ile örneğin havadaki ağaç, çimen veya yabancı ot polenlerine karşı duyarlı olan alerjik astımlı bireyde, bu uyarılara maruz kalma sonrası olası bir astım alevlenmesinin meydana gelmesini önlemek adına yılın bazı mevsimlerinde alerjen tetikleyicilerinden nasıl kaçınacağı, yaşam alışkanlıklarının nasıl değiştireceği ve ilaç dozlarını nasıl arttıracacağı konusunda eğitim verilebileceği belirtilmektedir.

### **1.3. ASTIM RİSK FAKTÖRLERİ**

Astım nedenleri tam olarak anlaşılamayan karmaşık bir durumdur. Ancak risk faktörlerini aşağıdaki şekilde kategorize etmek mümkündür:

- ✚ Kişiyi astıma yatkın hale getiren ve kişinin kendinden kaynaklı faktörler
- ✚ Astım gelişimine yatkın kişilerde duyarlılığı etkileyen çevresel faktörler olarak tanımlanan nedensel faktörler
- ✚ Astım alevlendirmelerini hızlandıran ve/veya semptomların devam etmesine neden olan çevresel faktörler olarak da bilinen tetikleyici faktörler. Bu faktörler Tablo 1'de başlıklar halinde özetlenmiştir (Holgate ve Douglass, 2010, s. 14-15).

**Tablo 1. Astım ve Astım Alevlenmelerinde Potansiyel Risk Faktörleri**

<b>Predispozan Faktörler</b>	
Genetik faktörler	Cinsiyet
Atopi	İrk/Etnik köken
Havayolu aşırı duyarlılığı	Aile büyüklüğü
<b>Nedensel Faktörler</b>	
Ev içi alerjenler (evcil akarlar, hayvan alerjenleri, hamamböceği alerjenleri, mantarlar)	Hava kirliliği
Ev dışı alerjenler (pollenler ve mantarlar)	Solunum sistemi enfeksiyonları
Mesleki hassaslaştırıcılar	Parazitik enfeksiyonlar
Tütün kullanımı (pasif ya da aktif)	Sosyoekonomik durum
Diyet ve ilaçlar	Obezite
<b>Tetikleyici Faktörler</b>	
Alerjenler	Sulfur dioxide
Kirlilik	Gıdalar, katkı maddeleri, ilaçlar
Solunum sistemi enfeksiyonları	Aşırı duygusal durum
Egzersiz ve hiperventilasyon	Tütün kullanımı
İklim değişiklikleri	İritanlar (örneğin ev spreyleri, boya kokuları)

Yukarıda sıralanan faktörleri daha detaylı incelendiğinde astım yatkınlığına neden olan en önemli faktörün atopi olduğu saptanmıştır. Cinsiyetle ilişkili olarak ise çocukluk çağı astımı erkeklerde kızlara göre, erişkinlerde ise ağır persistant astım kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (Holgate ve Douglass, 2010, s. 14). Genetikle ilgili olarak astım patogenezinde birçok genin

rol oynadığı söylenebilir (Georas, Lee ve Kuruvilla, 2020, s. 4) ayrıca yapılan araştırmalar ebeveynlerden birinin astımı varsa çocukta astım riskinin % 20-30'a, her iki ebeveynde de astım varsa bu riskin % 60-70'e ulaştığını bildirmektedir (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 6; Holgate ve Douglass, 2010, s. 15). Bir diğer risk faktörü ise hijyen ile ilgilidir. Özellikle son 10 yılda astım ve alerjik hastalıkların görölme sıklığındaki artış batı yaşam tarzıyla ilişkilidir. Yaşam tarzındaki değişiklikler, evde çocuk bakımının artması, erken yaşlarda bakteriler ile karşılaşmamış olmak, yaygın alerjenlere karşı IgG yerine IgE üretimine neden olan bağışıklık sistemindeki aksaklıklar ve otoimmün hastalıklardaki artışlar astımlı hasta sayısındaki artışa neden olmaktadır. Diğer bir faktör ise hava yolu epitelinde temel bir anormalliğin varlığıdır. Aynı zamanda günlük faktörler arasında da yer alan solunan alerjenlere bağlı olarak astım gelişme riski de oldukça yüksektir. Özellikle iç mekanlarda evcil akarlar, kediler, köpekler ve mantarlar; dış mekanlarda ise çimenlerden, ağaçlardan ve rüzgarla tozlaşan yabancı otlardan kaynaklı alerjenler solunan alerjenlere örnek olarak verilebilir Bir diğer önemli faktör ise ilaçlardır. İlaçlar içerisinde ise en yaygın asetilsalisilik asit (aspirin) ve diğer steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) yer almaktadır (Holgate ve Douglass, 2010, s.16-18). Sigara içmek ise astım gelişimi için bir risk faktörüdür. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemlerde ikinci el sigara dumanına (pasif içicilik) maruz kalma, çocuklarda astım sıklığını önemli ölçüde arttırmaktadır. Yetişkinlerde, sigara içmenin bazı mesleki duyarlılaştırıcılara maruz kaldıktan sonra astım gelişme riskini artırabileceğine dair de bazı kanıtlar mevcuttur. Ayrıca, aktif sigara kullanımının semptomlarda artışa ve önleyici tedavilere özellikle steroidlere künt yanıt verilmesine neden olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle sigara içenlerde astımı kontrol etmenin sigara içmeyenlere göre daha zor olduğu vurgulanmaktadır (Holgate ve Douglass, 2010, s. 18; Toskala ve Kennedy, 2015, s. 12). Kirlilik özellikle iç ve dış hava kirliliği, astımın gelişmesinde ve astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli bir risk faktörüdür. Örneğin gazla veya odun ateşinde ısıtma ve pişirmeden kaynaklanan iç mekan kirleticileri ve binalarda ve mobilyalarda kullanılan organik kimyasallar bazı durumlarda astm prevalansının artışıyla ilişkilili görölmektedir. Hava kirliliğine maruz kalmanın ise

mevcut hastaların astımın şiddetlenmesine neden olduğu ifade edilmektedir. (Holgate ve Douglass, 2010, s. 20) (Toskala ve Kennedy, 2015, s. 2). Astım ve diyet faktörleri arasındaki ilişki ise halen çok net değildir. Ancak astımın, genellikle alerjik rinit ve sıklıkla astım gibi diğer atopik bozukluklardan önce gelen ve bebeklik döneminde görülen gıda alerjisi ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur (Holgate & Douglass, 2010, s. 21). Öte yandan inek sütü veya soya proteininden elde edilen hazır formüllerle beslenen çocuklarda anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranda hırıltılı solunum meydana geldiği saptamıştır (Demir, Karakaya, Bozkurt , Sekerel ve Kalyoncu, 2004, s. 534). Astım risk faktörleri arasında yer alan bir diğer faktör ise enfeksiyonlardır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar astım patogenezinde önemli faktörlerdir. Astım riskinde son olarak bahsedilebilecek faktör ise obezitedir. (Toskala ve Kennedy, 2015, s. 3). Obezitenin hem erkeklerde hem de kadınlarda geç başlangıçlı astım riskini yaklaşık % 50 oranında arttırdığı ve obez astımlıların daha kötü astım kontrolüne sahip olduğu, bu nedenle astıma bağlı sağlık hizmeti kullanım oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir (Georas, Lee ve Kuruvilla, 2020, s. 7).

#### **1.4. ASTIM TANISI**

Astım, hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük bulguları ile kendini gösteren dünya çapında en yaygın kronik sendromlardan biridir (Johnson ve diğerleri, 2019, s. 384). Astım hastalarının tanısında belirti ve bulgular oldukça önemlidir (Li ve diğerleri, 1998, s. 415). Özellikle semptomların doğası, zamanlaması ayrıca tetikleyiciler ve tedaviye yanıt dâhil semptomların özelliklerinin değerlendirilmesi tanı için yol göstericidir. Bu nedenle, solunum semptomlarının ayırıcı tanı veya komorbiteden çok astıma bağlı olma olasılığını değerlendirmek için fizik muayene ile birlikte dikkatli öykü alınmalıdır (Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018, s. 785). Çünkü astım epizodik bir hastalıktır ve hasta astım alevlenmesi yaşamıyorsa dikkatle alınmış bir öykü, fizik muayeneden daha faydalı olabilmektedir (King-Briggs, 2019, s. 50).

Astım tanısı için altın bir standart yoktur ve astım çok fazla belirti veren bir hastalık olmayıp non-spesifiktir. Diğer yandan astım heterojen bir hastalıktır ve bazı hastalar için hastalığa özgü özelliklerden biri ya da birkaçı bulunmayabilir (Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018, s. 787). Bununla birlikte, semptomların tipik olmadığı hastalarda tanısız testlere de ihtiyaç duyulmaktadır (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 16). Astımda sıklıkla kullanılan tanı yöntemi solunum fonksiyonlarının ölçümüdür. Bu kapsamda önerilen yöntem spirometrik incelemidir. Bu kapsamda, The National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel Report 3 (National Asthma Education and Prevention Program, 2007); the Global Initiative for Asthma (GINA) rehberi (Global Initiative for Asthma, 2020, s. 20); ve diğer rehberler astım şüphesi olan 5 yaş üstü tüm bireylerin solunum fonksiyonları yönünden objektif bir değerlendirmeden geçmesini önermektedir. İlk değerlendirmenin FEV1, FVC ve FEV1-FVC oranının spirometrik ölçümü içermesi ve bu testlerin hava akımı obstrüksiyonunun geri dönüşlü olup olmadığını değerlendirmek için bir bronkodilatör uygulandıktan sonra tekrarlanmasının gerektiği vurgulanmaktadır. Spirometrik ölçümler için öngörülen normal değerler popülasyona dayalıdır ve yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir (King-Briggs, 2019, s. 51). Semptomların astımı düşündürdüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda ise metakolin, histamin, egzersiz ya da inhaler mannitol gibi araçlar ile solunum yolu yanıtının değerlendirilmesinin mümkün olduğu belirtilmektedir. Bu tip hastalarda ayrıca bronşiyal provakasyon testinin tanıya yardımcı olacağı bildirilmektedir (Global Asthma Network, 2019, s. 21; Türk Toraks Derneği, 2016, s. 19).

Tanıya yardımcı bir diğer yöntem ise en az iki hafta boyunca hasta tarafından yapılan solunum ölçümlerindeki günde birkaç kez ve dikkat çekici günlük değişimlerin belirlenmesidir. Ancak burada hasta tarafından gerçekleştirilen solunum ölçüm testlerinin kalitesinin değerlendirilmesinin güç olduğu, bu nedenle güvenilirliklerinin düşük olduğu unutulmamalıdır (King-Briggs, 2019, s. 52). Diğer taraftan kan ve balgam testleri, inflamasyon bulgularının ya da prik testi gibi metodlar ile alerjenlerin değerlendirilmesi, astımın tanı ve tedavisinde



kullanılan diğer yöntemlerdir. Astımda alerjik değerlendirme ise özellikle alerjik astımın tanı ve tedavi paternlerinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 19). Spesifik IgE ölçümleri atopiyi değerlendirmek amacı ile kullanılabilir ancak pahalı ve düşük duyarlılıklı bir yöntemdir (Global Asthma Network, 2019, s. 21).

### 1.5. AĞIR ASTIM

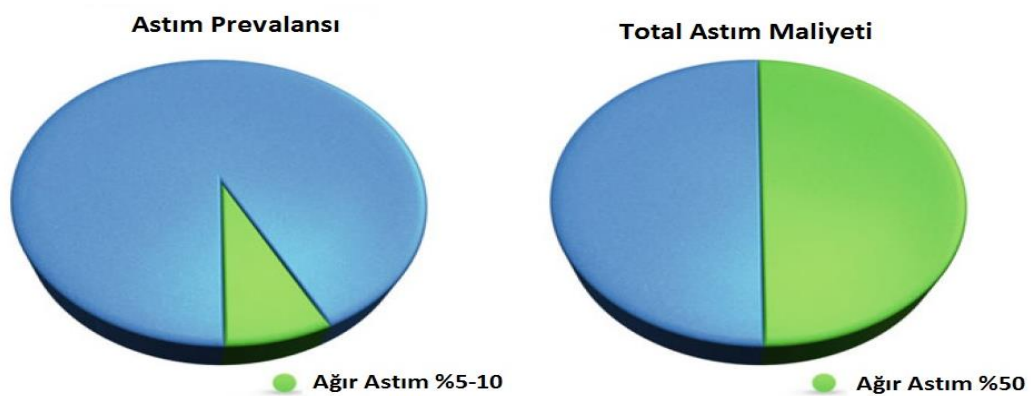
Ağır astımı anlamak için öncelikli olarak tedavisi zor astımı, daha sonra da kontrol altında olmayan astımı anlamak gerekmektedir. Kontrol altında olmayan astım aşağıda yer alan bir ya da iki durumu içermektedir. Bunlar;

- ❖ Düşük semptom kontrolü (sık semptom ya da sık rahatlatıcı kullanımı, astım kaynaklı aktivite kısıtlılığı ve gece uyuyamama)
- ❖ Oral steroid gerektiren sık astım alevlenmesi ( $\geq 2$ /yıl) ya da hastane yatışı gerektiren ciddi astım alevlenmesi

*Tedavisi Zor Astım*; GINA'ya göre 4. ya da 5. basamak astım tedavisi almasına rağmen (örneğin, ikinci bir kontrolörle orta veya yüksek doz inhale kortikosteroid (IKS), idame oral kortikosteroid (OKS)) kontrol altında olmayan ya da astım alevlenme riskini azaltmak ve iyi semptom kontrolünü sürdürmek için benzer tedavi gerektiren astımdır. Ancak bu durum her zaman "zor hasta" anlamına gelmez. Çünkü bazen bazı astım vakalarında bu durum tedavisi zor astım olarak görülebilir ancak gerçekte yanlış inhaler teknik, tedaviye düşük uyum, tütün kullanımı, komorbiditeler ya da yanlış tanı bu duruma neden olabilmektedir.

*Ağır Astım*; Tedavisi zor astımın bir alt kümesidir. Optimize edilmiş maksimum tedaviye ve katkıda bulunan faktörlerin tedavisine uyulmasına rağmen kontrol edilemeyen veya yüksek doz tedavi azaltıldığında kötüleşen astım anlamına gelmektedir (Global Asthma Network, 2019, s. 84-85). Buna ek olarak tedavisi zor olan bu hastalarda astım şiddeti, kronik rinit ve sinüzit, gastroözofageal reflü, obezite, obstrüktif uyku apnesi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil

olmak üzere bir veya daha fazla komorbiditenin bir arada bulunmasıyla daha da kötüleşmektedir (Boulet, 2009, s. 901). Buna rağmen astımlı hasta sayısının genel popülasyonu düşünülüğünde, ağır astımdan muzdarip hastalar % 5 ila % 10 arasında değişen nispeten küçük bir yüzdeyi oluşturmaktadır; ancak bu hastalar, küresel astım bütçesinin yaklaşık % 50'sini kullanarak ekonomik kaynaklardan büyük bir pay tüketmektedir (Şekil 2) (Pelaia, Vatrella ve Maselli, 2017, s. 1). Ağır astımı olan hastaların kullandığı bu yüksek bütçenin (Kerkhof ve diğerleri, 2018, s. 119) nedeni hastane yatışları, plansız gerçekleştirilen hekim ziyaretleri, acil servis başvuruları gibi sık sağlık hizmeti kullanımının yanı sıra tekrar eden astım alevlenmeleri ve ek ilaç kullanımından kaynaklanmaktadır (Bavbek ve diğerleri, 2021, s. 128; Bavbek, Mungan, Türkteş, Mısırlıgil ve Bilun, 2011, s. 543). Bu durumun ötesinde, ağır astımlı hastaların kayda değer şekilde erken emeklilik ve okul ya da işten (Jansson ve diğerleri, 2020, s. 2) izin alması kaynaklı üretkenlik kaybı da ağır astımlı vakaların getirdiği ekonomik yükün artmasına neden olmaktadır. Ayrıca astımın kontrol altında olmadığı durumlarda hastalarda anksiyete ve depresyon sık yaşanan ruhsal sorunlardandır ve bu durum da astımın yükünü arttırmaktadır (Heaneyve diğerleri, 2003, s. 563).



**Şekil 2. Ağır Astımın Yüksek Maliyeti**

## 1.6. ASTIM ALEVLENMESİ ve YÖNETİMİ

Astımın alevlenmesi nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum veya göğüste sıkışma semptomlarında ilerleyici bir artış ve akciğer fonksiyonunda ilerleyici bir azalma ile karakterize edilen epizodlardır ve bu epizodlar hastanın olağan durumunda yeterli olan tedavide değişikliği gerektirecek bir durumu temsil etmektedir (Global Asthma Network, 2020, s. 113). Bu alevlenmeler, kötü astım kontrolünün temel bir göstergesi olan hava akışındaki günlük değişkenlikten farklı olup (Camargo, Rachelefsky ve Schatz, 2009, s. 354) hayatı tehdit edici olabileceği gibi hastalar ve toplum için dikkate alınması gereken bir yük oluşturmaktadır (Reddel ve diğerleri, 1999, s.23).

Bu alevlenmeler, evde veya birinci basamak sağlık hizmetlerinde tedavi edilebilen hafif ve orta şiddette ataklardan, donanımlı hastane koşulları gerektiren ciddi ve yaşamı tehdit eden ataklara kadar değişen bir klinik spektrumda ortaya çıkabilir (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 56). Astım alevlenmesinin nedenleri arasında ise sıklıkla tetikleyiciler ile karşılaşma ve yetersiz antiinflamatuvar tedavi (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 57) yer almaktadır.

## 1.7. KOMORBİD DURUMLAR

Astım tanısı alan hastalarda astıma eşlik eden komorbiditeler ve alternatif tanıların değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Çünkü astım ile birlikte seyreden komorbid durumlar hastalığın kontrolünü de olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle astım tanısı almış bireylerde komorbid durumların tedavi edilmesi, ilaç uyumunu artırarak astım semptomlarının kontrol altına alınmasını sağlayacak, bu sayede astımla ilişkili mortaliteyi azaltıp hayat kalitesini arttıracaktır. Bu kapsamda alternatif tanı ve komorbiditeler belirlenmeli ve tedavi edilmelidir. Aşağıda astım ile birlikte görülen bazı komorbiditeler özet olarak başlıklar halinde açıklanmaktadır (Johnson ve diğerleri, 2019, s. 384; Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018, s. 788).

*Rinit;* Nazal polipozu olan veya olmayan rinit ve rinosinüzit (ve çocuklarda rinokonjunktivit) en sık görülen astım komorbiditelerindendir ve genellikle kontrolsüz astım ile ilişkilidir (Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018, s. 788). Rinit, astım gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür ve astım kontrolünün yetersizliğine önemli katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Nanda & Wasan, 2019, s. 75).

*Obezite;* Astım ve obezite arasındaki ilişkinin ana mekanizması tam olarak belirlenememekle birlikte mekanik faktörlerin, enerji-düzenleyici hormonlardaki değişikliklerin, obeziteye bağlı oluşan sistemik inflamasyonun, obezite ile birlikte görülen hastalıkların ve genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan obezite, efor dispnesine neden olabildiği kontrol edici ilaçlara yanıtı da zorlaştırmaktadır (Nanda ve Wasan, 2019, s. 75).

*Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH);* GÖRH, astımlı erişkin ve çocuk hastaların % 25-80'inde bulunmaktadır (Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018, s. 788).

*Samter Sendromu;* Aspirin ile şiddetlenen solunum hastalığı genellikle Samter sendromu olarak tanımlanır. Bu durum, tekrarlayan nazal polipozlu sinüs hastalığını ve aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara duyarlılığı içermektedir (Johnson ve diğerleri, 2019, s. 391).

*Churg-Strauss sendromu (CSS);* Polianjit ile eozinofilik granülomatoz olarak da bilinen CSS, nadir görülen granümatöz eozinofilik bir vaskülitir (Johnson ve diğerleri, 2019, s. 396).

*Alerjik bronchopulmonary aspergillosis (ABPA);* ABPA, Aspergillus türlerine veya diğer seçilmiş mantar türlerine karşı duyarlılaşma ile şiddetlenen astımlı hastaları tanımlamaktadır (Ledford, 2019, s. 297).

*Astım-KOAH Overlap;* Bu duruma sahip hastalar, kronik solunum semptomları ve spirometride düşük reversibilitate gibi tipik semptomlara sahiptir (Ledford,

2019, s. 296). Sonuçlar (semptomlar, yaşam kalitesi, alevlenmeler, hastaneye yatışlar ve mortalite) tek başına astım veya KOAH tanısı almış hastalardan daha kötüdür. Astım-KOAH Overlap durumunda prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve sigara içenlerde daha yaygın olarak görülmektedir (Papi, Brightling, Pedersen ve Reddel, 2018).

*Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA)*; OSA, bronşiyal hiperreaktiviteye/inflamasyona katkıda bulunan ek bir komorbid durumdur ve kontrolsüz astım ile daha ağır astım olasılığının artmasıyla OSA'nın görülme olasılığı da artmaktadır (Duong-Quy ve Todoric, 2019, s. 340).

Diğer yandan astımlı hastalarda gıda alerjisi, işlevsiz nefes alma, ses teli disfonksiyonu, anksiyete ve depresyon gibi diğer potansiyel komorbiditeler konusunda dikkatli olunulması gerektiği vurgulanmaktadır.

## 1.8. ASTIM YÖNETİMİ

Astım tedavisinin amacı semptomları kontrol etmek, alevlenmeleri önlemek, akciğer fonksiyonunu mümkün olduğunca normal seviyelere yakın tutmak, astıma bağlı gece uyanmalarını önlemek, kurtarıcı tedaviye gerek kalmamasını sağlamak, normal fiziksel aktivite seviyesini sürdürmek, geri dönüşü olmayan hava akışı kısıtlılığı gelişmesini önlemek ve astıma bağlı ölümlerin önlenmesidir (Holgate ve Douglass, 2010, s. 46; Douglas ve Elward, 2020, s. 49). Astım yönetiminde bir diğer önemli konu da astım şiddetinin sınıflandırılmasıdır. Bu kapsamda hazırlanacak kılavuzlar, mümkün olduğunca, her bir vakanın kendine özgü koşulları dikkate alınarak ayarlanmalıdır. Ayrıca astım kontrolünün izlenmesi ve alevlenmelerin tedavisi için hazırlanmış bir plan da mevcut olmalıdır.

Astım kontrolünde bir diğer önemli konu ise eğitimidir (Maddox, 2016, s. 232-233). Bu konuda ise hekim-hasta işbirliği çok önemlidir. Astımlı hastanın eğitimi planlanırken hastanın, ailesinin veya bakımından sorumlu bireylerin eğitimi bir

taraftan hastayla karşılaşan sağlık çalışanlarının eğitimi diğer taraftan ayrı ayrı planlanmalıdır. Astım eğitiminin amacı ise, astımlı hasta veya ailesi ile iyi bir işbirliği çerçevesinde, ortak bir karar verme stratejisi aracılığı ile sağlık profesyonellerini hastalığın tedavisine katılmaları konusunda gerekli bilgi ve becerilerle donatmaktır (Türk Toraks Derneği, 2016, s. 32).

### 1.9. ASTIM TEDAVİSİ VE KORUMA

Tedavi ve korunmada hastalığa özgü olarak hazırlanmış rehberlerin önemi oldukça büyüktür. Bu kapsamda Türkiye için geliştirilmiş ilk kapsamlı rehber 2016 yılında hazırlanmıştır. Ayrıca rehber hazırlanırken astımın teşhis ve tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanmış uluslararası rehber olan Astım İçin Küresel Girişim rehberinden (GINA) faydalanılmıştır. Astımın uzun dönem tedavisindeki temel prensip semptomlar, alevlenmeler veya astıma bağlı yan etkiler olmadan normal solunum fonksiyonlarının sürdürülmesidir. Astım tedavisi süreç içerisinde iki temel kategoride sürdürülmektedir. Bunlardan birincisi kontrol edici tedavi diğeri ise kurtarıcı/rahatlatıcı tedavidir.

Kontrol edici tedavi inhale kortikosteroid (ICS), uzun etkili  $\beta$ 2 agonistler (LABA), lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), sürekli salım teofilin ve uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) dâhil olmak üzere astımın kontrolünü sağlamak için sürekli olarak uzun vadeli tedavi için kullanılan ilaçlardır. Bu tedavi seçenekleri dışında astım tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlarda kontrolörler olarak kategorize edilebilir (Biyolojik ajanlar ile ilgili bilgiye detaylı olarak aşağıda yer verilecektir.)

Rahatlaticılar, kısa etkili  $\beta$ 2 agonistler (SABA), inhale kısa etkili antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini, kısa etkili oral beta2-agonistleri, acil durum tedavisi kapsamında bunlara ilave olarak magnezyum ve oral kortikosteroidler gibi astım alevlenmelerini tedavi etmek için kullanılan kısa süreli ilaçlardır (Ichikawa ve Sugiura, 2019, s. 118; Türk Toraks Derneği, 2016, s. 23).

Tedavi edilmeyen astımlıların başlangıç tedavisi için astım tedavisinin yoğunluğu (tedavi aşaması) astım semptomlarına göre belirlenmektedir (Ichikawa ve Sugiura, 2019, s. 121). Diğer taraftan hastalığın tedavisinde adım adım yaklaşımı temel alınarak uygulanmaktadır. Bu kapsamda da GINA tarafından hazırlanmış rehberlerde hastalık beş (5) adımda tanımlanmış ve tedavi buna göre basamaklandırılmıştır. Ayrıca astım kontrolünde başarının sağlanması ve sürdürülmesi için her 1-3 ayda bir gerekli değerlendirme yapılarak uygun şekilde tedavi basamağının azaltılması ya da arttırılması önerilmektedir (Holgate ve Douglass, 2010, s. 61; Global Asthma Network, 2020, s. 57-62).

### 1.10. BİYOLOJİK TEDAVİ

Mevcut astım tedavisi hafif orta şiddet astım hastalarının çoğu için etkilidir. Ancak daha şiddetli refrakter astım hastalığı olan vakalarda hem bu hasta grubunu daha iyi yönetmek hem de yüksek doz kortikosteroidlerin yaşam kalitesi üzerindeki yan etkilerinden kaçınmak için inhale kortikosteroidler ve beta-agonistler dışındaki ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır (Mitchell, El-Gammal ve O'Byrne, 2004, s. 131-132). Bu nedenle astım tedavisinde biyolojik ajanların kullanılması gündeme gelmiştir. Biyolojik ajanlar konusunda bir diğer önemli nokta ise tedavinin etkililiğidir. Bunun için; ideal belirteçler kolayca erişilebilir olmalı (örneğin, balgam, idrar, kan veya ekspiryum analizleri), maliyet etkili olmalı, bakım noktasında erişilebilir olmalı, stabil ölçümlere sahip olmalı ve örnek toplama ile sonuca kadar geçen zaman kısa olmalıdır (Liao, Zeki ve Jarjour, 2020, s. 318). Biyolojik ajan olarak Anti-IgE monoklonal antikor omalizumab, alerjik astım tedavisi için onaylanan ilk biyolojik tedavidir. 1921'de Prausnitz ve Küstnerin, alerjene özgü bir yanıtın ciltte serumla pasif transferini tanımlamasının ardından, 1967'de Ishizaka ilk olarak IgE'yi tanımlamıştır (Stokes & Casale, 2016, s. 623). Bu tarihten sonra da astımın tedavi yaklaşımları daha fazla hedefe özgü ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım ile gelişmeye başlamıştır. Bu kapsamda astım tedavisinde kullanılan omalizumab dışında bazı biyolojik ajanlar Ligelizumab CMAB007, Dupilumab, AMG 317,

Pascolizumab, Lebrikizumab, Mepolizumab, Benralizumab, MEDI-528, Brodalumab, AMG 157, Infliximab, Mogamulizumab, Eculizumab şeklinde sıralanabilir (Mitchell, El-Gammal ve O'Byrne, 2004, s. 133-135).

Yukarıda sıralanan biyolojik tedavi yöntemlerinden omalizumab araştırma konumuz olup serum IgE düzeyi ve hastanın vücut ağırlığına göre 2 ya da 4 haftalık aralar ile intrasubkütan olarak uygulanmaktadır. İlacın nasıl etki ettiği ve etkilerinin neler olduğuna ise aşağıda kısaca yer verilmiştir.

*Temel Mekanizma;* Omalizumab, IgE'nin Fc fragmanının Cε3 bölgesine spesifik olarak bağlanan insanlaştırılmış bir anti-IgE monoklonal antikordur bu nedenle IgE homeostazında, enfositler ve eozinofiller üzerinde çok önemli bir rol oynayan düşük afiniteli reseptörler (FcγRII veya CD23) ve mast hücreleri, bazofiller ve dendritik hücreler üzerindeki yüksek afiniteli reseptörler (FcγRI) ile serum free IgE arasındaki bağlantıyı inhibe etmektedir. Serbest IgE ve FcεRI arasındaki bağlantının inhibe edilmesi mast hücrelerinden histamin, lökotrienler ve prostaglandinler gibi çeşitli inflamator medyatörlerin salınımını önlemektedir. (Matsumoto, 2019, s. 146).

*Ağır Alerjik Astımda Omalizumabın Rolü;* Omalizumab'ın astımlı hastaların tedavisi için etkililiğini ve güvenliğini ortaya koyan bir dizi çalışma, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA)'nın önderliğinde gerçekleştirilmiş ve 2003 yılında 12 ve üstü yaş grubundaki orta ya da ağır persistan alerjik astımlı hastaların tedavisinde omalizumab'ın uygunluğu saptanmıştır (Stokes ve Casale, 2016, s. 625). Diğer taraftan yapılan başka bir çalışma 29 ağır, 266 ağır nonatopik astımlı hastaları karşılaştırmış ve omalizumab ile tedavi edilen tüm atopik astımlılarda semptomların benzer şekilde geliştiği görülmüştür. Bir diğer randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada yüksek doz ICS/LABA kullanan 41 ağır refraktör nonatopik astımlı hastada omalizumab kullanımının akciğer fonksiyonlarını geliştirdiği ve plasmacytoid dentrik hücreler ve basofil üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) ifadesini anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır (Stokes ve Casale, 2016, s. 627).



*Ağır Astım Komorbiditelerinde Omalizumab'ın Rolü;* Omalizumab sadece ağır alerjik astım ya da non-alerjik ağır astım durumlarında değil aynı zamanda astımla ilişkili komorbiditelerde de kullanılmaktadır. Omalizumabın ağır astımla ilişkili komorbid durumlarda kullanımı ile ilgili farklı klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar ışığında omalizumabın etkili olduğu komorbid durumlardan aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

*Eozinofilik kronik rhinosinüzit (EKRS),* eozinofil sayısının yüksek olduğu nazal poliplerle karakterize kronik rinosinüzitin alt grubudur ve çoğunlukla nazal polipli kronik rinosinüzitin eş anlamlısı olarak bilinmektedir. Ağır astım vakalarında eozinofilik kronik rhinosinüzit kontrol edilmesi zor bir komorbidite durumudur. EKRS ile ilgili literatürde yer alan klinik çalışmalar, nazal polibi olan komorbiditeli ağır astımlı hastalarda 16 haftalık omalizumab tedavisinden sonra plasebo tedavisi alan grup ile karşılaştırıldığında burun tıkanıklığını ve koku alma duyusunu önemli ölçüde iyileştirdiğini ve nazal polip büyüklüğünün azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca omalizumab grubunda yer alan hastaların ilaç kullanım sonrası yaşam kalitesinde artma olduğu da gözlenmiştir (Gevaert ve diğerleri, 2013, s. 111; Tajiri ve diğerleri, 2013, s. 387; Armengot-Carceller ve diğerleri, 2021, s. 516). 300 mg omalizumab ile tedavi sonrası alerjik rinitli 536 hastanın yer aldığı çalışmada ise plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı şekilde okul/iş kaybı günlerinin daha az olduğu, Rinokonjiktivit Yaşam Kalitesi ölçeğine ait skorun daha yüksek olduğu, nazal semptom skorunun daha düşük olduğu saptanmıştır (Stokes ve Casale, 2016, s. 627; Iwanaga, Sano, Osamu, Sano ve Tohda, 2019).

Aspirin Alevlenmeli Solunum Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda omalizumab tedavisi sonrası bu hastalarda astım alevlenme sıklığının ve oral kortikosteroid günlük dozunun azaldığı saptanmıştır (Hayashi, ve diğerleri, 2016, s. 1585). Kronik idiyopatik ürtikerli ağır vakalarda ise omalizumab tek başına reçete edilmektedir. Bunun nedeni ise mast hücre aktivasyonunun antihistamin tedavisine direnç göstermesinden kaynaklanmaktadır (Iwanaga, Sano, Osamu, Sano ve Tohda, 2019, s. 152).

Başka bir çalışma da ise steroid bağımlı ABPA'lı hastalarda omalizumab kullanımı sonrası uzun dönem steroid tedavisinin başarılı şekilde kesildiği belirlenmiştir (Wong, Wong, Robinson ve Fitzgerald, 2013, s. 23). Perrison ve arkadaşları tarafında yapılan bir diğer çalışmada ise omalizumab tedavisi altındaki hastaların azalan akciğer fonksiyonlarının günlük kortikosteroid dozunda anlamlı şekilde ( $p = 0.0007$ ) azalma ile birlikte stabilleşme gözleendiği ve beslenme durumunun ( $p = 0.01$ ) geliştiği vurgulanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda omalizumab'a ilişkin herhangi bir yan etki belirtilmemiştir (Perisson ve diğerleri, 2017, s. 12).

Astım-KOAH Overlap sendromlu bireylerde yapılan bazı araştırmalar ise hastalık yönetimi konusunda omalizumabın etkili olduğu işaret etmekte iken (Maltby, Gibson, Powell, McDonald ve Burs, 2017, s. 78), bazı çalışmalar bu vakaların omalizumab ile tedavi sonrasında akciğer fonksiyonlarında ve Astım Yaşam Kalitesi Ölçeğinde (AQLQ) bir gelişme olmadığını göstermiştir (Iwanaga, Sano, Osamu, Sano ve Tohda, 2019, s. 152).

Ancak omalizumab tedavisinde unutulmaması gereken eozinofil yüzdesine sahip ve otolog serum testi pozitif olan hastalarda omalizumab tedavisine yanıtın daha iyi olduğu bu nedenle omalizumab tedavisinin maliyet etkililiğinin sağlanması için hasta seçimi konusunda dikkatli olunması gerektiğidir (Nazik, Mülayim ve Öztürk, 2019, s. 734).

### **1.11. OMALİZUMAB TEDAVİSİNE TAM YANIT VERMEYENLER VE UZUN DÖNEM KULLANIM**

Eozinofilik kronik rhinosinüzit, aspirin alevlenmeli solunum hastalığı gibi tip 2 inflamatuvar hastalıklarda ya da gastroözofajel reflü ve obezite gibi komorbiditesi olan hastalarda omalizumab tedavisine tam yanıt sağlanamayabilmektedir. Ayrıca yapılmış bazı çalışmalarda omalizumab tedavi sonrası astım kontrolünün komorbiditeleri olmayan hastalara göre daha zayıf olduğunu ortaya koymuştur (Novelli ve diğerleri, 2015, s. 123).

Omalizumab'ın uzun dönem kullanımı ile ilgili yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Ancak bazı kanıtlar uzun dönem tedavi periyodu ile ilgili etkinliği işaret etse de 24 ay, 12 ay, 4-6 ay sonra astım kontrol durumuna ilişkin farklılığı gösteren anlamlı düzeyde kanıt mevcut değildir (Iwanaga, Sano, Osamu, Sano ve Tohda, 2019, s. 153). Bununla birlikte Tajiri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada omalizumab tedavisi sonrası ağır astımlı hastaların alevlenme sayısında 2 yıllık çalışma süreci boyunca serbest serum IgE seviyelerinde de eşzamanlı düşüşler ile birlikte kademeli ve anlamlı şekilde azalma olduğu ifade edilmiştir (Tajiri ve diğerleri, 2016, s. 1472). Sposato ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ise omalizumab tedavisi alan hastaların 5 yıl ve üzeri omalizumab kullanım durumlarında astım ilaçlarını, özellikle uzun etkili beta agonistleri, montelukast ve oral kortikosteroidleri, daha kısa tedavi sürelerine sahip olan hastalara kıyasla önemli ölçüde azaltabildiklerini göstermiştir (Sposato ve diğerleri, 2017, s. 38).

### **1.12. ASTIM VE ASTIM İLAÇLARININ EKONOMİK YÜKÜ**

Astım, tüm dünyada sağlık harcamalarında artışa katkıda bulunan ve ekonomik yük oluşturan kronik bir hastalıktır (Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network, 2019, s. 2234). Küresel Astım Raporunda, özellikle kaynakları az olan ülkelerin astımı önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görmeleri gerektiği ve astım tedavisini ulusal düzeyde doğru yaklaşımlarla ve uygun maliyet etkili yollarla sunmaları gerektiği belirtilmektedir (Global Asthma Network, 2018, s. 18). Bununla birlikte, astım kontrolü birçok ülkede, özellikle tedaviye uyumu etkileyen faktörler olmak üzere çeşitli nedenlerden dolayı zorlaşmaktadır (Bateman ve diğerleri, 2008, s. 144; Dima, Hernandez, Cunillera, Ferrer ve Bruin, 2015, s. 994).

Astımın kontrol altına alınamadığı durumlarda ise hastalığın getirdiği ekonomik yük sosyal, psikolojik ve sağlık bakım maliyetleri dâhil daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. Örneğin İngiltere'de, her 10 saniyede hayatı tehdit edici astım atağı yaşandığı bildirilmiştir (Asthma UK, 2020). Diğer yandan astımın getirdiği

ekonomik yük sadece sağlık harcamaları olarak değil aynı zamanda üretkenliğin kaybı ve aile yaşantısına katılımın azalması şeklinde de ortaya çıkmaktadır (Bateman ve diğerleri, 2008, s. 144). Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken hastane ve tedavi giderleri gibi direkt tıbbi maliyetlerin yanı sıra, sağlık sistemi tarafından ödenmeyen hastalığa özgü giderler (cihaz, medikal ihtiyaçlar vb), dolaylı tıbbi maliyetler içerisinde yer alan seyahat masrafları, aile içinde, iş gücünde yaşanacak kayıplar ve astıma bağlı erken ölümler gibi dolaylı maliyetler ve yaşam kalitesinde düşme, fiziksel aktivite kısıtlılıkları ve hastalığın getirmiş olduğu psikolojik etki gibi soyut maliyetler de göz önüne alınmalıdır (Kılınç ve Akgün, 2016, s. 2; Nunes, Pereira ve Morais-Almeida, 2017, s. 3).

Tüm dünyada astıma özgü ekonomik yük ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Özellikle ülkelerin gayri safi milli hasılası, halk sağlığına harcanan pay, demografik ve coğrafik özellikler, ülkenin sağlık sistemi (kamuya karşı özel), sağlık hizmetlerinin organizasyonel yapısı, birinci basamakta sunulan hizmetler (gelişmiş ülkelere karşı az gelişmiş ülkeler), ülkedeki hastane ağı, özel kliniklerin durumu, yaşam kalitesini arttırmaya yönelik hizmetler, ilaç endüstrisi, okul gibi organizasyonlar ile bağlantı, astım hastalarının rehabilitasyonu, astım tedavisinde jenerik ilaçların kullanımı, ilaç endüstrisi ve hükümet arasındaki ilişki ve konu ile ilgili veri toplama yöntemi gibi konulardaki farklı uygulamalar ülkeler arasındaki ekonomik yükü farklılaştırmaktadır (Nunes, Pereira ve Morais-Almeida, 2017, s. 4). Bu durum göz önüne alınarak Dünyada ve Türkiye’de astıma özgü ekonomik yük incelendiğinde, astım prevalansındaki artışla birlikte hastalığa özgü ekonomik yükün de artmakta olduğu görülmektedir. Bununla birlikte astımın ekonomik yüküne ilişkin yapılan farklı çalışmalarda belirtilen ekonomik yükün, hastalık şiddeti ve kontrol altında olma durumu başta olmak üzere birçok faktörden etkilendiği belirtilmektedir (Nunes, Pereira ve Morais-Almeida, 2017, s. 2).

Amerika’da 2013 yılında nüfusun %7,3’ü astım tanısı almıştır. Astımın getirdiği ekonomik yükü inceleyen birçok çalışmada yeni tedavi seçenekleri, hükümete ait politikalar, sağlık sektörü piyasasındaki fiyat değişiklikleri ve astım kontrol programlarının etkililiğindeki artışlar gibi farklı nedenlerden dolayı ekonomik

yükün etkilendiği belirtilmiştir. Ayrıca yapılan ilk kapsamlı çalışmada, 1990 yılında astımın topluma getirdiği ekonomik yük direkt sağlık harcamaları ve hastalık-sakatlığa bağlı üretkenlik dâhil 6,2 milyar dolar olarak belirlenmiştir (Weiss, Gergen ve Hodgson, 1992, s. 862). Son dönemde yapılan çalışmalarda ise 2009 yılı için artan kişi başı tıbbi harcamalar 3856 ABD Doları olarak saptanmış ve tahmin edilen ulusal maliyetin 56 milyon ABD Doları olduğu belirtilmiştir (Barnett ve Nurmagambetov, 2011, s. 145). ABD’de Tedavi Maliyetleri Panel Araştırmasında ise 1996 ve 1998 ile 2004 ve 2006 yılları arası kişi (5-56 yaş arası) bazında direkt maliyetler (ilaç, yatış, ayaktan başvuru ve acil başvuruları) ve indirekt maliyetlerin (üretimdeki değişiklikler) zaman içerisindeki değişen astım maliyetleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak kişi başı yıllık sağlık hizmet sunum maliyetlerinin 1996-1998 ve 2004-2006 yılları arasında artmış (\$3802 ve \$5322) olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmada ilaç maliyetlerinin ise bu yıllar arası kişi başı iki kat daha fazla arttığı ve en yüksek artış oranına (\$974 ve \$2010) sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayaktan hasta başvuruları ise hastane yatışları ve acil servis başvurularında olduğu gibi artış göstermiş ve \$861 dolardan \$1174 dolara yükselmiştir (Rank ve diğerleri, 2012, s. 499). Ayrıca literatürde astım maliyetlerinin ülkeden ülkeye değişmekte olduğu belirtilmekle birlikte Avrupa’da astım tanısı almış hasta maliyetlerinin Amerika’daki hastalara oranla daha düşük olduğu vurgulanmıştır. Bu çerçevede Avrupa’da yıllık hasta maliyetleri kişi başı 1900 ABD Doları iken Amerika’da 3,100 ABD Doları olduğu belirtilmiştir (Nunes, Pereira ve Morais-Almeida, 2017, s. 2) Nurmagambetov ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ise astıma bağlı mortalite ve devamsızlık maliyetleri dâhil toplam astım maliyetinin 81,9 milyon ABD Doları olduğu belirtilmiştir (Nurmagambetov, Kuwahara ve Garbe, 2018, s. 348). Kanada da ise 2014’den 2033 yılına kadar yapılan projeksiyonda astımın direkt maliyetinin 24,40 milyon, QALY kaybına bağlı maliyetin ise 1,82 milyon Kanada Doları olduğu belirtilmiştir (Zafari, Sadatsafavi, Chen ve FitzGerald, 2018, s. 7).

Avrupa da benzer şekilde astım vakalarının artışı, değişen ilaç maliyetleri ve astımın kontrol düzeyine bağlı olarak hastalığın getirmiş olduğu ekonomik yük

etkilenmektedir. 11 Avrupa ülkesinden 30-54 yaş aralığında 462 persistant astım hastasının katıldığı araştırmada, hasta başı ortalama maliyet 1583 Euro olarak saptanmış ve bu miktar içerisindeki büyük bir payın iş gücü kaybı gibi indirekt maliyetlerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Elde edilen veriler ışığında ayrıca 11 Avrupa ülkesi ve bu yaş grubundaki hastalar için toplam 4,3 milyon euro olduğu 15-64 yaş arası tüm Avrupa nüfusu için 19,3 milyon Euro olduğu tahmin edilmiştir (Accordini ve diğerleri, 2013, s. 92). 11 Avrupa ülkesinin katılmış olduğu bu çalışmada da astım maliyetini belirleyen temel göstergenin semptom kontrolündeki başarı ya da başarısızlık durumu olduğu vurgulanmıştır (Accordini ve diğerleri, 2013, s. 98). Benzer şekilde Fransa ve İspanya gibi ülkelerde kişi başı astım maliyeti üzerinde astım kontrolünün önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Doz ve diğerleri, 2013, s.15). Diğer taraftan Fransada ağır astım vakaları ile yapılan kohort araştırmasında hastaların geçmiş 12 ay boyunca en az bir kez astım alevlenmesi yaşadığı, %14'ünün hastane yatışı olduğu ve hastaların önemli düzeyde günlük aktivitelerde kısıtlılık yaşadığı saptanmıştır. Bu hastaların hastalığı kontrol altına almak için ortalama 4 adet ilaç kullandıkları ve yıllık astımla ilişkili 8,222 Euro olan maliyetin 7,229 Euro'sunun astım ilaçlarına ayrıldığı belirtilmiştir. Araştırma sonucunda astımı kontrol etmeye yönelik ilaçların tıbbi maliyetler içerisinde en yüksek paya sahip olduğu vurgulanmıştır (Nordon ve diğerleri, 2018, s. 42).

Yunanistanda 2011 yılında yapılan astımın ekonomik yükünü belirlemeye yönelik çalışmada farklı perspektiflerden hastalığın getirdiği yük hesaplanmaya çalışılmıştır. Araştırma sonucunda kişi başı astım maliyetinin sosyal perspektif açısından 895 Euro, geri ödeme kurumları açısından 673 Euro ve hastalar açısından 151 Euro olduğu saptanmıştır. Ayrıca direkt medikal maliyetlerin toplam maliyetin %90'nını oluşturduğu ve direkt medikal maliyetler içerisinde en büyük payın ilaç maliyetlerine ait olduğu belirtilmiştir. Yunanistan'da hastalığın toplam yıllık maliyeti ise sosyal perspektif açısından 727 milyon Euro, geri ödeme kurumları açısından ise 547 milyon Euro olarak tahmin edilmiştir (Vellopoulou, Bakakos, Loukides, Maniadakis ve Kourlaba, 2019, s. 629).

Hindistanda 2020 yılında yayımlanan makalede ihtiyatlı bir şekilde astım tedavi maliyetlerinin tahmin edildiği ve astım prevalansın % 2 olduğu varsayıldığında ortaya çıkan maliyetin 487.2 INR olduğu belirtilmiştir. Ayrıca özel ve kamu tedavi harcamaları arasındaki farklılık göz önüne alındığında bu miktarın daha da yüksek olabileceği vurgulanmıştır. Diğer taraftan gayri safi harcamanın sadece %1,2'sine kadar olan düşük halk sağlık harcamaları olan ülkelerde, astımlı hastaların yapmış oldukları cepten harcamaların büyük bir orana sahip olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle düşük sosyoekonomik statüye sahip ülkelerde astım tedavisine uyum azalmakta ve bu durum düşük astım kontrolünü beraberinde getirmekte yaşanan astım alevlenmeleri ile birlikte astım maliyetinin de yükseldiği bir döngüye neden olmaktadır. Bunun yanında Hindistan gibi düşük ekonomili ülkelerde bireylerin çoğunun sağlık sigortasına sahip olmaması, sağlık okuryazarlığının düşük olması gibi astımın özyönetimine neden olan engellerin ayrıca cepten ödeme imkânı olan hastaların alevlenme durumlarında evde hastalık yönetimi yerine hastane ortamında takip edilme paradoksundan dolayı astım yönetiminin güçleştiği ve maliyetlerin arttığı vurgulanmıştır (Koul ve Dhar, 2018, s. 282).

Türkiye'de ise durum benzerdir. Özellikle maliyet hastalığın ağırlığı ilerledikçe ve astımın kontrolü güçleştikçe artmaktadır. Bavbek ve arkadaşları tarafından astımın alevlenme dönemlerinde direkt maliyetleri üzerinde yapılan çalışmada maliyet; hafif ataklar için 128,6 Euro, orta ataklar için 172,6 Euro, ağır ataklar için ise 308,2 Euro olarak hesaplanmıştır. Ayrıca direkt maliyetlerin astım vakalarının hastaneye yatırılarak takip edildiği durumlarda ve hastalığın kontrolsüz olduğu durumlarda arttığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada tedavi maliyetlerinin sağlık hizmet kullanımı, konsültasyonlar ve tetkikler gibi direkt maliyetler içerisinde en yüksek paya sahip olduğu belirlenmiş ve astımın topluma ve bireye getirdiği ekonomik yükün azaltılmasında akılcı ilaç kullanımının kritik bir role sahip olduğu vurgulanmıştır (Bavbek, Mungan, Türктаş, Mısırlıgil ve Bilun, 2011, s. 543). Türктаş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise kişi başı maliyetin hastalığın kontrol altında olma durumuna göre farklılık gösterdiği ve kontrol altındaki grupta yıllık kişi başı

toplam maliyetin 558,41 Euro, kısmen kontrol altındaki grupta 594,86 Euro ve kontrolsüz grupta 1.040,63 Euro olduğu saptanmıştır. Ayrıca kontrol altında olan astımlı hastalarda maliyetleri oluşturan en yüksek payın ilaç maliyetleri olduğu belirtilmiştir (Türktaş, Bavbek, & Malhan, 2014, s. A593).

Türktaş ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise astımın getirdiği ekonomik yük geri ödeme kurumları perspektifinden incelenmiş ve Türkiye için bu rakamın 2,2 milyon ABD Doları olduğu saptanmıştır. Detaylı yapılan analizlerde ise erişkin astımlı hastalarda kişi başı direkt tıbbi maliyetlerin \$1.371,20 olduğu ve bu miktar içerisinde en büyük payın hastane yatışlarına ait olduğu (\$811,39, 59,2%) bunu sırası ile ilaç tedavi ekipmanlarının (\$252,42, 18,4%) takip ettiği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada da hastalık kontrolünün maliyetler üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur (Türktaş, Bavbek, Şekerel, Öksüz ve Malhan, 2018, s. 1).

Ağır astımlı vakaların ödeyiciler perspektifinden getirdiği ekonomik yükün incelendiği çalışmada ise 2020 yılı için direkt tıbbi maliyetlerin kişi başı 4,369.76 ABD Doları olduğu saptanmıştır. Bu maliyetler içerisinde en büyük paya sahip maliyet kaleminin ilaçlara ait olduğu (\$2.289,63) bunu sırası ile hastane yatışları (\$1.154,55) ve komorbitelerin (\$665,39) takip ettiği belirtilmiştir (Bavbek ve diğerleri, 2021, s. 128).

Yukarıda yapılmış birçok çalışmada astımın ekonomik yükünün en büyük kısmını direkt tedavi maliyetleri ve bunlar içerisinde de ilaç maliyetlerinin oluşturduğu görülmektedir. Özellikle astımın kontrol altında olması hastalığa özgü maliyetleri etkilemektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, hastalığın kontrol altında olmasının yanı sıra beşinci basamak ağır astım vakalarına ait maliyetler içerisinde en büyük payın ilaç maliyetleri olduğu saptanmıştır (Nordon ve diğerleri, 2018, s. 42; Bavbek ve diğerleri, 2021, s. 128). Bu sonuçlardaki en önemli etken, hastalığın tedavisinde kullanılan yeni tedavi seçenekleridir. Özellikle astımın endotip ve fenotip çalışmalarındaki gelişmeler ile birlikte kronik hava yolu inflamasyonu ve daralmasını etkileyen biyolojik mekanizmalara etki



eden tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte ilaç maliyetleri oldukça yükselmiştir.

## BÖLÜM 2: SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME

Sağlık teknolojisi değerlendirme (STD) terimi ilk kez 1967 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri kongresinde kullanıldı (Banta, 2003, s. 123). Daha sonrasında 1972 yılında Amerika Birleşik Devletleri Teknoloji Değerlendirme Ofisi (OTA) kuruldu. OTA'nın kuruluşundan sonra yayımlanan ilk yıllık raporda direktörün yapmış olduğu açıklama sonrasında günümüze kadar gelişecek olan STD'nin temellerini atmıştır. Bu raporda teknoloji değerlendirmesi;

*“Doğru soruları sormak ve mümkün olduğunca disiplinli analiz yoluyla elde edilebilecek gerçeklere dayalı, sağlam yanıtlar arama süreci”* olarak tanımlanmıştır. Ayrıca önemli verilerin mevcut olmadığı durumlarda ek araştırmanın gerekli olduğu vurgulanmıştır. Yine bu raporda teknolojik değerlendirmelerin politika yapıcı pozisyonunda seçilmiş kişilerin yerini almayacağı, sadece bu kişilere karar verme konusunda yardım sağlayacağı belirtilmiştir (Office of Technology Assessment Congressional Board, 1975, s. 2). Bu açıklamanın ardından uzun yıllar boyunca OTA oldukça fazla çaba sarf ederek STD alanında önemli çalışmalar gerçekleştirmiştir.

1970'ler ve 1980'lere gelindiğinde ise, sağlık hizmeti maliyetlerindeki artışa paralel olarak sınırlı sağlık bütçesine rağmen sağlık hizmetleri pazarı içerisinde yer alan mevcut teknolojilerin hızlı bir genişlemesine tanık olunmuştur (Eldar, 2002, s. 510; Sigmund, Kristensen ve Bonnevie, 2008, s. 14). Bir yanda genişleyen sağlık hizmetleri pazarı, yeni teknolojilerin kullanılabilirliğini artırma baskısı, sağlık hizmeti maliyetlerindeki artış, büyüyen talep ve hasta ihtiyaçları diğer yanda sınırlı bütçeler nedeniyle zorunlu kılınan ekonomik kısıtlamalar ve tahsis etkinliğini maksimize etme ihtiyacı, sağlık teknolojileri değerlendirilmesinin gelişiminde önemli rol oynamıştır (Kárpáti ve Sándor, 2009, s. 596; Banta, 2003, s. 121). Ayrıca bazı teknolojilerin etkisiz, kullanılmaz hale gelmiş olması ya da aşırı kullanılmış olabileceğinin farkına varılması da STD gelişimine katkıda bulunmuştur (Costa ve Ungar, 2009, s. 312).

Bu yıllarda bir diğer gelişme de ilaç endüstrisi alanında yaşandı ve sağlık hizmetlerinde teknolojik değerlendirmenin belirli alanlardaki karar verme süreçlerinde rol almasının önemli olduğu belirtildi. Örneğin bu dönemde ABD’de yer alan ilaç şirketlerinin piyasaya yeni bir ilaç sürecekleri zaman öncelikle bu ilacın insanlar üzerinde denenmesine onay veren FDA’ya başvuruda bulunması gerekmektedir. Sonrasında ise yapılması gereken tüm testler FDA tarafından kontrol edilerek ilacın piyasaya sürülüp sürülmeyeceğine karar verilirdi. 1997 yılında FDA süreçleri zayıflatılmasına (Banta, 2003, s. 123) rağmen günümüzde İngiltere, Hollanda gibi ülkeler başta olmak üzere STD’yi başarı ile sürdüren birçok ülkede halen bu modelin temelleri kullanılmaktadır.

Günümüzde farklı ülkelerde farklı kaynaklar ve 1993 yılında kurulmuş olan ve 32 ülkede 1 milyardan fazla insanı etkileyen Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi için Uluslararası Kurumlar İletişim Ağı (INAHTA), 62 üye ülkeden 2500 bireysel, 82 organizasyonel üyesi bulunan Health Technology Assessment International (HTAi), STD konusunda Avrupa iletişim ağının sürdürülebilirliğini amaç edinmiş olan European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ve DSÖ İşbirliği Merkezi gibi alana özgü çalışmalar yürüten farklı organizasyonlar tarafından yapılmış “Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi” tanımlarına rastlamak mümkündür. Ayrıca ülkeden ülkeye görülebilen farklı tanımlar ile birlikte STD’nin kullanım amacı da değişmektedir (World Health Organization, 2015, s. 7; Integlia ve Mazzoni, 2017, s. 11; Garrido, Kristensen, Nielsen ve Busse, 2008, s. 32). Ancak genel olarak STD’yi aşağıdaki şekillerde tanımlamak mümkündür;

*“STD, bir sağlık teknolojisinin kullanımıyla ilgili tıbbi, sosyal, ekonomik ve etik konular hakkındaki bilgileri sistematik, şeffaf, tarafsız, güçlü yöntemler ışığında özetleyen çok disiplinli bir süreçtir. Amacı, hasta odaklı ve en iyi değeri elde etmeyi amaçlayan güvenli, etkili sağlık politikalarının formülasyonunu ifade etmektedir. Politika hedeflerine rağmen, STD her zaman araştırmalara ve bilimsel yönetime sıkı sıkıya bağlı olmalıdır”* (Kristensen, 2006, s. 36).

*“STD, sağlık ve hastalıklarla ilgili olarak teknoloji kullanımıyla bağlantılı problemler hakkında mevcut ilgili bilgilerin araştırmaya dayalı, kullanıma yönelik bir değerlendirmesidir. STD araştırmaya dayanan yöntemleri, aynı zamanda karar vermeyi hedeflemesi açısından planlama, yürütme ve yönetim ile ilgilidir”* (Sigmund, Kristensen ve Bonnevie, 2008, s. 15).

*“STD, bir sağlık teknolojisinin yaşam döngüsünün farklı noktalarında değerini belirlemek için açık yöntemler kullanan multidisipliner bir süreçtir. Amaç, eşitlikçi, verimli ve yüksek kaliteli bir sağlık sistemini teşvik etmek için karar verme sürecini bilgilendirmektir”* (INAHTA, 2020).

Tüm tanımlarda ortak olan, STD'nin sistematik ve şeffaf bir yaklaşım kullanarak teknolojilerin veya müdahalelerin özelliklerini, etkilerini ve doğrudan ve dolaylı sonuçlarını (tıbbi, sosyal, ekonomik ve etik konular gibi) değerlendirmesidir. Sağlık teknolojisi veya müdahalesi, sağlığı geliştirmeye yönelik ilaçları, cihazları, prosedürleri ve organizasyonel sistemleri; hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmeyi; ve uzun dönem bakım ya da rehabilitasyon süreçlerini kapsar (Al-Aqeel, 2018, s. 393). Bu kapsamda STD'nin öncelikli hedef grupları ulusal ve bölgesel düzeyde politika yapıcılar, mümkün olduğunca multidisipliner seviyede hastane ve bölgesel planlayıcılar, hastane ve departman seviyesinde yöneticiler, organizasyon ve şirketler, birinci, ikinci ve üçüncü basamakta görevli klinisyenler ve genel kamudur (Sigmund, Kristensen ve Bonnevie, 2008, s. 21).

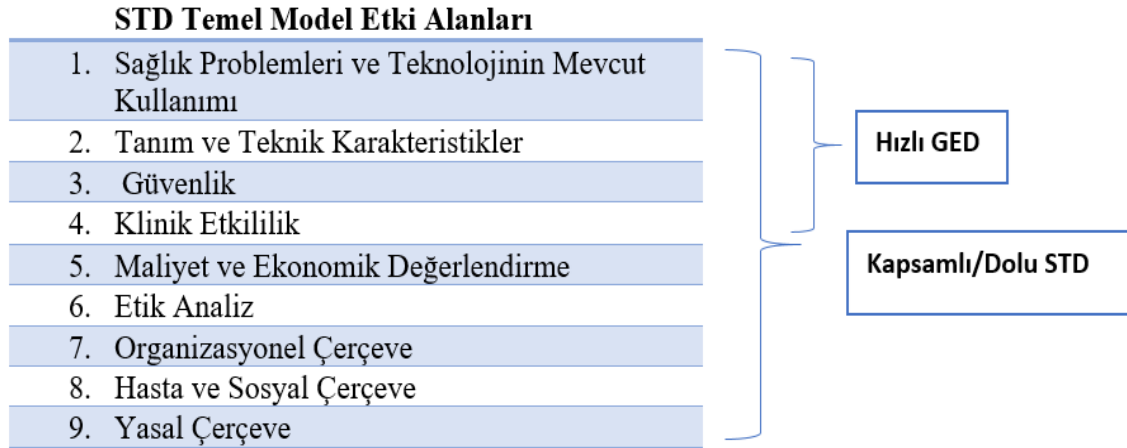
Diğer yandan STD'nin doğasını daha iyi anlamak için, “sağlık teknolojisi” nin ne olduğunu ve politika kararlarını belirlemek için değerlendirme raporlarının kullanılabileceği farklı yolları açıklığa kavuşturmakta fayda vardır. Sağlık teknolojisi, genel olarak toplum sağlığını ve hasta bakımını geliştirebilecek uygulamalara sahip teknoloji ya da süreçlerdir. Bir sağlık teknolojisi, fiziksel yapısı (ilaçlar, biyolojik maddeler, cihazlar, tıbbi prosedürler, halk sağlığı programları), amacı (önleme, tarama, teşhis, tedavi) ve nüfuz etme aşamasına (deneysel, sabit, eski) göre tanımlanabilir (Integlia ve Mazzoni, 2017, s. 14). Ayrıca tek bir sağlık teknolojisi, ilaçların, cihazların veya diğer ana kategorilerin

özelliklerini birleştiren teknolojileri kapsayacak şekilde birden fazla kategorinin içerisinde yer alabilir. Bununla birlikte DSÖ tarafından STD içerisinde farklı teknolojilere yönelik dikkate alınan boyutlar aşağıdaki Tablo 2'de sınıflandırılmıştır (World Health Organization, 2015, s. 15).

**Tablo 2. STD kapsamında Farklı Sağlık Teknolojileri ve Boyutları**

<b>Sağlık Teknoloji Türleri</b>	<b>Boyutlar</b>
İlaçlar	Güvenlik
Aşılar	Klinik Etkililik
Medikal Cihazlar	Ekonomik Değerlendirme
Cerrahi Müdahaleler	Bütçe Etki Analizi
Hizmet Sunum Modelleri	Organizasyonel Etki
Halk Sağlığı Uygulamaları	Eşitlik Konuları
Klinik Müdahaleler	Etik Konular
	Fizibilite Değerlendirmeleri
	Sağlık Hizmet Sunucularına Erişilebilirlik
	Hastalara Erişilebilirlik

Sonuç olarak tüm bu tanımlamalar ve bilgiler ışığında sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesine yönelik farklı modeller geliştirilmiştir ve günümüzde halen farklı modeller üzerinden STD çalışmaları devam etmektedir. Temel STD modellerinin etki alanları incelendiğinde (Şekil 3) göreceli etki değerlendirmelerini (GED) içeren alanlardan sonra, kapsamlı sağlık teknolojileri değerlendirme modellerine maliyet ve ekonomik değerlendirme öncelikli olmak üzere diğer etki alanlarının eklenmesi ile geçiş yapılmıştır (Integlia & Mazzoni, 2017, s. 26).



### Şekil 3. Hızlı GED ve Kapsamlı STD arasındaki Fark

Bu çerçevede STD içerisinde gömülü olarak yer alan ekonomik değerlendirme, farklı tedavi faydalarını ve bunlarının maliyetlerini karşılaştırmak amacıyla kullanılan bir araç olarak önem kazanmaya başlamıştır (Kobelt, 2013, s. 33). Ekonomik değerlendirmenin amacı “karar vermek”dir, bu nedenle herhangi bir ekonomik değerlendirmenin anahtar girdileri, alternatif eylem yollarının etkilerine dair kanıtlardır. Ekonomik değerlendirmeyi önemli kılan noktalar ise insan kaynakları, zaman, ekipman, bilgi, alt yapı gibi önemli kaynakların sınırlı oluşu ya da kıtlığıdır. Bu nedenle doğru yöntemler kullanılarak doğru seçimlerin yapılması oldukça önemlidir. Bunun için aşağıdaki 4 maddenin dikkatlice değerlendirilmesi önerilmektedir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 2-4).

- 1) İlgili alternatiflerin tanımlanması: Sistemik analiz olmaksızın ilgili tüm alternatiflerin tanımlanması oldukça zordur.
- 2) Perspektif ya da bakış açısının belirlenmesi: Ekonomik değerlendirme analizlerinde kullanılacak olan perspektifin belirlenmesi gerekmektedir. Bu bakış açısı ya da perspektif kaybedilen iş gücünden kaynaklı maliyetleri de içeren sosyal perspektif olabileceği gibi, sadece sağlık hizmetleri maliyetlerini ödeyenler açısından da bir bakış açısı geliştirilebilir.

3) Miktar ölçüm girişimleri olmaksızın sadece infomal büyüklük sıralamalarına ilişkin değerlendirmeler yanıltıcı olabilir: Burada önemli olan çıktılar ve girdiler ölçülmesi ve karşılaştırılmasıdır. Aksi takdirde sadece herhangi bir programa ayrılan bütçenin büyüklüğü ile ilgili varılan yargılar yanıltıcı olacaktır. Ayrıca bu noktada belirli bir ürünü elde etmek için feragat edilmiş alternatif seçeneklerin değeri olan fırsat maliyetinin de tahmin edilmesi ve karşılaştırılması önemlidir.

4) Sistematik yaklaşımlar, karar vermede açıklığı ve hesap verebilirliği artırır: Ekonomik değerlendirmeler bilimsel ve sosyal değer yargılarını açık hale getirerek, başkaları adına yapılan sosyal seçimler için uygun hesap verebilirlik fırsatı sunar.

Sonuç olarak ekonomik değerlendirme yöntemleri ile maliyet ve sonuç (etki) olmak üzere iki parametre ölçülmektedir (Goodacre ve McCabe, 2002, s. 198). Ancak farklı ekonomik değerlendirme yöntemleri kullanılarak ölçülen maliyet ve sonuçların özellikleri de farklılık göstermektedir (Tablo 3). Bununla birlikte, çeşitli teknikler arasındaki temel farklılıkların, ölçüm özellikleriyle değil, uygulanan yaklaşım içerisinde belirtilen değer yargıları ve bunların belirli kaynak tahsisi problemlerini ele almadaki uygunluğu ile ilgili olduğuna dikkat etmek önemlidir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 10).

**Tablo 3. Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri**

Çalışmanın türü	Her iki alternatif için maliyetlerin değerlendirme/ölçümü	Sonuçların tanımlanması	Sonuçların değerlendirme/ölçümü
Maliyet analizi	Para birimi	Yok	Yok
Maliyet etkililik analizi	Para birimi	Her iki alternatif için de ortak olan, ancak farklı derecelerde elde edilen faydanın tek etkisi	Doğal birim( kazanılan yaşam yılı, sakatlıkla geçen zaman, kan basıncında azalma değeri, vb.)
Maliyet fayda analizi	Para birimi	Tekil ya da çoğul etki, her iki alternatif için de ortak olması gerekli değil	Sağlıkla geçen yıllar (tipik olarak kaliteye ayarlanmış yaşam yılı olarak ölçülür)
Maliyet yarar analizi	Para birimi	Tekil ya da çoğul etki, her iki alternatif için de ortak olması gerekli değil	Para birimi

Bu iki parametre değerlendirilirken temel amaç hangi seçeneğin “daha iyi” olduğunu söylemek değildir. Buradaki amaç herhangi iki alternatif arasında karar vericilere bilgi sunarken hangi alternatifin daha ucuz ya da etkili olduğunu göstermektir. Ancak burada kıyaslanan alternatiflerden biri daha ucuz ve daha etkili olma özelliğini her zaman göstermeyecektir. Bu durumda ekonomik değerlendirmenin sonucu ölçülen iki parametre arasında hangi tedavi seçeneğinin nihai karar olarak “daha iyi” olduğunu söylemeyecektir. En ucuz olan seçenek aynı zamanda en etkili seçenek ise, açıkça karar vericiler tarafından en doğru ve maliyetli seçenek olacaktır. En ucuz seçenek en etkili seçenek değilse hangi tedavi seçeneğinin seçileceği bu durumda net olmayacaktır.



## 2.1. EKONOMİK DEĞERLENDİRMENİN ÇERÇEVESİ

Sağlık müdahalesinin ekonomik değerlendirmesi yapılmadan önce, araştırmacının veya değerlendirmeyi yapacak kişinin, değerlendirme çerçevesini ve tasarımını sunması gerekir. Ayrıca raporlamada tüm yönlerin net şekilde tanımlanması ve tüm seçeneklerin gerekçelendirilmesi gerektiğine dikkat etmek önemlidir. Bu kapsamda;

*Amaç ve Kullanıcı;* Ekonomik bir değerlendirmenin ilk adımı, değerlendirmenin hangi karar verme problemini çözeceğini açıkça belirtmektir ya da başka bir deyişle: hedefi tanımlamaktır. Amaç, değerlendirmenin gelecekteki kullanıcılarının karar verme problemiyle bağlantılı olmalıdır. Bu nedenle, değerlendirmenin kullanıcılarını da tanımlamak önemlidir.

*Perspektif;* Ekonomik bir değerlendirme yapılırken referans vakayı takip etmek zorunludur. Bu, ekonomik değerlendirmenin toplumsal perspektiften yürütüldüğü ve rapor edildiği anlamına gelir. Maliyetleri kimin karşıladığına veya faydaların kime gittiğine bakılmaksızın, ilgili tüm toplumsal maliyetler ve faydalar bu nedenle değerlendirme ve raporlamada dikkate alınmalıdır.

*PICOT veya Araştırma Sorusu;* Değerlendirmenin amacı, kullanıcısı ve perspektifi açıkça tanımlandıktan sonra, bir sonraki adım, bu özel ekonomik değerlendirme için araştırma sorusunu formüle etmektir. Değerlendirme, Kanıta Dayalı Tıp Merkezi tarafından açıklanan PICOT kriterlerine uygun olarak formüle edilen araştırma sorusu temelinde gerçekleştirilir. Bu kriterler aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Zorginstituut Nederland, 2016, s. 15).

🚦 Population = Hasta = Hasta veya hedef nüfus; Araştırma kapsamında ekonomik değerlendirmenin yapılacağı hasta ya da sağlıklı nüfusu ifade etmektedir.

🚦 Intervention = Müdahale = Değerlendirilecek müdahale; Araştırma kapsamında ekonomik değerlendirme analizine konu olan müdahale grubunu

tanımlamak için kullanılır. Örneğin standart bir tedavi ile yeni geliştirilmiş biyolojik bir ajanın karşılaştırıldığı durumda, müdahale olarak tanımlanan biyolojik ajan'dır.

✚ Control = Kontrol; Ekonomik değerlendirme analizlerinde kontrol genellikle standart ya da rutin tedavi olarak tanımlanmaktadır. Örneğin herhangi bir cerrahi hastalığın tedavisinde kullanılan rutin operasyon "kontrol" olarak tanımlanırken, "müdahale" kullanılan standart yöntemle karşı yeni geliştirilmiş yöntem olarak tanımlanmaktadır.

✚ Outcome = Sonuç = İlgili Sonuçlar / Sonuç ölçütleri; Ekonomik değerlendirme analizlerinde genellikle morbidite, mortalite ya da yaşam kalitesi gibi ölçütler sonuç ölçütleri olarak tanımlanmaktadır. Diğer yandan ekonomik değerlendirmeye konu olan ve uygulanan tedavinin/müdahalenin maliyetleri de sonuç ölçütü olarak tanımlanmaktadır. Bunlar dışında hasta popülasyonuna uygulanan tedavi/müdahalenin amacına göre spesifik bir sonuç ölçütü belirlenmesi de mümkündür. Ancak burada önemli olan çalışmanın başında sonuç ölçütlerinin ne olacağını belirlemesi, hangilerinin daha uygun olacağına karar verilmesi, seçimi ve sonrasında sonuç ölçütlerini elde etmek için uygun ölçüm araçlarına karar verilmesidir.

✚ Time Horizon = Zaman Ufku; Etkilerin ve maliyetlerin ölçülmesi gereken ilgili zaman aralığı olarak tanımlanabilir. Ekonomik değerlendirme analizlerinde farklı zaman aralıkları kullanılabilir. Ancak burada önemli olan değerlendirmeye konu olan tedavi/müdahalenin klinik özelliğidir.

## 2.2. EKONOMİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Bu bölümde sıklıkla kullanılan ekonomik değerlendirme yöntemleri başlıklar halinde açıklanmıştır.

### 2.2.1. Maliyet Minimizasyon Analizi (Cost Minimization Analysis)

Söz konusu iki veya daha fazla alternatif verilen sonucu aynı ölçüde elde ederse, maliyet minimizasyon analizi (MMA) yapılabilir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 5). Maliyet minimizasyonu analizi, dört tür farmakoekonomi analizinin en basitidir çünkü odak, farmakoekonomik denklem maliyetlerinin sol tarafının ölçülmesidir ve denklemin sağ tarafının (sonuçların) aynı olduğu varsayılır (veya aynı bulunur). Bu nedenle bu yöntemin kullanımı sınırlıdır, çünkü herhangi bir müdahalenin alternatifleri yalnızca aynı sonuçlarla karşılaştırılabilir (Rascati, 2014, s. 36-37).

Maliyet minimizasyon analizi, emin olduğumuzu, en azından etkililik durumunun söz konusu olduğunu varsayan özel bir analiz türüdür. MMA kapsamında yapılan analizlerde, etkililikte bir fark olmadığı varsayılır ve yalnızca her müdahaleyle ilişkili maliyetler dikkate alınır. Ancak bu yöntemin yapısal varsayımı savunulamamakla birlikte, aynı zamanda bu varsayımı benimsemenin, etkinin büyüklüğü ile maliyet arasındaki korelasyonu göz ardı ettiği için yanlış sonuçlar ürettiği de gösterilmiştir. MMA'nın altında yatan varsayımın yardımcı olmadığı düşünüldüğünden, bu tür bir analiz büyük ölçüde günümüzde çok fazla uygulanmamaktadır (Dakin, 2013, s. 22-23).

Ancak Drummond ve arkadaşları (1987), araştırma kolları arasında "göreceli etkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark" olmadığı durumlarda maliyet minimizasyon analizinin uygun olacağını ifade etmiş ve bu gibi durumlarda sadece müdahalelerin doğrudan maliyetinin dikkate alınarak analizin gerçekleştirilmesini önermiştir. Bu yaklaşım, tip I hata seviyesinin önceden

belirlendiği istatistiksel olarak etkilerin farklı olduğu hipotezinin test edildiği bir sıralı hipotez testini etkin bir şekilde kurar ve ardından:

(i) Etkiler farklı olarak test ediliyorsa, maliyet etkililik, maliyet yarar ve maliyet fayda analizinin;

(ii) Etkiler farklı olarak test edilmezse, maliyet minimizasyon analizinin dikkate alınması gerektiğini savunur (Drummond, Stoddart ve Torrance, 1987).

Maliyet minimizasyonun nasıl kullanıldığını bir örnek üzerinden açıklamak gerekirse; Örneğin, bakteriyel endokarditi (kalp enfeksiyonu) olan hastaların genellikle intravenöz antibiyotiklerle uzun süreli tedavi alması gerekmektedir. Geleneksel olarak, endokarditli hastalar tedavi alırken hastane yatışı yapılmaktadır. Ancak günümüzde antibiyotikler bazen evde uygulanmakta ve antibiyotik tedavisinin evde gerçekleştirilmesi, tedaviyle ilgili maliyetleri potansiyel olarak azaltmaktadır. Her iki tedavi seçeneği de eşit derecede etkili olduğu için, her bir tedaviyi değerlendirirken burada yapılması gereken, tedaviyi hastane yerine evde uygulamanın toplam maliyetini hesaplamaktır. Bu durumda, en az maliyetli tedaviyi belirlemek için bir maliyet minimizasyon analizi kullanılabilir. Maliyet minimizasyon analizini yürütmek, tam maliyet-etkililik analizinden daha kolay olduğundan, iki veya daha fazla eşit etkililiğe sahip müdahaleler karşılaştırılırken maliyet minimizasyon yöntemini kullanmak avantaj sağlayacaktır (Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 48).

$$\text{Maliyet (TL)} = \text{Maliyet (TL)} \quad (\text{Kamae, 2019, s. 72})$$

### **2.2.2. Maliyet Yarar Analizi (Cost Benefit Analysis)**

Maliyet yarar analizinin (MYA) temeli, sosyal refahın var olduğu, bunun ifade edilebileceği ve ek kaynakların daha büyük sosyal yararın olduğu üretim yönlerine aktarılması ile maksimize edilebileceği fikrine dayanır. MYA karar kuralı, sağlık müdahalelerinin yalnızca müdahalenin sağlanmasının ek faydalarının parasal değerinin, bunu yapmak için gereken ek maliyetleri aşması

durumunda sağlanması ilkesine dayanır. Bu durumda ilgili müdahaleler seçilerek, toplumdaki herkesin daha iyi durumda olması sağlanacak şekilde finanse edilmelerinin mümkün olacağı vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemde, bir müdahaleyi diğerinden ayırmanın mümkün olduğu, aralarında seçim yapma olasılığının olduğu, her müdahalenin sonuçlarını tahmin etmenin, bu sonuçları parasal olarak değerlendirmenin ve maliyetinin tahmin edilmesinin mümkün olduğu varsayılmaktadır (Muennig & Bounthavong, 2016, s. 56).

Sağlık hizmetlerinde kullanılan ekonomik değerlendirme yöntemlerinin birbirlerinden farkı; programların istenen sonuçlarının değerlendirilmesinden, bu değerlendirmenin farklı yöntemlerinin sonuçlarından ve genellikle analiz kapsamından kaynaklanmaktadır. Bu kapsamda MYA tüm maliyetler ve tüm yararlar parasal olarak değerlendirildiğinden MYA, bir programın "yararını" değerlendirmek için kullanılmakta ve farklı türlerdeki programların karşılaştırılmasına bu sayede olanak sağlamaktadır (Office of Technology Assessment, 1980, s. 4). Bu nedenle MYA ile belirli bir hedefin değerli/faydalı olup olmadığı ve bu hedefe ulaşmak için toplumun kaynaklarının ne kadar fazlasının veya ne kadar azının tahsis edilmesi gerektiği konusunda bilgi elde edilebilir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 3).

Sağlık sektöründe MYA için iki ana yaklaşım vardır. Birinci yaklaşım açıklanan tercih yaklaşımıdır ve burada bireylerin sağlık ve refah arasında yaptıkları fiili seçim araştırılmaktadır (örneğin, daha riskli bir iş için maaş tazminatı gibi). İkinci yaklaşım ise, koşullu değerlendirme yaklaşımı olarak adlandırılmaktadır. Koşullu değerlendirme metodunda, farklı programlar için katılımcıların varsayımsal olarak ne kadar ödemeye hazır oldukları sorgulanmaktadır (ödeme istekliliği, WTP) (Boos, 2009, s. 341). Olsen ve Smith'e göre, sağlık hizmetlerinde WTP yönteminin kullanılmasının üç teorik avantajı mevcuttur. Bunlardan birincisi (1) WTP teorik olarak refah ekonomisinde kurgulanmıştır (2) WTP faydanın daha kapsamlı bir değerlemesini sağlar ki bu fayda QALY'nin sağladığından daha fazladır (3) MYA tahsis verimliliğinin gelişmesine olanak sağlar. WTP yönteminin metodolojik ve teoriksel avantajlarına rağmen bu faydalar halk sağlığı politikalarında olması gerektiği kadar etkin şekilde kullanılamamaktadır

(Olsen ve Smith, 2001, s: 41). MYA aşağıda yer alan şekilde formüle edilmektedir.

Maliyet Yarar Analizi (MYA)= Net Yarar =Yarar- Maliyet (Kamae, 2019, s.72)

Maliyet yarar çalışmalarında kullanılan bir diğer yaklaşım ise beşeri sermaye yaklaşımıdır. Ekonomik değerlendirmeye yönelik beşeri sermaye yaklaşımı ilk kez 1676'da Sir William Petty tarafından ortaya atılan ve İngiltere'de tıbbi hizmetlerin daha iyi şekilde sunulması ile 200.000 hayatın kurtarılacağını hesapladığı ve bu sayede mevcut fonların daha iyi şekilde kullanılacağını iddia etmek için her kurtarılacak hayata parasal bir değer atadığı çalışmasından temellerini almaktadır. Aşağıda bu bölümde bahsedilen yaklaşımlar kısaca açıklanacaktır.

#### 2.2.2.1. Beşeri Sermaye Yaklaşımı (Human Capital Approach)

Beşeri sermaye yaklaşımında, gelecekteki üretim potansiyeline göre ölçülen bireyin yaşamının toplumsal değeri, genellikle beklenen iş gücü kazançlarının bugünkü iskonto edilmiş değerinden hesaplandığı varsayılır (Boos, 2009, s. 340). Dolayısıyla, bu yöntem, piyasa ücret oranlarını kullanarak sağlıklı geçen zamanı parasal olarak ağırlıklandırır ve programın değeri, gelecekteki kazançların bugünkü değeri açısından incelenmektedir. Beşeri sermaye kavramının iki kullanımı mevcuttur ve bu kullanımları birbirinden;

- 1) Sağlığın geliştirilmesinin tüm yönlerini değerlendirmenin tek temeli olarak,
- 2) Yalnızca verimlilik değişikliklerini değerlendirme anlamında kazanç verilerini kullanarak sağlık hizmet müdahalelerinin faydalarının bir kısmını değerlendirme yöntemi şeklinde ayrılmaktadır (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 183).

Beşeri sermaye yaklaşımının en çok eleştirilen yönü üretken olmayan bireylerin (yaşlı, çocuk ya da engelli gibi) yaşamının değerini göz ardı etmesidir (Tatar ve Wertheimer, 2010, s.64).

#### 2.2.2.2. Ödeme Gönüllülüğü Yaklaşımı (Willingness to Pay)

Ödeme gönüllülüğü yaklaşımında, bireyin iyileşme için ne kadar ödemeye istekli olduğuna bağlı olarak sağlıkta olacak bu iyileşmeye bir değer verilir (Higgins & Harris, 2012, s. 13). Sağlık ekonomisinde MYA çalışmalarında şimdiye kadar üç senaryoda koşullu değerlendirme (CV) çalışmaları kullanılmıştır: (1) önlemeye değer verme, (2) tedavi ve hizmetlere değer verme ve (3) sağlık durumlarına değer verme (Boos, 2009, s. 342). Burada akılda tutulması gereken en önemli husus, WTP'nin bir ölçüm tekniği olduğu ve ekonomik değerlendirme için yararlılığını belirleyen bu tekniğin nasıl ve neden uygulandığıdır. Sağlık hizmetlerinde WTP çalışmalarının yeniden gözden geçirilmesi, hangi soruların, kime ve nasıl sorulduğuna ilişkin büyük farklılıklar ortaya koymuştur. Bu nedenle, WTP'nin nasıl ölçülmesi gerektiği ve bu tür ölçümlerin değerlendirmeye nasıl dâhil edilebileceği konusunda anlaşmazlıklar ortaya çıkabilmektedir (Baltussen ve diğerleri, 2003, s. 18).

Bununla birlikte, bu yöntemde bireyin görüşme sırasındaki tepkisinin gerçek hayattaki eylemlerini yansıtmayabileceğine dair endişeler de bulunmaktadır. Bu nedenle, belirli bir sonuca uygulanan değerler gerçekçi bir klinik ortamda doğru olmayabileceği ve bu tarz çalışmalarda hastaların çoğu için hayal edilmesi zor olabilecek tamamen varsayımsal bir senaryo üzerinden bir değer verme/değerlendirme durumu söz konusu olduğu vurgulanmaktadır.

Bu noktada maliyet yarar analizleri güçlü varsayımlar gerektirmektedir. En önemli varsayım ise WTP'nin doğası gereği bireylerin yaptıkları tercihlerin tüm olası sonuçları hakkında mükemmel bir bilgiye sahip olduklarıdır (Baltussen, ve diğerleri, 2003, s. 18). WTP'nin anlamlı olması için gerekli bu varsayımların sağlıkta geçerli olamayacağı gerekçesiyle maliyet değer analizleri diğer

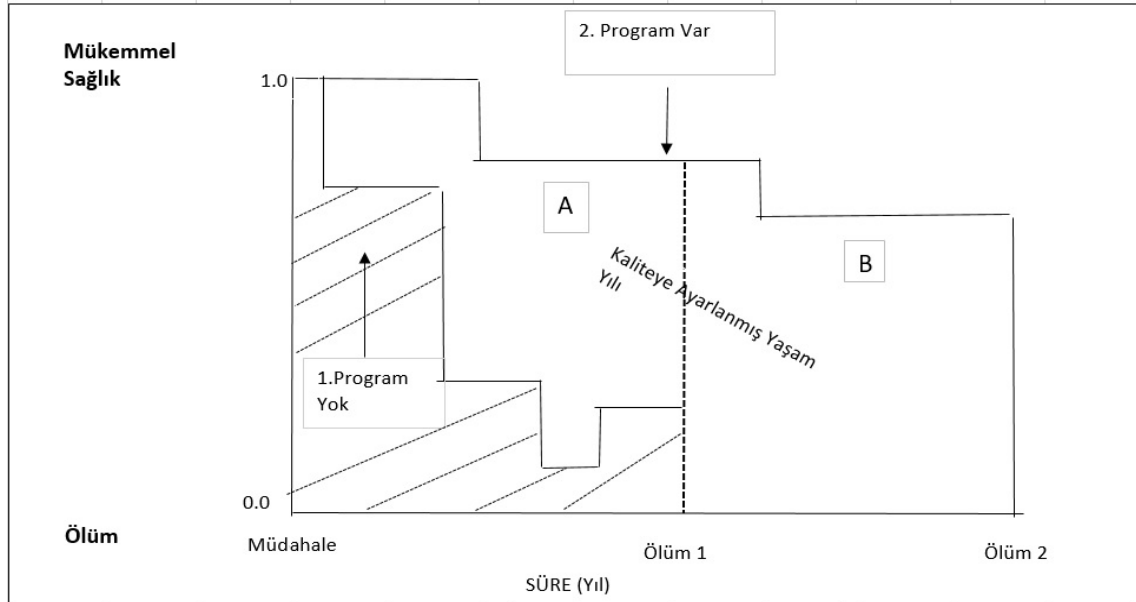
ekonomik yöntemlere göre daha az kullanılmaktadır. Bununla birlikte sağlık sektöründe koşullu değerlendirme yönteminin kullanımına yönelik ilgi son dönemde oldukça artmıştır (Higgins & Harris, 2012, s. 13; Boos, 2009, s. 342).

### 2.2.3. Maliyet Fayda Analizi (Cost Utility Analysis)

Ekonomik değerlendirme literatüründeki diğer bir terim maliyet fayda analizidir (MFA). MFA'da, parasal açıdan maliyetler, bir programın parasal olmayan faydalarıyla ilgilidir. Maliyet fayda analizi, esasen maliyet etkililiğinin bir çeşididir ve genellikle bu şekilde atıfta bulunulur. Tek fark, sonuçlar için genel bir sağlık kazanımı ölçütü kullanılmasıdır. MFA, kalp hastalığı ve kanser tedavileri gibi sağlık hizmetinin farklı alanlarındaki programlarının karşılaştırılmasında ve programları benimsemenin fırsat maliyetini (bütçeye göre) değerlendirmeye olanak sağlaması konusunda potansiyel sunmaktadır (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 8).

Sağlık durumları için tercih tahmini, bir taraftan belirli bir dizi tedavi sonucuna sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ayarlamalarına izin verirken, diğer taraftan farklı programlarda maliyetlerin ve sonuçların karşılaştırılması için genel bir sonuç ölçütü sağlaması açısından yararlı bir teknik olarak görülmektedir. Temel olarak maliyet fayda analizinde, farklı tıbbi programlar tarafından karşılaştırılabilir bir yaşam kalitesi artışı elde etmek için ödenmesi gereken farklı miktarlardaki parasal değerler elde edilmektedir. Kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılları (QALY) çoğunlukla MFA'da, her bir vaka için, sonuçta ortaya çıkan sağlık durumu seviyesinin tercih ağırlığı (0-1 ölçeğinde-Mükemmel sağlığın faydası 1, ölümün faydası ise 0 olarak derecelendirilmiştir) tarafından sağlık çıktısı yoluyla etkilenen sürenin uzunluğu ayarlanarak ulaşılır (Şekil 4). Sağlıklı yıl eşdeğeri (HYE), engelliliğe bağlı yaşam yılı (DALY), kurtarılan genç yaşam eşdeğeri gibi diğer jenerik çıktı ölçümleri QALY'ye alternatif olarak önerilmektedir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 8).





**Şekil 4. Müdahaleden Kazanılan QALY**

Örneğin bir bireyin sağlık durumunun fayda değerinin 0,5 olduğunu ve şu anki yaşam beklentisinin sabit bir sağlık durumunda 4 yıl olduğunu (yani sağlık durumu 4 yıl içinde ölümden önce kötüleşmiyor veya iyileşmiyor) varsayalım. Bu birey için QALY'yi şu şekilde hesaplamak mümkündür.

$$QALY = 4 \times 0,5 = 2$$

Bununla birlikte, yine aynı bireyin sağlık durumunu iyileştirecek, 0,9'luk bir fayda değeri ve 8 yıllık yaşam beklentisi (yine sabit bir sağlık durumunda) verecek şekilde bir ameliyat geçirdiğini varsayalım. Bu durumda QALY'leri =  $8 \times 0,9 = 7,2$  olacaktır. Böylece işlemten QALY kazancı =  $7,2 - 2 = 5,2$  QALY olarak hesaplanacaktır. Sonuç olarak şu şekilde formüle etmek uygun olacaktır.

$$\text{Maliyet Fayda Analizi (MFA)} = \text{Maliyet} / \text{QALY} \quad (\text{Kamae, 2019, s. 72})$$

Maliyet fayda ve maliyet etkililik analizleri arasındaki temel fark analiz sonuçlarının nasıl ölçüldüğü ile ilgilidir. MFA içinde etki "sağlıklı yıllar" olarak ölçülür. Sağlıklı yıllar, kazanılan yaşam yıllarını bu yaşam yıllarının kalitesine ilişkin bazı yargılarla birleştiren çok boyutlu, faydaya dayalı bir ölçüt ile temsil

edilmektedir. Bu nedenle, QALY gibi faydaya dayalı ölçütler MFA için referans standart olarak atanırken, MEA analizlerde QALY ya da DALY gibi subjektif parametreler ile ölçümün yanı sıra kan basıncında bir mmHg'lik sağlanan düşme gibi objektif parametreler de kullanılmaktadır (Zorginstituut Nederland, 2016, s: 56).

#### **2.2.4. Maliyet Etkililik Analizi (Cost Effectiveness Analysis)**

Maliyet etkililik analizinin teorik çerçevesi, von Neumann-Morgenstern tarafından ortaya atılan fayda maksimizasyonu teorisine dayanmaktadır (Garber & Phelps, 1997; von Neumann & Morgenstern, 1953). Buradaki fikir "rasyonel" bir kişinin sahip olduğu parayla olabildiğince çok mutluluk (bazen fayda olarak adlandırılır) satın almasıdır. Satın alma sonucu elde edilen artan fayda, artan maliyetle dengelenmelidir. Bu aynı zamanda refah teorisinin arkasında yatan ana fikirdir.

Refah üzerine iki düşünce okulu bulunmaktadır. Bunlardan birincisi "refahçılık" , diğeri ise "ekstra refahçılıktır". Refahçı düşünce okulu altında, değerler paraya dönüştürülür ve böyle bir durumda yapılacak analizde maliyet değer analizinin kullanılması daha mantıklıdır. Çünkü son kullanıcının ihtiyacı olan maliyet tasarrufu olup olmadığına bağlı olarak müdahalenin yapılıp yapılmamasına karar vermeye yardımcı olacak sonuçların sunulmasıdır. Diğer yandan, ekstra refahçılar sağlık değerini sağlık (veya QALY'ler) açısından ölçer. Dolayısıyla, refahçılar fayda konusunda endişelenirken, ekstra refahçılar yalnızca sağlık konusunda endişelenmektedirler. Bu çerçevede yapılacak olan maliyet etkililiği analizi ile ekonomik faydalardan QALY'leri kolayca ayırıp ölçerek, tüketicinin mükemmel yatırımlar yaptığı takdirde herhangi bir bütçe altında kaç QALY'den tasarruf edilebileceğini anlamasına yardımcı olacaktır. Diğer yandan maliyet etkililik analizleri kişinin bir dizi müdahaleyi sıralamasına ve ardından yatırım yapmayı göze alamayacağı bir bütçe çizgisi ile müdahaleleri ayırım yapmasına izin verme avantajına da sahiptir (Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 33).

Maliyet etkililik analizinde kullanılan sosyal karar verme yaklaşımı, ekonomik değerlendirmenin amacının karar vericinin maksimize etmek istediği şeyi maksimize etmek olduğu öncülüne dayanmaktadır. Bu nedenle sadece karar vericinin ilgili bulunduğu ya da ilgilendiği maliyet ve faydaların analize dâhil edilmesi gerekmektedir. Bu noktada karar verici toplum, kamu sektörü, sağlık sektörü, hasta ve bakıcısı veya ailesi olabilir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 3).

Maliyet etkililik analizi (MEA), aynı zamanda doğal sonuç birimlerinin elde edilmesinde en verimli girdinin ne olduğu sorusuna cevap vermek için kullanılan özel bir çalışma tasarımıdır (Jefferson ve diğerleri, 2000, s.40). Bu kapsamda maliyetlerin parasal olarak ölçüldüğü ve doğal birimlerle (parasal olmayan) sonuçlandırıldığı ekonomik bir değerlendirme yöntemidir (örneğin kurtulan yaşam yılları, tespit edilen kanserler, kan basıncında azalma, kalp krizlerinden kaçınma) (Culyer, 2015, s.77). Elde edilen sonuçların geçerli olması için, analiz sonucunda elde edilen verinin tutarlı bir değere sahip olması gerekir; kısaca değer kişiye bağlı olmamalıdır (karşılaştırılabilir olmalıdır) ve sonuçtaki her değişikliğe eklenen değer yalnızca bu değişikliğin ne kadar büyük olduğuna bağlı olmalıdır (aralık özelliklerine sahip olmalıdır) (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 3). Aşağıda maliyet etkililik analizinin nasıl formülize edileceği gösterilmektedir.

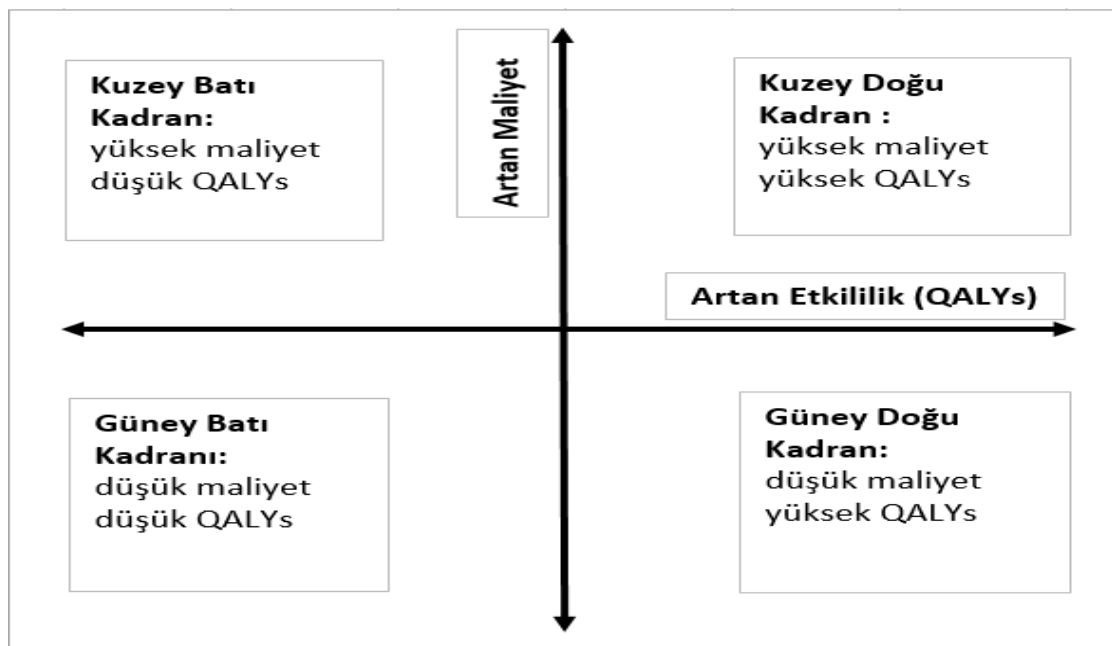
Maliyet Etkililik Analizi (MEA)= Maliyet / Kan şekeri, kan basıncı düzeyi ve yaşam yılı gibi tek birim (Kamae, 2019, s. 72)

Maliyet etkililik analizi hakkında bu genel bilgilerin ardından aşağıda alternatifler arasında maliyet etkililik çalışmaları yapılırken belirlenmesi öncelikli olan artan maliyet etkililik oranı ve maliyet etkililik eşliğinden sonrasında ise maliyet etkililik analizinin temel yapı taşlarından bahsedilecektir.

### 2.2.4.1. Maliyet Etkililik Düzlemi ve Artan Maliyet Etkililik Oranı (ICER/İMEÖ)

Bu grafik yaklaşım ilk olarak Anderson ve arkadaşları tarafından (1986) geliştirilmiş, ancak Black 1990 yılında yeniden bir düzenleme yaparak bu yaklaşımı daha rafine bir halde özetlemiştir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 12). Maliyet etkililik düzlemi, ICER için tüm olası değerleri çizebileceğimiz iki boyutlu bir alandır. Artımlı maliyetler dikey eksende ölçülür ve artan sonuçlar, normalde QALY'ler, yatay eksende ölçülür. Düzlem dört kadrandan oluşmaktadır ve bunlar geleneksel olarak Kuzey Doğu (sağ üst kadrant), Güney Doğu (sağ alt kadrant), Güney Batı (sol alt kadrant) ve Kuzey Batı (sol üst kadrant) pusula terminolojisi kullanılarak tartışılmaktadır.

Yapılan analiz sonrasında Kuzey Doğu çeyreğinde, pozitif artan maliyetleri ve pozitif artan QALY'leri olan tüm teknolojiler/müdahaleler için ICER değerleri bulunmaktadır. Analiz sonucunda adapte edilmesine karar verilen teknoloji/müdahale için ya sağlık hizmetleri bütçesinde bir artış ya da şu anda bütçeden finanse edilen diğer teknolojiler/müdahaleler ile yer değiştirmesi için gerekli uygulamanın yapılması gerekecektir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 72).



Şekil 5. Maliyet Etkililik Düzlemi

Güney Doğu çeyreğinde, pozitif artımlı QALY'lerle birlikte negatif artan maliyetleri olan tüm teknolojiler/müdahaleler için de ICER değerleri bulunmaktadır. Bu tür teknolojiler/müdahaleler "baskın" olarak tanımlanmaktadır. Güney Batı çeyreğinde, daha ucuz ve daha az etkili teknolojiler/müdahaleler için ise ICER değerleri gözlemlenmektedir. Bu teknolojilerin ya da müdahalenin iyi bir değeri temsil edip edemeyeceğini anlamak için, tasarrufların diğer faaliyetlere yeniden tahsis edilerek, bunların uygulanmasıyla kaybedilenden daha fazla sağlık üretip üretemeyeceğinin anlaşılması gerekmektedir. Son olarak, Kuzey Batı çeyreğinde, hem daha fazla paraya mal olan hem de daha az sağlık üreten teknoloji ya da müdahaleler için ICER'lar değerlendirildiğinde bu teknolojilerin "baskılanan" olduğu ifade edilmektedir. Baskılanmış olan teknolojilerin benimsenmesi, sistem tarafından üretilen sağlığı tartışmasız bir şekilde azaltacaktır (Edlin, McCabe, Hulme, Hall, & Wright, 2015, s. 73).

Maliyet-etkililik analizinde, ekonomistler iki veya daha fazla tıbbi tedavi seçeneğinin maliyetini veya belirli bir sağlık hedefi için klinik stratejileri, bir alternatifin değerine göre kurtarılan yaşam yılları boyunca değeri olarak karşılaştırır. Çoğu durumda bu karşılaştırma, artan maliyet etkililik oranı (ICER) olarak hesaplanmaktadır (Santerre ve Neun, 2010, s. 79).

Anlamlı bir karşılaştırma için, bir hizmetin veya programın değerine yüklediği ilave maliyetlerin, ilave etki ve sağladığı ilave yarar ya da faydalar ile karşılaştırılması gerekmektedir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 54).

Bu nedenle, a ve b olmak üzere iki seçeneğimiz varsa, bunların maliyetleri ve etkileri hesapladıktan sonra maliyetlerdeki ve etkilerdeki farkın hesaplanması ve sonrasında ICER değerinin elde edilen bu sonuçlardan, maliyetteki farkın, etkilerdeki farka bölünmesiyle elde edilmesi mümkündür. Aşağıda ICER'in nasıl hesaplanacağına dair formül yer almaktadır (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 9):

$$\text{IMEO} = (\text{Maliyet}_a - \text{Maliyet}_b) / (\text{Etkililik}_a - \text{Etkililik}_b) = \frac{\Delta \text{ Maliyet}}{\Delta \text{ Etkililik}}$$

Konuyu kısa bir örnek ile anlatacak olur isek; yeni bir ilaç için 6,2 milyon JPY ve 0,72 kalite ayarlı yaşam yılı (QALY) ve standart ilaç için 5,4 milyon JPY ve 0,52 QALY olduğunu varsayalım. Yeni ilaç ve standart ilaç için 1 QALY başına ortalama maliyeti hesapladığımızda ilaçlar sırasıyla 8,61 (= 6,2 / 0,72) milyon JPY / QALY ve 10,38 (= 5,4 / 0,52) milyon JPY / QALY olarak hesaplanacaktır. Buna göre, yeni ilacın ortalama maliyeti standart ilaca göre daha düşüktür ve bu da yeni ilacın standart ilaca göre daha üstün olduğunu düşündürmektedir (Kamae, 2019, s. 13).

Bununla birlikte, yeni ilaç için katlanılan toplam maliyet standart ilaca göre daha yüksektir ve bu nedenle, yalnızca ortalama maliyetlere dayalı olarak bir teknolojiyi diğerine tercih etmek her zaman uygun olmamaktadır. Bu noktada kullanıcılar için anahtar bilgi bu tür kararları verirken, standarttan yeni bir ilaca geçişin, maliyet artışına değer bir etkililik artışı sağlayıp sağlamadığıdır ki bu konu, kamu politikasındaki bütçe kararları için de kritik bir noktadır (Kamae, 2019, s. 14).

#### 2.2.4.2. Maliyet Etkililik Eşiği

Alternatif müdahalelerin maliyetlerinin yanı sıra sağlık etkilerinde tahmin edilmesi, bu müdahalelerin kullanımları konusunda karar vermek açısından oldukça önemlidir. Ancak, böyle bir karar alma durumunda sadece uygun ICER'lerin bildirilmesi yeterli değildir. Neyin uygun maliyetli olup olmadığı hakkındaki karar verme, değerinin ve kanıtsal temelinin açık olup olmadığına bakılmaksızın, uygun bir eşik değere göre kıyaslama yolu ile yapılmaktadır (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 83,85).

Birkaç tür eşik vardır. Sağlıkla ilgili analizlerde, ödeme istekliliği eşiği tüketicinin kaynakları üzerindeki diğer rakip talepler göz önüne alındığında, bir sağlık bakımı tüketicisinin sağlık yardımı için ne kadar ödemeye hazır olabileceğinin bir tahminini temsil eder. Ayrıca kaynak tahsisini hesaba katan arz tarafı eşikleri

de vardır. Örneğin, Bir sigorta şirketi veya başka bir sağlayıcı mevcut bütçesinin bir kısmını yeni bir müdahaleye harcadığında ve bu nedenle eski müdahalelerin finansmanını azaltmak zorunda kaldığında vazgeçilen sağlık tahminleri. Ancak en yaygın olarak belirtilen maliyet etkililik eşikleri, bir ülkenin kişi başına düşen gayri safi yurtiçi hasılasına (GSYİH) ve Makroekonomi ve Sağlık Komisyonu'nun bir yıllık sağlıklı yaşamın ekonomik değerine karşılık gelen tahminine dayalı olanlardır (Bertram ve diğerleri, 2016, s. 925).

Eşik değerler ülkeler için ne olacağı ise farklılık göstermektedir. Bazı ülkelerde eşik değerler ülkeler tarafından belirlenirken özellikle de düşük ve orta gelirli ülkelerde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kişi başına düşen gayri safi yurtiçi hasılasının (GSYİH) bir ila üç katı önerisi kullanılmaktadır. Bu eşik değerler üstünde kalan diğer müdahaleler ise maliyet etkili değil olarak kabul edilmektedir (Evans, Lim, Adam, Edejer ve WHO CHOICE Millennium Development Goals Team, 2005, s. 1457; Edeka ve Stacey, 2020, s. 547). Örneğin Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) 7 yıldan fazla bir süredir 20.000 pound ile 30.000 pound arasında bir maliyet etkililik eşiği aralığı kullanmaktadır (McCabe, Claxton ve Culyer, 2008, s. 735).

Öte yandan, eşik değeri kendileri tarafından belirlenen ülkelerde eşik değer, o ülkenin belirlediği ödeme gönüllülüğüne göre farklılık göstermektedir. Gerçekte, bir maliyet etkililik eşiğinin ne olacağına karar vermek oldukça zordur. Bu zorluk sağlık bakımı harcamalarındaki değişiklikler ile sağlık çıktıları arasındaki ilişkiyi tahmin etmekteki zorlukla aynı sayılabilir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 86). Bir başka deyişle, maliyet etkililik eşiği için farklı yaklaşımlar kullanılsa da halen nasıl belirlenmesi gerektiğine dair önemli tartışmalar mevcuttur. Bu nedenle literatürde üç geniş yaklaşım önerilmiştir. Bunlardan birincisi önceki kararlardan çıkarılması, ikincisi optimal sağlık hizmeti bütçesini belirleyecek şekilde ayarlanması ve üçüncü olarak dışsal olarak belirlenen bir bütçeyi tüketecek şekilde ayarlanması yönündedir (McCabe, Claxton ve Culyer, 2008, s. 735).

## 2.3. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİNİN TEMEL UNSURLARI

Maliyet etkililik analizinin temel unsurları analizin gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan başlıca girdileri içermektedir. Aşağıda bu unsurlar başlıklar halinde incelenmiştir.

### 2.3.1. Sağlık Müdahalesi

Sağlık müdahalesi bir tedavi, tarama testi veya kızımağı önlemek için çocukların aşılması gibi birincil korunma tekniğı olabilmektedir. Sağlık müdahaleleri tipik olarak hastalık veya komplikasyonların görölme oranını azaltmakta, hastalıkla geçen süre içerisinde yaşanan yaşam kalitesini iyileştirmekte veya yaşam beklentisini arttırmaktadır. Birçok müdahale ise bu faydaların birden farklı kombinasyonlarını üretmektedir. Sağlık müdahalesinin faydaları ise sonuçlar olarak adlandırılmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 4).

Diğer yandan modelleme analizleri, değeriendirilen müdahale türlerine göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre önleme, tarama, tanı ve tedavi olarak 4 şekilde gruplandırılmaktadır. Modelin, belirli bir hastalığı önlemek için hiçbir semptomu olmayan bir popölasyonu hedefleyen bir müdahaleyi incelediğı durumlarda, bu model "önleme" olarak sınıflandırılmaktadır. Bu, çoğunlukla aşıların etkililiğini değeriendiren modelleri içermekte olup aynı zamanda farmakolojik ve diğer müdahale türlerini de incelemek amacı ile kullanılan model yapısıdır. Müdahale, spesifik semptomları veya hastalıkları olmayan hastalara ait ise, ancak genel bir popölasyondan belirli bir rahatsızlığı belirlemeye yönelik bir yöntemse, bu tür modeller "tarama" olarak sınıflandırılmaktadır. "Tanı" kategorizasyonu ise, herhangi bir hastalıkla ilgili bir dizi belirti ve semptoma sahip popölasyonu hedefleyen modelleri içermektedir. Tanı müdahaleleri ile hastanın hastalık durumu hakkında daha fazla bilgi toplamak ve daha sonraki tedavi veya test sonuçlarına dayalı olarak ileri tetkikleri hedeflemek adına diagnostik testlerinin kullanılması amaçlanmaktadır. Bu kategori içerisinde laboratuvar testleri, radyolojik testler ve genetik testler yer almaktadır.



Son olarak model, belirli bir hastalığı olan hastalarda kullanılacak belirli bir müdahaleyi incelediği durumlarda bu modeller "tedavi" kategorisi içerisinde yer almaktadır. Bu grup içerisinde yer alan müdahaleler farmakolojik müdahaleler, prosedürel müdahaleler (cerrahi, invazif olmayan cihaz) veya inme ünitesi bakımı gibi organizasyonel müdahaleler olarak sıralanabilir (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 17).

### **2.3.2. Rekabetçi Alternatif**

Yukarıda açıklandığı üzere maliyet etkililik çalışmalarında müdahale referans vaka ile yani standart bakım ve / veya mevcut bakım ile karşılaştırılmaktadır. Standart tedavi ile karşılaştırma yapılmak istendiğinde, günlük pratikte veya klinik kılavuzlara uygun olarak ilk tercih edilen tedavi referans müdahale olarak kabul edilmelidir. Mevcut bakım ise klinik pratikte rutin olarak uygulanan bakım prosedürlerini içermektedir. Diğer yandan standart tedavi, mevcut bakımın bir parçası değilse veya mevcut bakım içerisinde tanımlanamıyorsa, hastanın tedavi protokolü içerisinde standart tedavinin yanı sıra verilsin ya da verilmesin, mevcut bakım prosedürlerinin analize dâhil edilmesi söz konusu olabilir (Zorginstituut Nederland, 2016, s. 16). Bazı çalışmalarda ise müdahalenin olağan durum/referans olarak tanımlanmış herhangi bir tedavinin sağlanmadığı durumlar ile de karşılaştırılabildiği de unutulmamalıdır.

Rekabetçi alternatif durumu bir örnekle açıklamak gerektiğinde bir sağlık çıktısını iyileştirmeyi amaçlayan mamografi gibi belirli bir müdahalenin maliyet etkililiğinin değerlendirilmeye çalışıldığını düşünelim. Bu noktada akla gelmesi gereken ilk soru "Neye göre?" sorusudur. Bu durumda mamografinin, göğüs kanseri için tüm vücut taramasıyla karşılaştırılması kesinlikle daha uygun maliyetli görünecektir. Ancak, kadınları duşta düzenli olarak kendi kendine meme muayenesi yapmaları için eğitmekle kıyaslandığında, uygun maliyetli olmayacaktır. Bu durumda karşılaştırmak istenilen müdahale rakip/rekabetçi alternatif olarak tanımlanmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 4).

### 2.3.3. Sağlık Durumu

Ölüm gibi sağlık çıktıları, somut ve kapsayıcı sağlık ölçütlerinden olsa da, ağrının azalması veya yürüme yeteneğinin artması gibi kişinin sağlık durumundaki daha spesifik gelişmeleri incelemek de oldukça önemlidir. Maliyet etkililik analizlerinden tanımlanan spesifik sağlık durumlarının her biri, mantıksal olarak model içerisinde sağlık durumları olarak adlandırılan durumları tanımlamaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2016, s.4).

Sağlık durumlarını tanımlarken ilk adım, araştırma sorusunu oluşturduktan sonra bu sorunun yanıtlarını belirlemek olacaktır. Verilecek olan yanıtlar canlı, iyi, ölü, hastalık evresi veya tedavi durumu gibi klinik ve ekonomik açıdan önemli olan durumları temsil etmelidir. Belirlenecek olan bu durumlar hastalığın doğasını tanımlayacak şekilde açıkça tanımlanmalıdır. Burada önemli olan husus model yapısı içerisinde tanımlanan durumların, bireyin herhangi bir zamanda birden fazla durumda olmasını dışlayacak olması, ayrıntılı şekilde tüm olasılıkların kapsanması, hiçbirinin birbiri ile örtüşmemesi ve olasılıkların toplamının 1 olmasıdır. "Sağlık durumu/Health state" olarak tanımlanan yapı bu özelliklerin tamamını içermektedir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 212).

Şekil 6 incelendiğinde, bir sağlık müdahalesinin sağlık durumlarını nasıl iyileştirdiğini ya da geliştirdiğini göstermektedir. Bu örnekte astım krizi geçiren bireylerin nefes almada güçlkle acil servise başvurdukları görülmektedir (Sağlık Durumu 1). Sağlık müdahalesi, bu tür hastaların nefes almasına yardımcı olmak için intravenöz steroidler ve aerosol ilaçları sağlamaktır. Tedavi sonrası (müdahale) hastalar nefes almada dramatik şekilde iyileşme yaşamaktadır (Sağlık Durumu 2).



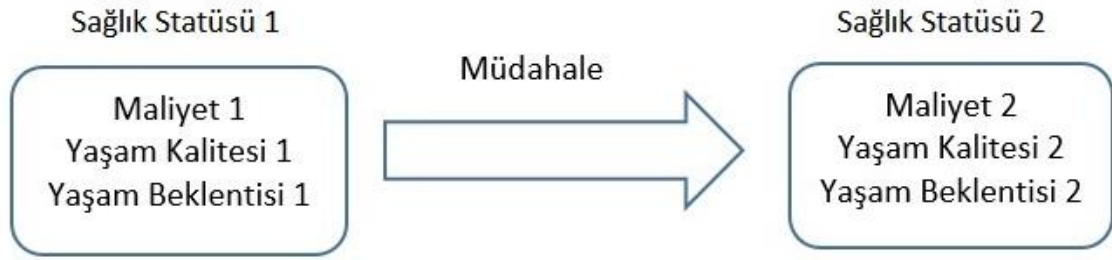
**Şekil 6. Akut Astım Atağı Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Sağlık Durumlarına Sağlık Müdahalesinin Etkisi**

Bu örnekte görüldüğü üzere müdahale sonrası sağlık durumları arasında nasıl bir geçiş olduğu da görülmektedir. Maliyet etkililik analizlerinde model yapısı içerisinde her bir sağlık durumunun maliyet ve etkileri, müdahaleler arasındaki karşılaştırmanın sonucunu yansıtacaktır.

#### **2.3.4. Sağlık Statüsü**

Bir kişinin sağlık statüsü/health status, sağlık durumlarının toplamını ifade etmektedir. Sağlık durumu ile ilişkili olan müdahalelerdeki değişiklikler, her zaman olumlu değildir. Örneğin astım tedavisinden bazı hastalarda kullanımı gereken steroidler daha iyi bir sağlık durumuna yol açabilirken, uzun vadede kullanımı sağlık durumunu olumsuz yönde etkileyebilir.

Diğer yandan maliyet etkililik analizlerinde, araştırmacılar, bir sağlık müdahalesinin maliyetlerinin yanı sıra araştırmaya konu olan bir grup insanın ortalama sağlık statüsünü ne şekilde değiştirdiği yönünde de bilgi sahibi olmaktadır (Şekil 7). Örneğin bakteriyel pnömoni için bir tedavinin değerlendirildiğini ve bunun hiç tedavi almama ile karşılaştırıldığını var sayalım. Şekil 7'de, Sağlık Statüsü 1, tedavi görmemiş kişilerin toplu sağlık durumlarını temsil ederken, Sağlık Statüsü 2, tedavi edilen kişilerin toplu sağlık durumlarını temsil etmektedir (Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 6).



**Şekil 7. Maliyet Etkililik Analizinin Bileşenleri**

Sağlık statüsü olarak tanımlanan kavram aslında sınırları belirli olmayan bir kavramdır ve bu kavramı ölçmenin doğrudan bir yolu yoktur. Bu nedenle, maliyet etkililik analizi, belirli bir sağlık durumu ile ilişkili yaşam kalitesinin (morbidite) bir ölçütü ile birlikte yaşam miktarını da (mortalite) incelemektedir. Dolayısıyla, bu noktada maliyet etkililik analizinin amacı, sağlık durumundaki iyileşmenin yaşam kalitesi ve miktarı açısından ne üreteceğini ve bu iyileşmeyi elde etmenin ne kadara mal olacağını tahmin etmektir (Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 7).

Bu amaçla günümüzde, sağlığın farklı yönlerini ölçmek için geliştirilmiş binlerce farklı araç bulunmaktadır. Ayrıca, bu araçların sağlık, sağlık statüsü veya sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ya da yaşam kalitesini ölçtüğünü iddia ettiği ve bu kapsamda bu terimlerin yanlış kullanımı kaynaklı oldukça fazla bilgi kirliliğinin de ortaya çıktığının unutulmaması gerektiği vurgulanmaktadır (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 84). Bu nedenle aşağıdaki bölümde ekonomik değerlendirmelerde sağlık statülerini ölçmek için yaygın olarak kullanılan ölçüm araçları hakkında bilgilere yer verilmiştir.

#### 2.3.4.1. Tercihe Dayalı Olmayan Sağlık Statüsü Ölçümleri

Tercihe dayalı olmayan bazı araçlar oldukça spesifiktir ve belirli bir hastalık için hastalığa özgü semptomları ölçmek için tasarlanmıştır. Ancak bunların dışında kalan diğer ölçüm araçları, sağlık durumunun farklı yönleri ve alanlarına ilişkin çok daha geniş bilgi elde etmeyi amaçlamaktadır. Öte yandan, tercihe dayalı

olmayan sağlık durumu araçlarının ekonomik değerlendirme için bazı sınırlamaları mevcuttur. Bunlar özetle; karşılaştırılabilirlik eksikliği, profiller arasında değiş tokuş yapmakta güçlük, alanların ağırlıklandırılmasıyla ilgili varsayımlar, sorgulamaların ağırlıklandırılmasına ilişkin varsayımlar, eşit aralıklı varsayım, zaman içinde kümelenme, zaman tercihi ve ölümdür. Tercihe dayalı olmayan sağlık statüsü ölçümleri arasında aşağıdaki başlıklar altında yer alan ölçüm araçları yer almaktadır. Bunlar;

*Hastalık ya da semptomla özgü lmler;* Hastalığı ya da semptomları değerlendirmeye yönelik farklı ölçüm araçları mevcuttur. Bunlar içerisinde en iyi rnek Amerikan roloji Derneğine ait Semptom Index lğidir. lek iyi huylu prostatik hiperplazi ile ilişkili üriner semptomların sıklığı hakkında bilgi toplamak amacı ile geliştirilmiştir.

*Hastalığa özgü lmler;* Hastalığa özgü araçlar belirli bir hasta grubunda kullanılabilen ve bu hastaların genel sağlık durumlarından ziyade, tamamen hastalıkla ilgili semptomlara direkt olarak odaklanan araçlardır. Hastalığa özgü araçların semptomla özgü araçlardan farkı hastalık ve semptomları lme yeteneğine sahip olsa da bazı durumlarda lme konusunda sınırlı kalmaktadır. Bu araçlara verilebilecek en güzel rnek EORTC QLQ-C30 lğidir.

*Hastalığa özgü olmayan lmler;* SF-36, genel sağlık durumlarının değerlendirilmesi için kapsamlı veya hastalığa özgü olmayan ölçümlerde kullanılan en yaygın ve en iyi bilinen ölçüm aracıdır. SF-36 herhangi bir hastalık veya sağlık ya da hastalık durumu ile sınırlı değildir ve tüm ana alanlarda yaşam kalitesini ölçmeyi amaçlamaktadır.

#### 2.3.4.2. Sağlık Kazanımları İçin Kapsamlı lmler

Sağlık kazanımları için kapsamlı ölçümler günümüzde sağlık müdahalesi sonrası elde edilen kazancı ya da etkinliği ölçmek için kullanılmaktadır. Belirlenmiş bir poplasyondan farklı yöntemler kullanılarak oluşturulan bu ölçüm

araçları ve bu kapsamda elde edilen ölçümler aşağıda başlıklar halinde kısaca özetlenmektedir.

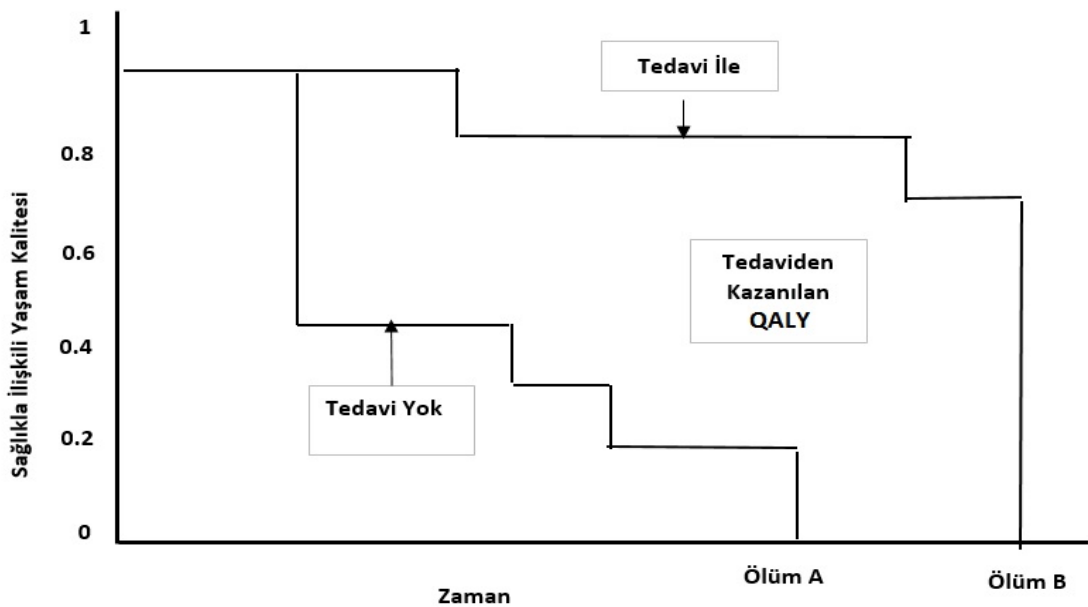
*Kaliteye ayarlı yaşam yılı (QALY)*; Kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılları (QALY), yaşam kalitesi niceliğinin bileşik bir ölçütüdür (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 88). QALY kavramı ilk kez 1968 yılında Herbert Klarman ve meslektaşları tarafından kronik böbrek yetmezliği üzerine yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. Klarman ve arkadaşları böbrek nakli yapılan hastalarda yaşam kalitesinin diyalize giren hastalara göre daha yüksek olduğunu ortaya koydukları çalışmada ve nakil olan hastaların yaşam kalitesindeki artış oranını % 25 olarak tahmin etmişlerdir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 127).

QALY'ler, genellikle her bir zaman periyoduna, o dönem boyunca sağlıkla ilgili yaşam kalitesine karşılık gelen bir ağırlık katsayısı atayan çıktı ölçütü ile değerlendirilmektedir. Bu ağırlık katsayısı atanırken "1" tam sağlığa karşılık gelmektedir, ağırlık "0" ise ölüme eşdeğer sağlık durumuna karşılık gelmektedir.

Bir bireyin sağ kalımını Sağlıkla İlişkili Yaşam Yılı (HRQoL) ile birleştiren QALY kavramı, Şekil 8'de görselleştirilmiştir. Bu şekilde, bir bireyin hiç tedavi görmemek yerine tedavi görerek kazanabileceği QALY'ler karşılaştırılmaktadır. Üstteki eğrinin altında kalan alan, toplam QALY değerine eşittir. Aşağıda yer alan eğrinin altında kalan alan ise, tedavi alınmadığı durumda sağlık profilini göstermektedir ve bireyin HRQoL'si zaman içerisinde azalarak ölene kadar (Ölüm A) devam etmektedir. Tam tersi durumda yani bireyin tedavi aldığı durumda ise bireyin HRQoL'si daha uzun yaşamaya ek olarak daha yüksek bir seviyede seyrederek Ölüm B noktasına kadar devam etmektedir. Bu nedenle, iki eğri arasındaki toplam alan, tedavi yani müdahale ile kazanılan QALY'lerin değerini göstermektedir. QALY'ler, bir sağlık durumunda harcanan sürenin o sağlık durumu ile ilişkili HRQoL ağırlığı (yani fayda/utility puanı) ile çarpılmasıyla hesaplanır. Bu nedenle, iki temel unsur; HRQoL ve hayatta kalma süresi hesaplamaya dâhil edilmektedir. Örneğin, bir birey 10 yıldır A sağlık durumunda

ise ve sağlık durumu ile ilişkili fayda puanı 0,6 ise, bu  $10 \times 0,6 = 6$  indirgenmemiş QALY değeri olarak hesaplanacağı anlamına gelmektedir (Whitehead ve Ali, 2010, s. 6-7).

**Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı (DALY);** DALY kavramı, ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından Küresel Hastalık ve Yaralanma Yükü çalışmaları için geliştirilmiştir. Daha sonra, DSÖ tarafından genelleştirilmiş maliyet etkililik analizinde kullanılmak üzere tavsiye edilmişlerdir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 131). DALY, iki ana bileşeni olan bir sağlık getirisi ölçüsüdür. Bunlar erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam süresi (kaybedilen yaşam yılı (YLL) ve bir engellilik nedeniyle yaşam kalitesinde azalmadır (engelli yaşam yılı (YLD)). Ölçek 0-1 arasında değer almakta olup, "0" sakatlık olmadan mükemmel sağlığı, "1" ise ölümü temsil etmektedir. Erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam süresi, gerçek ölüm yaşı ile yaşam beklentisi karşılaştırılarak hesaplanmaktadır (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 108).



**Şekil 8. Tedaviden Kazanılan QALY**

Maliyet etkililik çalışlarında kullanılan QALY'ler ve DALY'ler temelde kavramsal olarak birbirlerine benzemektedirler. Ancak bazı konularda

birbirlerinden farklılıklara sahiplerdir. Bu farklılıkların analizci tarafından bilinmesi maliyet çalışmaları açısından oldukça önemlidir. Bunlar aşağıda sıralanmaktadır;

- ❖ QALY'de kullanılan yaşam beklentisi duruma bağlıdır. DALY'de kullanılan yaşam beklentisi ise sabittir ve bildirilen en yüksek ulusal yaşam beklentisine ayarlanmaktadır,
- ❖ QALY'deki engellilik ağırlıkları, genel halkın veya çalışmadaki hastaların tercihlerine dayanmaktadır. DALY'deki engellilik ağırlıkları ise tercihlere değil, Ağustos 1995'te Cenevre'de bir araya gelen sağlık çalışanları panelinden alınan bireylerin değiş tokuş puanlarıdır,
- ❖ Her iki sakatlık ağırlık seti aynı ölçekte olmasına ve ölümün puanı 0 ve tam sağlığın puanı 1 olmasına rağmen, QALY ağırlıkları sağlık durumuna bağlı olarak herhangi bir değeri alabilirken, bunun aksine DALY ağırlıkları yalnızca yedi ayrı değerden birini alabilmektedir.
- ❖ QALY, yaş ağırlığını kullanmaz. Başlangıçtaki DALY, genç ve yaşlı insanlara daha düşük ağırlık veren yaş ağırlıklarını kullanmıştır (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 132).

#### 2.5.4.2. Sağlık Statüsü İçin Ölçme Tercihleri

Hastanın sağlık durumu göz önüne alındığında, özellikle alternatif terapötik müdahalelerin değerlendirilmesi için hastanın tercihlerini ortaya koymanın faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu çerçevede gerçekleştirilecek olan sağlık yararı ölçümleri, yalnızca yaşam kalitesini değil, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesine yönelik tutum ve yaşamında değişiklikler yapmak için risk alma yönündeki eğilimlerini de değerlendirmektedir (Öksüz ve Malhan, 2005, s. 34). Bireylerin sağlık sonuçlarına yönelik tercihlerini ölçmek için ise en yaygın olarak kullanılan üç teknik, derecelendirme ölçeği ve çeşitleri, standart kumar ve zaman değiş tokuş yöntemidir. Bu yöntemler aşağıda kısa başlıklar halinde incelenmiştir.

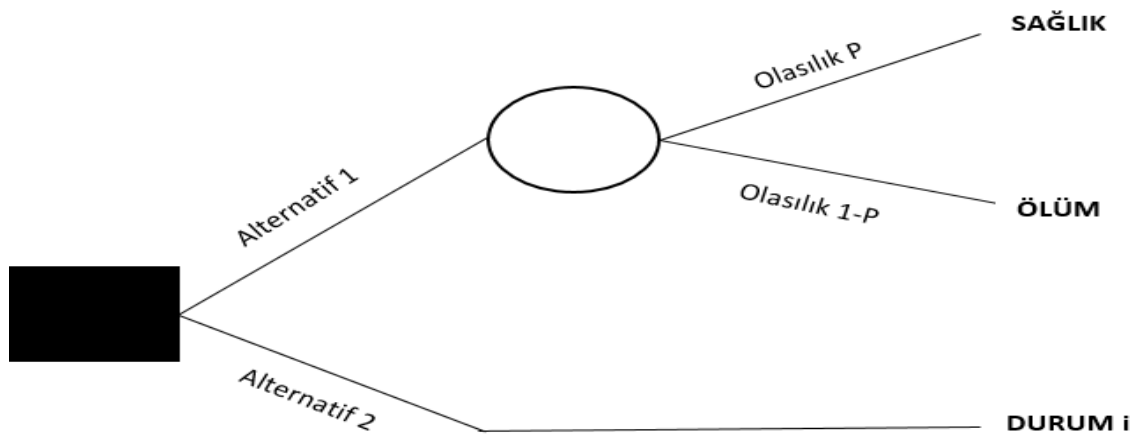


*Derecelendirme ölçeği, Kategorik ölçekleme ve Görsel analog ölçek (VAS);* Tercihlerin ölçülmesine yönelik en basit yaklaşım, deneklerden önce sağlık sonuçlarını en çok tercih edilenlerden en az tercih edilene doğru sıralamalarını istemektir. İkinci yaklaşım ise sonuçları, aralıklı olacak şekilde bir ölçek üzerine yerleştirmek ya da denek tarafından algılanan tercih farklılıklarına karşılık gelecek şekilde aralıklı bir ölçeğe yerleştirmektir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 137).

Derecelendirme ölçeği yaklaşımında çeşitli varyasyonlar vardır. Ölçekte sayılar (ör. 0-100), kategoriler (ör. 0-10) olabilir veya yalnızca bir sayfada 10 cm'lik bir çizgiden oluşabilir. Buradaki amaç en iyi veya en çok tercih edilen sağlık durumundan en kötü veya en az tercih edilene uzanan tanımlanmış uç noktalara sahip bir çizgi üzerinden yanıtlayıcıların derecelendirme yapmalarınıdır. En iyi bilinen derecelendirme ölçeği örneği, EQ-5D görsel analog ölçeğidir (VAS) (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 89, 90). (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 138).

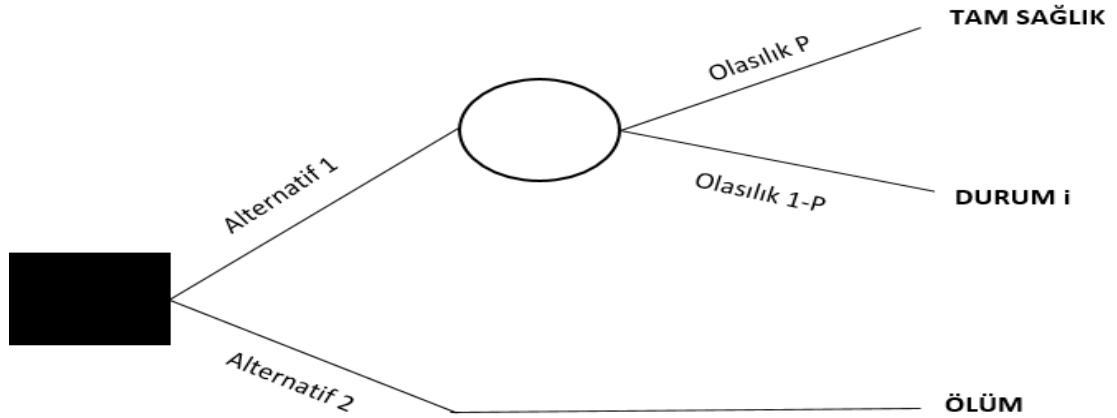
*Standart Kumar Yöntemi;* Standart kumar, kardinal tercihleri ölçmenin klasik yöntemidir. Doğrudan fayda teorisinin temel aksiyomlarına dayanmaktadır ve ilk olarak von Neumann ve Morgenstern (1944) (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 139) tarafından ortaya atılmıştır. Neumann ve Morgenstern sonrasında bütünlük, geçişlilik, bağımsızlık ve süreklilik özelliklerine sahip bir set geliştirmişlerdir. Burada bütünlük iyi tanımlanmış ön tercihlere sahip olduğunu ve iki alternatif arasında karar verebileceğini, geçişlilik karar veren kişinin tutarlı bir şekilde karar vereceğini, bağımsızlık belirsizlik altında iki tercihin seçim sırası üçüncü bir seçenikle karşılaştırıldığında iki seçim birbirinden bağımsız olarak karşılaştırılmış gibi tercihin sıralanacağını ve son olarak süreklilik A'dan B'ye ve B'den C'ye bir tercih yaptığında, A ve C seçeneği arasında “en iyi” ya da “en kötü” kombinasyonların söz konusu olacağını ifade etmektedir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 91).

Bu yöntem, kronik durumlar için tercihleri ölçmek amacıyla yönelik olarak kullanılabilir, ancak yaklaşım, kronik durumun ölüme tercih edilip edilmediğine veya ölümden daha kötü olarak değerlendirilip değerlendirilmediğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ölüme tercih edilen kronik durumlar için yöntem, Şekil 9'da gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere konuya ilişkin iki alternatif sunulmaktadır. Alternatif 1'de, iki olası sonucu olan bir tedavi yer almaktadır. Hasta burada ya mükemmel sağlığına kavuşur ve ek bir t yıl daha yaşar (olasılık P), ya da hasta hemen ölür (olasılık 1-P) (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 139).



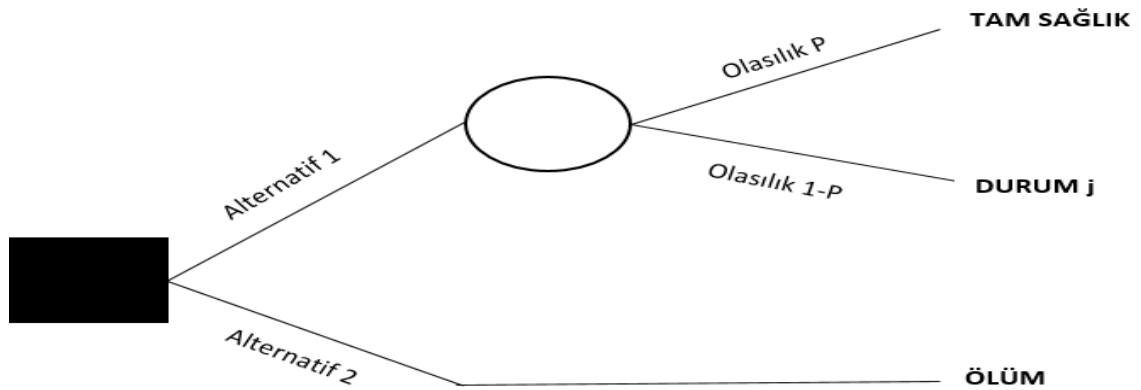
**Şekil 9. Ölüme Tercih Edilen Kronik Sağlık Durumu İçin Standart Kumar (a)**

Şekil 10'da ise fark, kronik durumun ölümden daha kötü olma olarak tanımlanmasıdır. Bu nedenle, yanıtlayıcı, örneğin, tedavi edilmediği takdirde yakın ölüm prognozuna sahip ciddi bir hastalık olarak düşünülebilecek alternatif 2 ile hastayı tamamen iyileştirebilecek ancak kronik durum olarak tanımlanan "i" durumunda bırakabilecek olan alternatif 1 arasından seçim yapmalıdır. Bu durumda, başabaş noktası belirlendiğinde, sağlık durumu i tercihi  $-P / (1-P)$  ile verilecektir.



**Şekil 10. Ölüme Tercih Edilen Kronik Sağlık Durumu İçin Standart Kumar (b)**

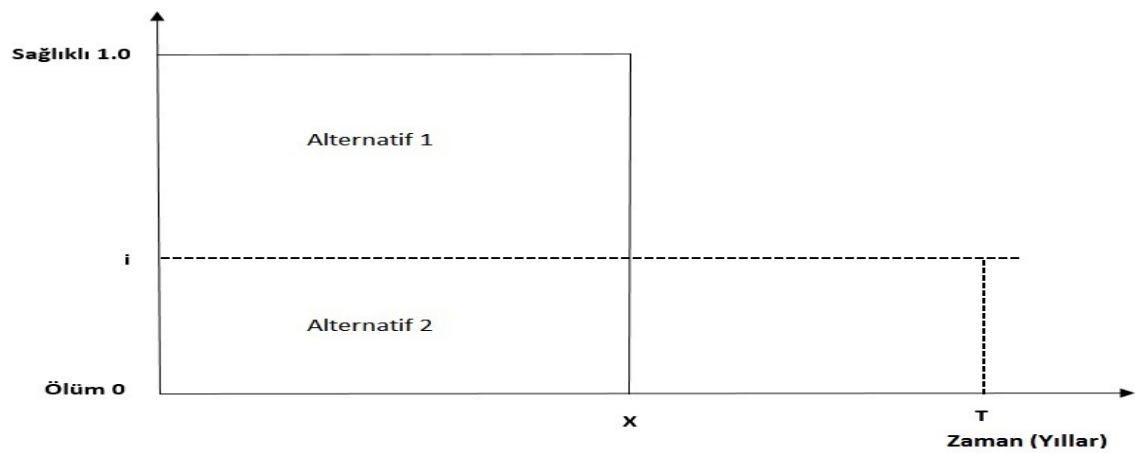
Şekil 11’de ise cevaplayıcı, tam sağlık durumunda olma veya geçici kötü sağlık durumunda “j” olma olasılığı olan alternatif 1 veya daha az kötü geçici sağlık durumunda “i” olma olasılığı olan alternatif 2 arasında seçim yapmalıdır. Bu durumda, i durumuna yerleştirilen değerlendirme  $P + (1-P) j$  tarafından verilecektir.



**Şekil 11. Ölüme Tercih Edilen Kronik Sağlık Durumu İçin Standart Kumar (c)**

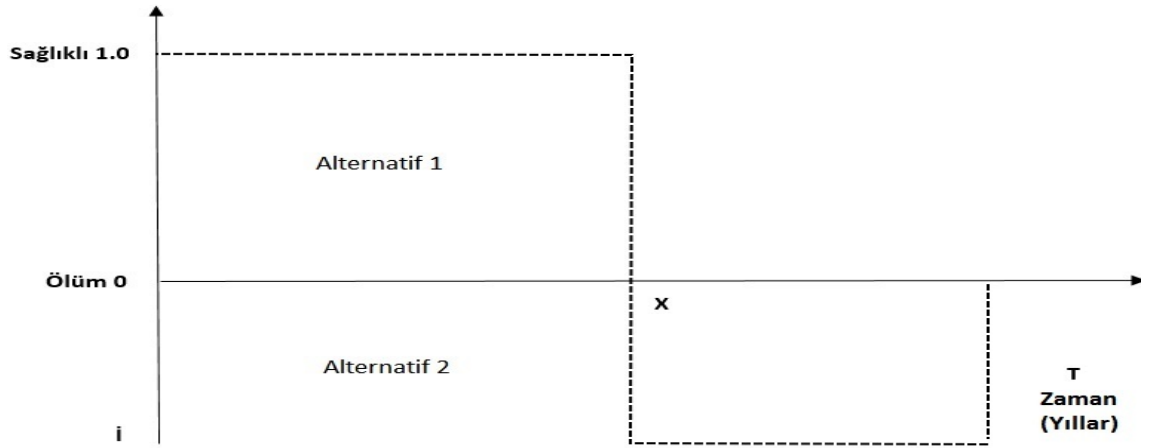
*Zaman Değiş Tokuş Yöntemi (TTO-Time trade-off)*; Zaman değiş tokuş yöntemi, Torrance ve meslektaşları tarafından 1970’lerin başında standart kumarın daha basit bir alternatifi olarak ve özellikle sağlık durumu değerlendirmesini akılda tutacak şekilde geliştirilen bir yöntemdir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 94).

Burada standart kumar yönteminde olduğu gibi farklı durumlar için zamana bağlı olarak tercih yapılmaktadır. Örneğin Şekil 12’de görüldüğü üzere tercih T zamanı için i sağlık durumu ya da X zamanından daha kısa süre için tam sağlık durumu arasında yapılmaktadır. X zamanı, yanıtlayıcı, iki alternatif arasında kararsız kalıncaya kadar değişmektedir – T zamanı için ise yanıtlayıcı “i” sağlık durumu ne kadar kötü olursa olsun daha fazla zaman bu durumda kalmaya gönüllü olduğunda “i”nin değeri  $X / T$  olarak elde edilecektir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 94).



**Şekil 12. Zaman Mübadelesi Örneği (a)**

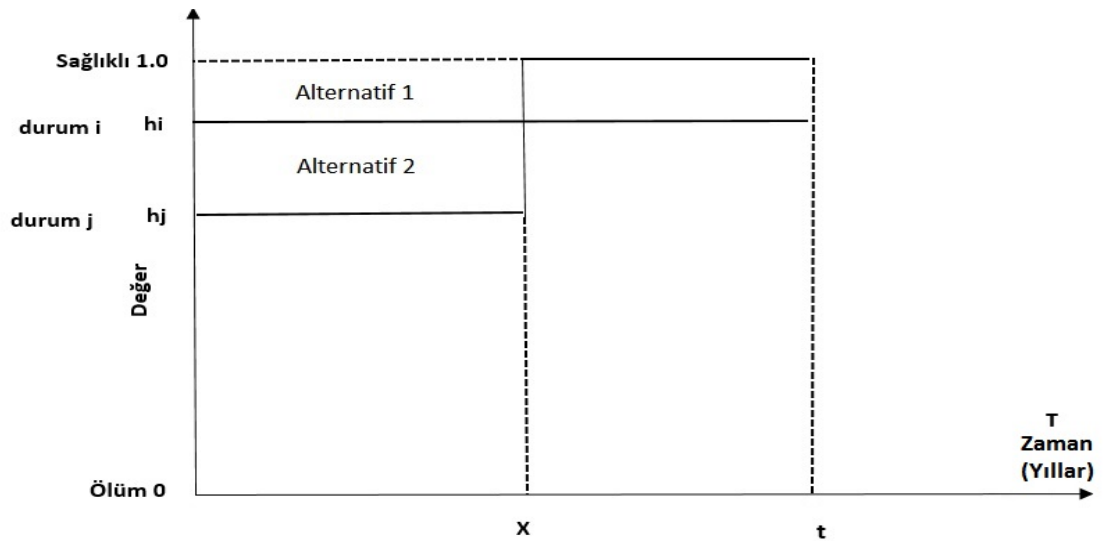
Şekil 13’de ise değerlendirmeye alınan kronik durum ölümden daha kötüdür. Burada yanıtlayıcının, hemen ölüm (alternatif 2) ile tam sağlıkta X zamanı ve ardından ölümden daha kötü olan i sağlık durumunda T zamanı arasında bir seçim yapması istenir. Yine, yanıtlayıcı alternatifler arasında kayıtsız/kararsız kalıncaya kadar X zamanı değişir. Standart kumar yönteminde olduğu gibi, sağlık durumlarını ölümden daha kötü değerlendirmenin söz konusu olduğu bu yöntemde bir sınır söz konusu değildir ve ortalama değerler üzerinde orantısız bir etkiye neden olabilecek büyük negatif sayılar üretebilir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 94).



**Şekil 13. Zaman Mübadelesi Örneği (b)**

Son olarak Şekil 14'de geçici sağlık durumları gösterilmektedir. Derecelendirme ölçeği ve standart kumar yönteminde olduğu gibi orta seviyeyi işaret eden durum "i", en iyi duruma (sağlıklı) ve en kötü duruma (geçici durum j) göre ölçülür. Burada konuya iki alternatif sunulur:

- T zamanı için geçici durum i (geçici durumlar için belirlenen süre), ardından sağlık durumu
- $X < t$  için geçici durum j, ardından sağlıklı durum



**Şekil 14. Zaman Mübadelesi Örneği (c)**

Zaman, katılımcı iki alternatif arasında kayıtsız kalıncaya kadar değişir; bu noktada, i durumu için gereken tercih puanı  $h_i = 1 - (1-h_j) \times t$ 'dir.  $H_j = 0$  olarak ayarlanır ise, bu  $h_i = 1 - x / t$ 'ye indirgenir. "i"den daha kötü herhangi bir durum olduğu sürece j durumu en kötü durum olmalıdır. Bununla birlikte, varyasyonları kullanırken, tüm tercih değerlerinin hesaplanabilmesini sağlamak için özen gösterilmelidir. Kullanılan sistematik bir varyasyonda, j durumunun her zaman i durumuna göre sonraki en kötü durum olduğu unutulmamalıdır. Formül hala aynı  $h_i = 1 - (1-h_j) \times t$  olmasına rağmen, her bir durumun en kötüden en iyiye doğru sırayla çözülmesi gerekmektedir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 142).

### 2.3.5. Maliyet

Maliyet; üretim için tüketilen mal ve hizmetlerin para olarak toplamı, yapılanın, yapana getirdiği mali ve finansal yük, amaca ulaşmak için katlanılan para, gelir sağlamak için yapılan gider unsurlarının parasal ifadesi gibi ifadelerle tanımlanır (Özsarı, 2020, s. 44).

Maliyetler tahmin edilirken finansal ve ekonomik maliyetlerin ayrımını yapmak önemlidir. Finansal maliyetler kaynaklar için yapılan gerçek parasal harcamalardır. Bir müdahalenin finansal maliyetinin belirlenmesi müdahaleye ilişkin harcamanın ne olduğu, satın alınan girdi miktarının ölçümü ve satın alınan varlıkların piyasa fiyatları açısından değerlendirilmesini içermektedir. Finansal maliyet herhangi bir birey ya da organizasyonun bakış açısı ile değerlendirilebilir. Ekonomik (ya da fırsat) maliyet ise fayda getirebilecek bazı alternatiflerden vazgeçilmesinin maliyetidir. Ekonomik maliyetin belirlenmesi bu müdahaleye ayrılan kaynaklardan ötürü kaybedilen fırsatların değerini (müdahaleye ayrılan tüm varlıkların ölçümü, gönüllü iş gücü veya bağışlanan mallar dâhil, tüm kaynakların fırsat maliyeti açısından değerlendirilmesi) tanımlamayı içermektedir (Kar, 2016, s.36).

Ekonomik değerlendirmelerde maliyetler açısından farklı perspektifler kullanılabilir. Bu perspektifler genellikle sosyal ya da sağlık hizmet sunumu bakış açısıyla maliyetlerin dikkate alındığı perspektiflerdir. Toplumsal bir bakış açısıyla yapılacak değerlendirmeler için ise, üç maliyet kategorisinden bahsedilebilir. Bunlar; sağlık sistemi içindeki maliyetler, hasta ve aileye ait maliyetleri ve diğer sektörlerdeki maliyetler.

*Sağlık sistemi içindeki maliyetler;* Sağlık hizmet sektörü içerisindeki maliyet kategorisi, her ikisi de ekonomik değerlendirmeye dâhil edilmesi gereken iki tür maliyet içerir:

→ Tedavi ya da hastalığın önlenmesi, teşhis rehabilitasyon ve bunlardan etkilenen tüm tıbbi maliyetler. Bir müdahalenin yan etkilerinin tedavi maliyetleri de bu kategorinin bir parçası olarak değerlendirilmektedir.

→ Kazanılan yaşam yıllarında ortaya çıkabilecek tüm tıbbi maliyetler, dolaylı tıbbi maliyetler olarak da adlandırılmaktadır. Bu, bir müdahalenin etki süresinin uzaması sonucu olarak ortaya çıkan tüm tıbbi masraflarla ilgilidir. Bir müdahale sonucu bireyin yaşam beklentisi uzadığı durumlarda, bu durumda yaşam süresi boyunca ek tıbbi maliyetlere, yani doğrudan 'ilişkili' maliyetlere (Örn. Kalp cerrahisinden sonra antikoagülan kullanma zorunluluğu) veya 'ilişkili olmayan' maliyetlere (Örn. Kalp nakli sonrası kazanılan yaşam yılları boyunca bireyin kalça kırığı ameliyatının maliyetleri) yol açılacaktır. Yaşam süresini uzatan bir müdahalenin ekonomik değerlendirmesinde her iki tür maliyet de dikkate alınmalıdır.

*Hasta ve aileye ait maliyetler;* Bir hasta ve ailenin katlandığı maliyetler, tıbbi maliyetlerin yanı sıra, seyahat masraflarını, bakıma katılımın ücreti veya kişinin hastalığa özgü evine yapmış olduğu uyarlamaları içerebilir. Bu bağlamda en önemli maliyet kalemlerinden biri, müdahale için harcanan zamanla ilgilidir. Örneğin, tedaviye girmek için gereken süre veya resmi olmayan bakımın sağlanması için gereken süreye ait maliyetlerin dikkate alınması gerekir. Gayri

resmi bakıma harcanan zaman ücretli çalışma, ücretsiz çalışma ve boş zaman şeklinde olabilir.

*Diğer sektörler içerisindeki maliyetler;* Diğer sektörlerde ortaya çıkan maliyetler, büyük ölçüde değerlendirilmek istenen müdahaleye bağlıdır. Örnek olarak sosyal yardım çalışmaları için yapılan masraflar, özel eğitim veya yargı sistemi masrafları veya gönüllülerin masrafları verilebilir. Diğer sektörlerde ait maliyetlerin hesaplanması konusunda maliyetlerin göz ardı edilmesi ya da birden çok kez hesaba dâhil edilmesi hususundan kaçınmak önemlidir. Ayrıca hastalık veya tedavinin insanları üretken olmaktan alıkoyduğu durumlarda da masrafların ortaya çıktığı unutulmamalıdır. Bu açıdan sadece ücretli verimlilik (ücretli istihdam) değil, aynı zamanda ücretsiz çalışma da önemlidir. Her iki durumda da ilgili üretkenlik kayıpları (veya kazançlar) belirlenmeli ve değerlendirilmelidir. Ücretli istihdam durumunda, iş sırasında daha az üretkenlik ('mevcut olma') ile işe devamsızlık arasında her ne kadar bir ayırım söz konusu olsa da her iki durumda maliyetler açısından önem arz etmektedir (Zorginstituut Nederland, 2016, s. 29).

#### 2.3.5.1. Maliyet Analizi

Maliyet analizi genel olarak 3 aşamada gerçekleştirilmektedir;

*I. Tanımlama:* Tanımlama aşaması, özellikle tedavi sırasında ve sonrasında, müdahaleyi gerçekleştirmek için gereken kaynaklar ve hastalık sürecinin kendisi hakkında bilgi sahibi olmayı gerektirir. Kullanılan kaynakları tanımlama yaklaşımı, kaynaklara atanacak maliyetlere yönelik genel yaklaşıma da bağlı olacaktır. Bu alanda iki ana yaklaşım söz konusudur. Bunlar brüt maliyet ve mikro maliyettir, bazı kaynaklar tarafından brüt ve mikro maliyet yukarıdan aşağıya maliyetlendirme ve aşağıdan yukarıya maliyetlendirme olarak da adlandırılmaktadır.

*II. Ölçme:* Her bir kaynak kategorisinin ne kadarının gerekli olduğunu tahmin etme sürecidir (örneğin, ameliyatı gerçekleştiren personel türü ve ilgili süre,



ameliyat sonrası kalış süresi, yeniden kabul oranları). Kaynak miktarlarının ölçümü genellikle değerlendirmenin özel bağlamına bağlıdır. Örneğin, değerlendirme bir klinik araştırmanın yanında yürütülüyorsa, uygulanan ilaçların türleri ve miktarları gibi kaynak miktarlarına ilişkin veriler rutin olarak araştırmanın vaka raporu formlarında toplanabilir. Alternatif olarak, değerlendirme bağımsız bir ekonomik değerlendirme ise, kaynak miktarları hastane kayıtları veya hasta vaka notları gibi veri sistemlerinden tahmin edilebilir.

*III. Değer Biçme:* Her kaynak kategorisine birim maliyetlerinin uygulanması aşamasıdır (örneğin, ilgili hastanenin maaş ölçekleri veya personel girdileri için ulusal ücret oranları, ameliyat sonrası hastanede kalış için yatan hasta günü başına maliyet). Kaynaklara birim maliyet atarken, kaynağın fiyatları teorik olarak fırsat maliyeti olmalıdır ve uygulamada genellikle piyasa fiyatının, fırsat maliyetinin makul bir tahmini olduğu ve piyasa fiyatının birçok kaynak için mevcut olacağı varsayılmalıdır, örneğin, liste fiyatları, rutin satın alma fiyatı ve bazen fırsat maliyeti için sağlık hizmeti tarifeleri veya ücretleri kullanılır. Ekonomik değerlendirmede ikinci fiyat "gölge fiyat" tır. Bazı durumlarda, örneğin ücretsiz bakım sağlayan arkadaşların veya ailenin zamanına değer biçmek için gölge fiyatlandırma kullanmak gerekmektedir, ancak gölge fiyatın kullanıldığı bu tarz değer biçme ile gerçekleştirilen maliyet etkililik çalışmalarına nadiren rastlanmaktadır (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 120-123).

Maliyet analizi yapılırken maliyetlerin sınıflandırılmasında bahsedildiği üzere, ekonomik değerlendirmelerde kullanılan iki ana bakış açısı mevcuttur. Bunlardan ilki olan sağlık hizmetleri perspektifi çoğunlukla formal hizmetlerin ilaç, yatak, sağlık personeli vb. maliyetleri ile ilgilidir. Ekonomik değerlendirmelerde maliyetler göz önünde bulundurulurken verimlilik kayıpları, aile ve iş arkadaşlarının bakıma sağladıkları katkının getirmiş olduğu enformel bakım maliyetleri gibi maliyetlerin göz önüne alınması gerekmektedir. Bu bakış açısı ise sosyal perspektif olarak tanımlanmaktadır (Gray, Clarke,

Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 125; Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 248).

Diğer yandan, her ne kadar sosyal perspektif açısının maliyet etkililik analizlerinde kullanılması önerilse de verimlilik maliyetlerinin maliyet etkililik analizlerine dâhil edilip edilmeyeceği konusunda bir fikir birliği halen yoktur. Verimlilik maliyetlerinin dâhil edilip edilmeyeceği konusundaki bu görüş birliği eksikliği, maliyetlendirme alanının ekonomik değerlendirmede daha sıkıntılı konulardan biri olarak tanımlanmasına yol açmıştır. Bununla birlikte verimlilik maliyetlerinin ekonomik değerlendirmede kullanılması gerektiğini savunan literatürde, verimlilik maliyetlerini değerlendirmeye yönelik üç ana yaklaşımdan söz edilmektedir. Bunlar İnsan Sermayesi Yaklaşımı, İhtilaf Maliyeti Yöntemi ve Washington Panel Yöntemi olarak sıralanabilir. Bu yöntemler kısaca açıklanacak olur ise;

*İnsan sermayesi yaklaşımı*, özellikle maliyet-fayda analizinde, kaybedilen üretkenliğe parasal değer atanmasında en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olmuştur. Yaklaşım, hastalık nedeniyle beklenen veya potansiyel kazanç kayıplarını verimlilik maliyeti olarak tahmin eder. İnsan sermayesi yaklaşımını kullanan tahminler, ihtilaf maliyeti yaklaşımı kullanılarak elde edilen tahminlerden 69 kat daha yüksek olarak hesaplanmaktadır (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 125; Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 248).

Verimlilik maliyetinin hesaplanması için kullanılan diğer bir yöntem *İhtilaf Maliyet Yöntemidir*. Özellikle ücretli iş devamsızlığı sonucunda ortaya çıkan verimlilik kayıplarının hesaplanması için bu yöntemin kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu yöntem, uzun süre işe gelmeyen hasta çalışanların değiştirilebileceği fikrine dayanmaktadır. Verimlilik kayıpları daha sonra esas olarak bir işverenin hasta bir çalışanı değiştirmesi gereken süre olan ihtilaf döneminde meydana gelecektir (Zorginstituut Nederland, 2016, s. 29)

*ABD Paneli olarak da bilinen Washington Paneli* ise, hastaların tedaviye harcadıkları zaman (zaman maliyeti) ve diğer zaman (morbidite maliyeti) arasında ayırım yapan bir yöntemdir. Yaşam kalitesi bileşeni gerçekte panel tartışmaları ile ilişkilidir, şöyle ki hastalardan özellikle hastalığın gelir üzerindeki etkisini dışlamaları istenmedikçe morbidite maliyetleri hastalar tarafından bildirilen yaşam kalitesi seviyelerinde tespit edilecektir ve o hastalıktan kaynaklanan gelir kaybını ayrıca sormak çift sayıma neden olacaktır. Bu nedenle bu durumun göz önüne alınarak zaman maliyeti ve morbidite maliyeti olarak hesaplanması önemlidir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 126).

#### 2.3.5.2. Maliyet Verilerinde Düzeltme

Ekonomik değerlendirmelerde bazı durumlarda maliyet verilerinde düzeltme yapılması gerekmektedir. Bu durumlar genellikle zaman farkı, enflasyon ya da kullanılan para biriminden kaynaklı olabilir. Maliyet verilerinde düzeltme yapmak için yapılması gerekenler aşağıda özetlenmektedir.

*İndirgeme;* Mevcut hasta popülasyonu için etkili bir müdahale sağlama kararı, bazı acil sağlık yararı sağlayabilir, ancak birçok durumda sağlık yararları sonraki dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Örneğin, mortaliteyi azaltan bir müdahaleden kazanılan yaşam yılları ve QALY'ler ve azalan mortalite müdahalenin yapıldığı dönemle sınırlı olsa bile, gelecekteki periyotlarda da ortaya çıkacaktır. Bunun nedeni doğal bir sonuç olarak müdahalelerin gelecekteki olayların riskini azaltmayı amaçlamasından kaynaklanmaktadır (Örn, miyokard enfarktüsünün veya felcin birincil önlenmesi), ve sonrasında sundukları sağlık yararları uzun yıllar içerisinde gerçekleşecektir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 108).

İndirgeme, yakın gelecekte ortaya çıkan maliyetlerin uzak gelecekte ortaya çıkan maliyetlerden daha önemli olduğu varsayımına dayanmaktadır. Bunun nedeni, finansmana daha erken erişimin, yatırıma pozitif bir faiz oranında izin

vermesi ve dolayısıyla gelecekte daha büyük bir meblağ elde etmesi (bir fırsat maliyeti vardır) veya insanlar ve toplumun, mevcut/şu anki fırsatlara gelecekteki fırsatlardan daha fazla önem vermesinden kaynaklanmaktadır ( "pozitif zaman tercihi") (Robinson, 1993, s. 728).

Gelecekteki sonuçları indirgemenin yukarıda da belirtildiği üzere nedenleri arasında yer alan fırsat maliyeti şu örnekle açıklanabilir. Bir kişinin 100 Euro'ya sahip olduğu ve bu paranın ya tüketilebilir ya da en kârlı alternatifte yatırılabilir (örneğin, risksiz bir devlet tahviline) olduğu varsayalım. Böyle bir tahvilin net getirisi % 2 ise, bu, önümüzdeki yıl mevcut 100 Euro'nun 102 Euro'ya çıktığı anlamına gelmektedir. Tahvile yatırım yapılmaması durumunda ise ortaya çıkan bu 2 Euro'luk kazanç 'fırsat maliyeti' denir ve önümüzdeki yıl 102 Euro'luk paranın değeri bugün 100 Euro'dur. Benzer şekilde, önümüzdeki yıl 100 Euro şu anda 98,04 Euro'ya eşittir. Bu, % 2'lik bir indirgeme yoluyla yansıtılabilir.

Ekonomik değerlendirmelerde indirgeme uygulanmasındaki diğer nedenler arasında, yaygın olarak gözlemlenen bir ampirik fenomen olan saf zaman tercihi (sabırsızlık), felaket riski ve tüketim artışı sayılabilir. Bu faktörler, genellikle sosyal iskonto oranlarını hesaplamak için uygulanan Ramsey denklemine dâhil edilmiştir. Bu denklem, saf bir sosyal zaman tercih oranını, marjinal fayda esnekliğini ve kişi başına tüketimin büyüme oranını dikkate alarak indirgeme oranını türetir. Ekonomik değerlendirmelerde gelecekteki maliyetlerin indirgenmesi şu anda oldukça tartışma götürmeyen bir yöntemdir (Attema, Brouwer ve Claxton, 2018, s. 746).

Zaman tercihinin ve fırsat maliyetini hesaba katmak için, aşağıdaki formül kullanılarak indirgeme uygulanabilir;

$$C_p = \frac{Cf_1}{(1+r)} + \frac{Cf_2}{(1+r)^2} + \frac{Cf_3}{(1+r)^3} + \dots + \frac{Cf_n}{(1+r)^n}$$

$C_p$ , maliyetlerin bugünkü değeri olduğunda,  $C_{fn}$  yılında gelecekteki maliyettir ve  $r$ , iskonto oranını göstermektedir (Robinson, 1993, s. 728; Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 131).

İngiltere'de indirim oranını oluşturan farklı faktörler, ekonomik değerlendirmeler ile ilgili yakın zamanda yayımlanmış literatürün içerisinde ayrı bir bölüm olarak açıklanmıştır. Burada sosyal zaman tercih oranı (SZTO), toplumun gelecekteki tüketimin aksine şimdiye atfettiği değer olarak tanımlanır ve iki bileşeni olduğu belirtilmiştir. Bunlar;

◆ Gelir düzeylerinde değişiklik olmadığı varsayımına göre bireylerin gelecekteki tüketimi mevcut tüketime kıyasla indirgeme oranı

◆ Artan gelirin etkisi

Dolayısıyla, riske göre ayarlanmış zaman tercihi oranının yıllık % 1,5 olduğu tahmin edilmektedir. Zaman içinde artan gelirin etkisinin ise yıllık % 2 olduğu tahmin edilmekte olup bu nedenle Birleşik Krallık hükümeti, indirim oranını bu değerler göz önüne alarak yıllık % 3,5 olarak belirlemiştir (HM Treasury, 2018, s. 119-120).

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde, hem faydalar hem de maliyetler genellikle yılda % 2,5 ila % 10 arasında iskonto edilmektedir. Önerilen indirim oranı ülkeden ülkeye farklılık gösterebilir. Örneğin, Birleşik Krallık'ta NICE, sağlık teknolojilerinin faydalarının yılda% 1,5 azaltılmasını önerirken, bu oranın % 3 olması önerilmektedir (Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 52). Hollanda'da maliyetler, etkilerinden farklı bir oranda iskonto edilmektedir. Bu oran maliyetler için % 4, etkiler için % 1,5'dur (Zorginstituut Nederland, 2016, s. 19).

*Enflasyon;* Bazen belirli bir müdahalenin maliyetleri farklı zamanlarda ortaya çıkabilir ve farklı zaman dilimlerinde maliyetler toplanabilir. Bu nedenle, tüm maliyetlerin ortak bir temel yıla oturtulmasının sağlanması ve gerekirse enflasyonun etkilerini ortadan kaldırmak için ilgili yıla ayarlanması önemlidir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 131).

Birkaç yıla yayılan programların çoğu enflasyondan etkilenecektir. Bununla birlikte, genel fiyat seviyesindeki değişiklikler ile görelî fiyatlardaki değişiklikleri ayırt etmek önemlidir. Genel enflasyon durumunda, girdilerin görelî maliyetinde herhangi bir değişiklik olmayacaktır (fırsat maliyetleri sabit kalır). Bu nedenle, gelecekteki tüm girdiler cari fiyatlarla değerlendirilebilir ve reel (enflasyonist etki hariç) faiz oranıyla iskonto edilebilir (Robinson, 1993, s. 728).

Bununla birlikte, bazı girdi fiyatlarının diğerlerinden daha fazla artması bekleniyorsa, fırsat maliyetlerinde de görecelî değişiklikler olacağı ve bunların dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır. Bunu yapmanın bir yolu, genel enflasyon oranını bir gösterge olarak kullanmak ve bireysel girdilerin gelecekteki fiyatlarını, enflasyon oranları ile genel oran arasındaki farkı yansıtan bir tutara göre yukarı veya aşağı doğru ayarlamaktır. Bunun için genellikle tüketici fiyat endeksi, sabit bir mal ve hizmet satın alınanın tüketiciye maliyetindeki değişikliği yansıtır. Ancak bazı ülkeler özel endeksler kullanabilir, örneğin İngiltere'de üreticiye veya sektöre özgü endeksler kullanılmakta (örn. Hastane ve Toplum Sağlığı Hizmetleri) ve ekonomik değerlendirme analizlerinde yapılacak olan indirgeme bu endeksler göz önüne alınarak gerçekleştirilmektedir (Robinson, 1993, s. 728; Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 131).

*Maliyetin mevcut para birimine dönüştürülmesi;* Ekonomik değerlendirme çok uluslu bir temelde yapılıyorsa veya herhangi bir ülkenin birim maliyetlerinden yararlanması gerekiyorsa, maliyetleri ortak bir para tabanına dönüştürmek gerekecektir. Bugüne kadar, maliyet verilerini ülkeler arasında dönüştürmek için iki ana yaklaşım kullanılmıştır: döviz kurları ve satın alma gücü pariteleri (PPP'ler).

Döviz kuru, para birimlerinin uluslararası piyasada alınıp satıldığı fiyatlardır (oranlar). Bunun aksine, PPP'ler, farklı ülkelerde standartlaştırılmış bir dizi mal ve hizmet satın alma maliyetinin ne kadar olduğunu hesaplayarak döviz kurlarındaki bu tür dalgalanmaları engellemeye yönelik açık bir girişimdir. Yapılacak olan ekonomik değerlendirme içerisinde araştırmacılar hangi

yöntemi kullanacaklarına karar verebilir. Ancak Hollanda ya da İngiltere gibi maliyet etkililik çalışmalarının aktif yürütüldüğü ülkelerin ekonomik değerlendirme rehberlerinde PPP'lerin kullanılması önerilmektedir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 132-133).

## 2.4. EKONOMİK DEĞERLENDİRME MODEL TÜRLERİ

Karar analizi modelleri, karmaşık, belirsiz, birbiriyle rekabet eden amaç ve farklı perspektiflerin söz konusu olduğu kararlarla ilgili problemlere çözüm üretme ve karar alma sürecine katkı sunmak için geliştirilmiştir. Oluşturulan modeller gerçek yaşamın basitleştirilmiş şeklidir. Regresyon modelleri gibi istatistiki modeller sağlık hizmetlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak karmaşıklık ve belirsizlik düzeyi yüksek olan kararlarda istatistiksel modeller yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle karar analizi modelleri tercih edilmektedir (Tatar ve Werthemier, 2010, s:56).

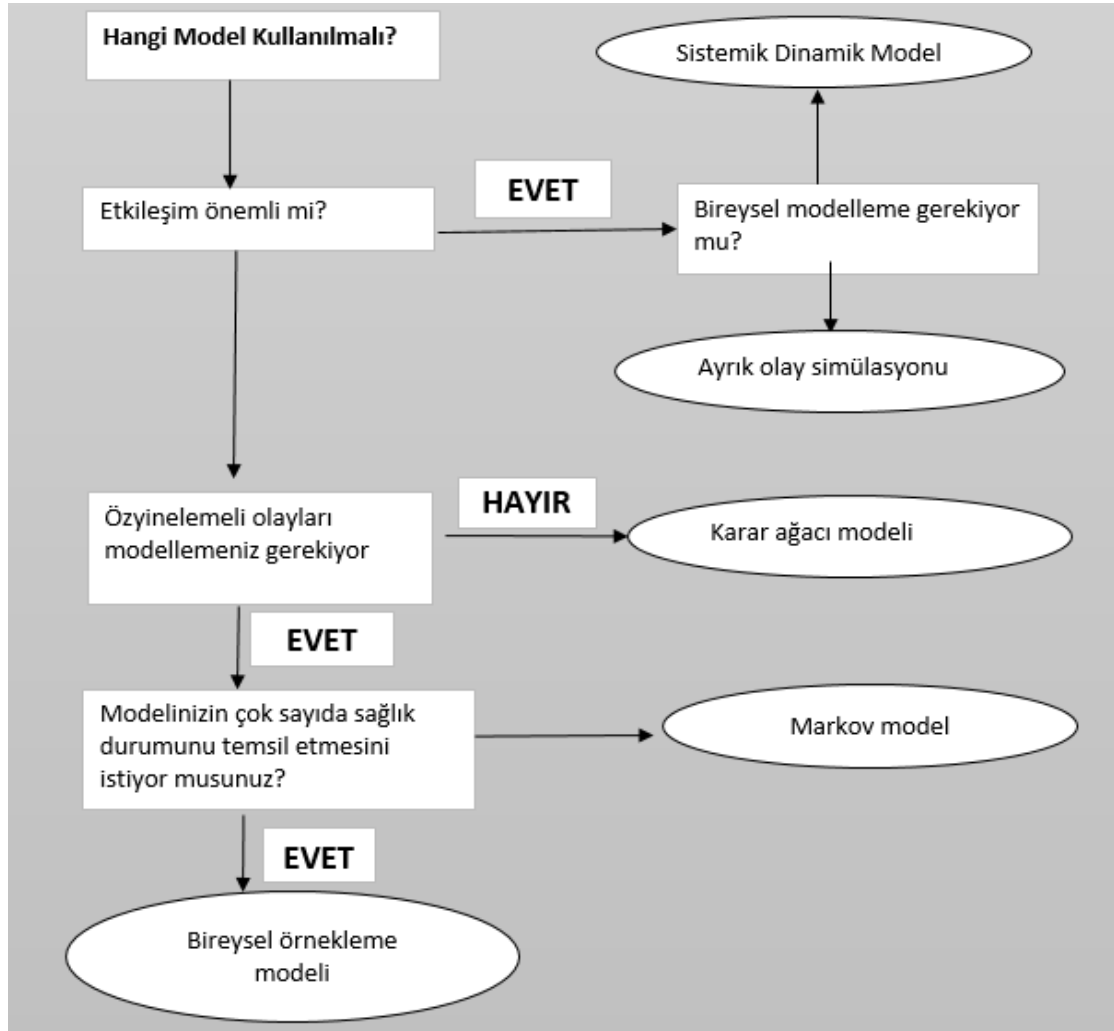
Genel olarak tıbbi karar verme uygulamalarında ve ekonomik değerlendirmelerde kullanılan farklı karar-analitik model yapıları mevcuttur (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 7). Modeller ve deneysel çalışmalar, araştırma tasarımında ikameler yerine tamamlayıcı olarak kullanılabilir en iyi alternatif olarak görülmektedir. Bununla birlikte deneysel çalışmalar ve diğer çalışmalar belirli parametrelerin tahmin ve verilerini sağlarken, karar modelleri, karar problemini ele almak için kanıtların sentezlenebileceği analitik bir çerçeve sağlamaktadır. Bu nedenle ekonomik değerlendirmeler amacıyla karar modellerinin kullanımı;

- ✚ Ekonomik sorunun yapılandırılmasına
- ✚ Ön deneme modellemesi sağlayarak çalışma hipotezlerinin oluşturulmasına
- ✚ Gözlemlenen verilerin ötesinde tahminler yapılmasına
- ✚ Ara ve sonuç noktaları arasında bağlantı kurulmasına

- ✚ Sonuçların diğer araştırma yapıları veya hasta gruplarına genelleştirilmesine
- ✚ Dolaylı ve karma tedavi karşılaştırmalarını kullanarak RCT'lerin olmadığı yerlerde kanıtların sentezlenmesine ve başa baş karşılaştırma yapılmasına
- ✚ Gelecek araştırmaların değer ve ihtiyaçlarının belirlenmesine izin vermektedir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 181).

Ne tür bir model geliştirileceğinin seçimi genellikle eldeki belirli bir soruyla ilgilidir (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 7). Bu nedenle, sorunun tanımlanma şekli gerçekçi olmalıdır, verilerin kullanılabilirliğini kabul etmeli ve yansıtmalıdır. Ayrıca sorunun ortaya konulma şekli; uygun perspektif, zaman sınırı, maliyet ve fayda ölçütleri ve daha genel olarak modelin kapsamı veya sınırlarına ilişkin bir dizi metodolojik kararı içermelidir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 182). Barton ve arkadaşları Şekil 15'de yer alan dört sorunun cevabını temel alarak kullanılacak en iyi modeli öneren bir akış şeması geliştirmiştir. Bu sayede soruların cevaplarını takip ederek uygun modele karar vermenin kolay hale getirilmesi amaçlanmıştır.





**Şekil 15. Uygun Modele İlişkin Karar Akış Şeması**

Şekil 15'e göre ilk soru olan etkileşim (interaction) sorusu, araştırmamanın konusu olan hedef popülasyon ya da hasta grubu içerisinde yer alan bireyler arasında etkileşim olup olmadığını sorgulamaya yönelik olarak sorulmuş bir sorudur. Bazı durumlarda bireyler arasındaki bağımsızlık varsayımı bozulabilir. Örneğin bulaşıcı bir hastalığın bulaşma riski ilgili popülasyonda hasta kişilerin sayısına bağlı olarak değişebilir ya da verilen bir tedavinin aynı grupta yer alan başka bir hasta için ne kadar güçlü ya da zayıf olduğuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durumda ayırık olay simülasyonu ya da sistemik (systems) dinamik model kullanılması önerilmektedir. Ancak bireysel bağımsızlığın bozulmadığı durumda karar ağaçları ya da Markov model kullanımı önerilmektedir. Burada ise ayırıcı nokta özyineleme durumu (recursive)'dur.

Örneğin hasta popülasyonunda yer alan bireyler farklı sağlık durumları arasında birden fazla geçiş yapabiliyor ise Markov model tercih edilirken, tekrarlanan bir durum söz konusu değil ise bu durumda karar ağaçlarının kullanımı önerilmektedir. Bu özellik aynı zamanda Markovian varsayımı olarak tanımlanan durumu açıklamaktadır. Yani farklı sağlık durumları arasında her bir bireyin geçişleri ve kalış süresi homojendir ancak bir önceki döngüde ne olduğu önem arz etmemektedir. Son olarak model çok fazla sayıda sağlık durumu içeriyor ise bireysel örnekleme modelinin kullanılması önerilmektedir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 182, 184, 216).

**Tablo 4. Yapısal Karar Modellerinin Özellikleri**

Model Türü	Genel Tanımlama	En Uygun Karar Türü
Karar ağacı	Belirli bir zaman süreci boyunca olayların ve doğal durumların risklerini diyagramlar	Müdahaleye ait ilgili zaman sürecinin kısa ve sabit olduğu durumlar
Markov model	Zaman içinde bir dizi sağlık durumu aracılığıyla bireylerin varsayımsal kohortunu simüle eder	Uzun bir süre boyunca risk içeren hastalıklar veya durumlar ve / veya tekrarlayan olaylar için müdahalelerin modellenmesi
Mikrosimülasyon (bireysel) model	Her seferinde bir kişiyi simüle eder; bireyin geçmiş sağlık durumlarını izler ve gelecekteki olayların riskini stokastik olarak modeller	Markov modelleri çok sınırlayıcı olduğunda karmaşık hastalık süreçlerinin modellenmesi
Dinamik model	Bireyler arasındaki etkileşimleri ve hastalığın yayılmasını simüle eden diferansiyel denklem sistemi	Aşılabilir gibi bulaşıcı hastalıklara yönelik müdahalelerin modellenmesi
Ayrık olay simülasyon model	Tek bir kişiyi ve aynı zamanda bireyler arasındaki veya bir sağlık sistemi içindeki etkileşimleri simüle eder	Birkaç farklı alandaki soruları yanıtlamak için yeterince esnek olmasına rağmen özellikle alternatif sağlık hizmetleri sistemlerini (örneğin, iş akışı, personel) değerlendirir

Diğer yandan kullanılacak olan modelin temel yapısal unsurlarının bilinmesi ve buna göre kullanımı da önemlidir. Bu kapsamda Tablo 4'de Karar Ağaçları, Markov (kohort) Modeller, Mikro Simülasyon (bireysel) Modelleri, Dinamik modeller ve Ayırık Olay Simülasyon modellerine ilişkin temel özellikler yer almaktadır (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 7). Ayrıca aşağıda başlıklar halinde bu modeller açıklanmaktadır.

### 2.6.1. Karar Ağacı Modeli

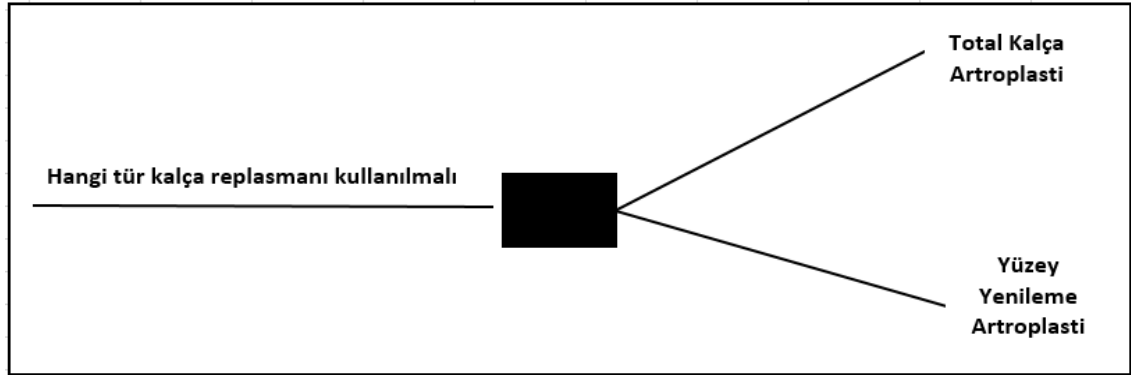
Karar analizinde izlenecek yollar temelde ortaktır. Bu bağlamda, genel olarak aşağıdaki adımlar izlenmelidir. Bunlar (Wertheimer ve Pradelli, 2012, s. 44);

- ❖ Problemin tanımlanması ve sınırlandırılması,
- ❖ Ağacın yapılandırılması,
- ❖ Karar ağacını doldurmak için gerekli tüm bilgilerin toplanması,
- ❖ Karar ağacının analiz edilmesi,
- ❖ Duyarlılık analizinin uygulanması şeklinde sıralanabilir.

Bir karar ağacı, zaman içinde ortaya çıkan kararın ve olası olayların mantıksal yapısını sağlamaktadır (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 7). Temelde karar ağacı ve herhangi bir karar modeli oluşturmanın ilk adımı, karar problemini formüle etmektir. Bu nedenle sormak istenilen soru ve onun nasıl çerçevelenebileceği konusunda dikkatlice düşünmek gerekmektedir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall, & Wright, 2015, s. 44).

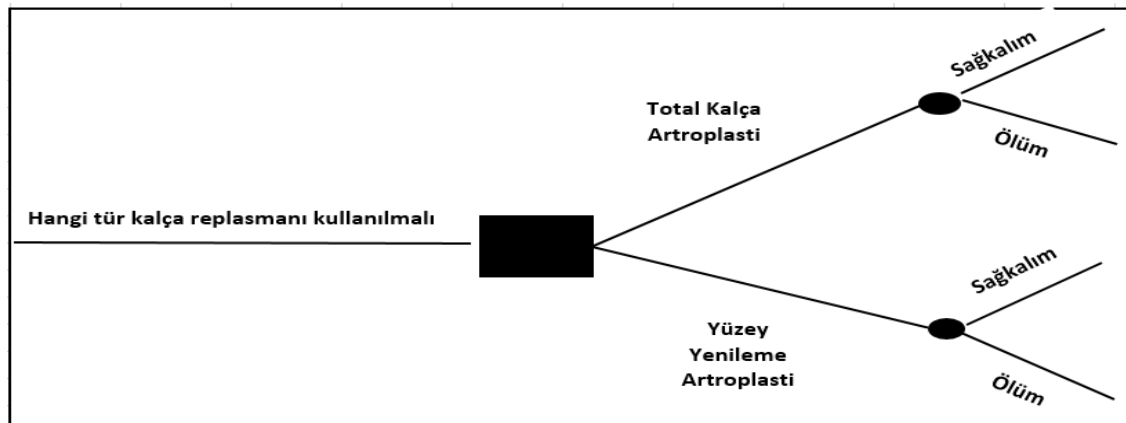
Karar ağacı, bir dizi düğüm ve dallardan oluşmakta ve bu düğümün dışındaki tüm dallar karar vericinin kullanabileceği farklı seçenekleri temsil eden örneğin tedavi var ya da yok şeklinde bir karar düğümü (bir kare ile temsil edilir) ile başlamaktadır. Şekil 16'daki örnekte karar ağacının başlangıcı gösterilmektedir. Buna göre karar düğümünün sağındaki dallar, karar sorunu doğrultusunda total

kalça artroplastisi ve yüzey yenileme artroplastisi seçeneklerini göstermektedir. Bu örnekte sadece iki seçenek varken, başka bir örnek için daha fazla seçeneğin dâhil edilmesi söz konusu olabilir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 44; (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 7).



**Şekil 16. Karar ağacı: Başlangıç**

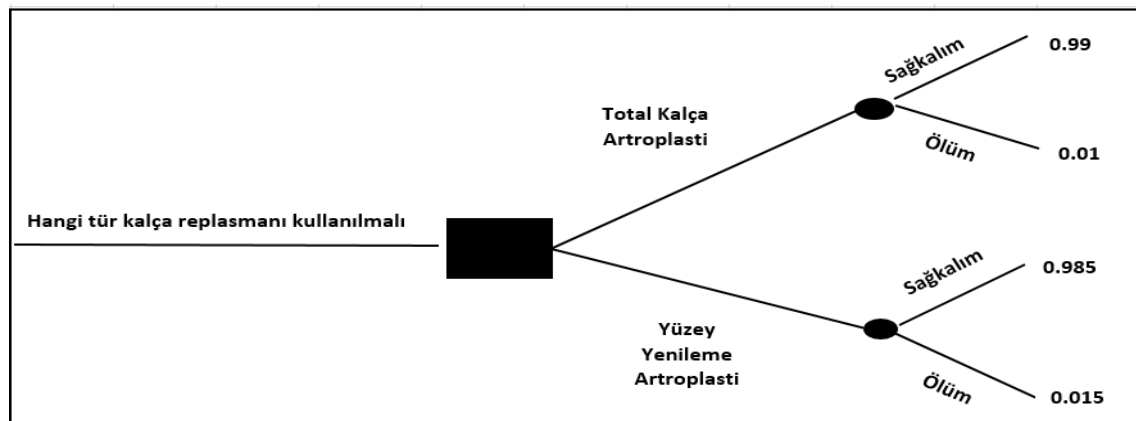
Seçenekler belirlendikten sonra ● ile temsil edilen bir şans düğümü kullanarak bunun üzerine model inşa edilebilir. Şans düğümü bir riski tanımlamak ve bunun sonucunda ne olacağını göstermek için kullanılmaktadır. Yukarıdaki örnekte, ameliyat için hastaya uygun olabilecek iki seçenek belirlenmiştir. Bu iki seçeneğin (ameliyatın) bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek iki olası sonuç, hastanın ameliyat sırasında (perioperatif ölüm) ölebilmesi veya hayatta kalabilmesidir. Bunlar karar ağacına Şekil 17'de gösterildiği gibi eklenebilmektedir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 44).



**Şekil 17. Karar ağacı: Şans Düğümlerinin Eklenmesi**

Olasılıklar sonrasında dal olasılıklarına ve şartlı olasılıklara bölünür. Bir şans düğümünden çıkan dallar, hastaların o noktada ağaçta yaşayabileceği olası olayları temsil etmektedir. Olayın olasılığı, dal olasılıkları cinsinden temsil edilir. Soldan sağa doğru hareket eden şans düğümleri, sonraki belirsiz olayları göstermektedir. Bu olayların olasılıkları “şartlı olasılıklardır” çünkü bu olasılıklar, hastaların önceki olayları deneyimleyip deneyimlemediğine göre farklılık gösterebilmektedir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 45).

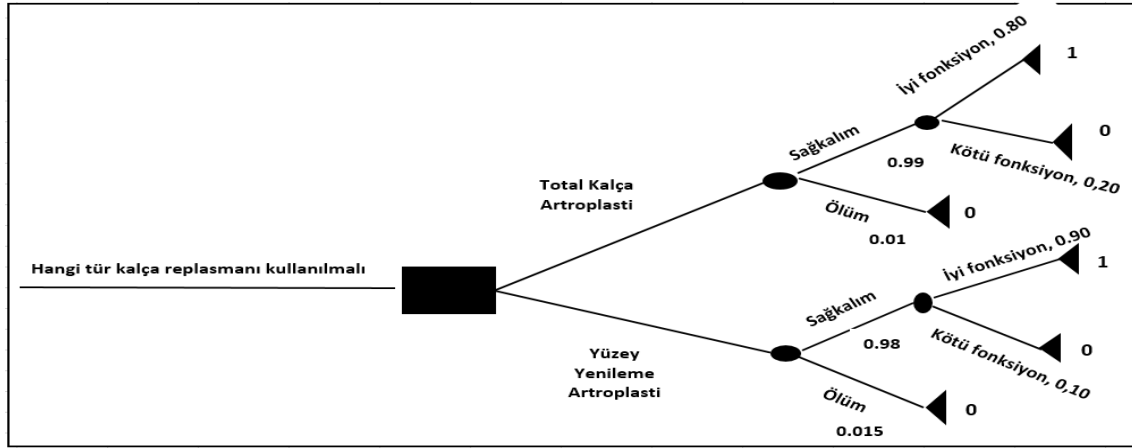
Mevcut örnek için olasılıkların aşağıda yer alan değerler şeklinde olduğu varsayılmıştır. Total kalça artroplastisi geçiren hastalar için ameliyat sonrası hayatta kalma olasılığı % 99'dur ve bu durumda ölüm olasılığı % 1 olacaktır. Yüzey yenileme artroplastisi geçiren hastalar için ise hayatta kalma olasılığı % 98,5 ve ölüm olasılığı % 1,5'tir. Bu olasılıkların nasıl yerleştirildiği Şekil 18'de gösterilmektedir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 45).



**Şekil 18. Karar Ağacı: Olasılıkların Eklenmesi**

Son olarak karar ağacındaki olası yolların her birinin sonuna yerleştirilen terminal düğümler, belirli bir zaman sürecinden sonra ilgili sonuçları temsil etmektedir. Terminal düğümlerinin her birinde kazançlar tanımlanır. Bunlar, sağlık bakımı masraflarını ve/veya sağlık durumunun değerini içerebilir. Örneğin, sağlık hizmet maliyetleri, ameliyat, ilaçlar ve rehabilitasyon masrafları gibi. Sağlık sonucu ise yaşam kalitesi veya kaliteye göre ayarlanmış yaşam

yılları (QALYs) olabilir. Modelde normal şartlarda birden fazla sonuç oluşabildiği (maliyetler ve sağlık sonucu) gibi mevcut örnekte olduğu gibi tek bir sonucun (payoff) oluştuğu da varsayılabilir (başarılı müdahale 1, kötü müdahale 0). Şekil 19'da, iyi ve kötü müdahaleye eklenen şans düğümleri göstermektedir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 46; Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı, 2013, s.8).



**Şekil 19. Karar Ağacı: Terminal Düğüm ve Payoff'ların Eklenmesi**

Karar ağacı kullanmanın diğer model türlerine göre birincil avantajı, karar ağaçlarının takip edilmesinin kolay olması ayrıca çok mantıklı ve doğrusal bir şekilde yerleştirilebilmesidir. Karar ağacının oldukça "gür/dal yapılarının fazla" olduğu durumlarda bile, karar alıcı, seçeneği izleyen olası yolların her birini ve ayrıca yol olasılıklarını görebilmektedir (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 8).

Bir karar ağacının birincil dezavantajı ise, dolaylı olarak anlık bir ayırık dönemde ortaya çıkmış olarak değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Başka bir ifadeyle, analist farklı dalları karakterize ederken belirtmediği takdirde, bir karar ağacında zaman açıkça tanımlanamaz. İkinci sınırlama ise, karmaşık uzun vadeli prognozları veya özellikle kronik hastalıklarla ilgili olarak zaman içinde tekrarlaması muhtemel olayları modellemek için kullanıldıklarında çok karmaşık hale gelebilmeleridir. Bu durumda, karar ağacı, bir tarama programı tarafından tespit edilen vakaların sayısını belirlemek için oluşturulabilir ve daha sonra,

tespitin ardından gelecekteki maliyetleri ve etkileri modellemek için bir Markov modeli oluşturulabilir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 331; Sağlık Araştırmaları ve Kalite Ajansı, 2013, s.8; Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 199).

### 2.6.2. Markov Model

İyi bir ekonomik model, en uygun ve kaliteli klinik verilerle doldurulmalı, mevcut klinik uygulamanın gerçekçi bir resmini yansıtmalı, uygun karşılaştırıcıları kullanmalı, uygun bir süre boyunca çalıştırılmalı, geçerli olmalıdır. Ayrıca şeffaf ve tekrarlanabilir olmalı, belirsizliği keşfedebilmeli ve kolayca yorumlanabilmelidir.

Markov modeller, en çok sağlık olaylarının zaman içinde tekrar ettiği veya daha uzun vadeli sağlık etkilerine sahip olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Bir başka ifade ile tedavinin etkisi ya ilk tedaviden sonra hızla durduğunda ya da daha önceki seviyesinde devam ettiğinde veya farklı sağlık olaylarının riski hastanın önceki geçmişine bağlı olmadığında kullanıldığı şeklinde özetlenebilir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 78). Markov modelin yapısal özellikleri aşağıda başlıklar halinde özetlenecektir. Ancak öncesinde model analizinin adımları sıralanacak olur ise; (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 212);

- ❖ Durumların ve izin verilen geçişlerin tanımlanarak modelin yapılandırılması
- ❖ Başlangıç olasılıklarının belirlenmesi (örneğin hasta dağılımı gibi)
- ❖ Geçiş olasılıklarının belirlenmesi
- ❖ Bir döngü uzunluğuna karar verilmesi
- ❖ Durdurma kuralının belirlenmesi
- ❖ Bedellerin belirlenmesi (maliyet ya da sonuç gibi)
- ❖ Gerekliyse indirgeme oranlarının uygulanması
- ❖ Modelin analiz edilmesi ve değerlendirilmesi

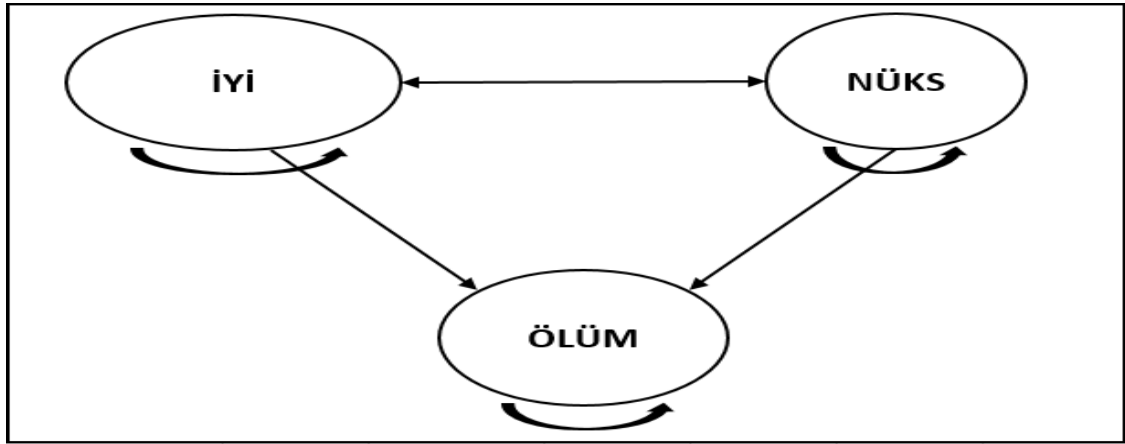
- ❖ Belirsizliğin tahmin edilmesi şeklinde başlıklandırılabilir.

#### 2.6.2.1. Markov Durumu

Markov modelin yapısal özelliklerinden ilk sıradaki, modelin bir durumu içermesi gerektirir. Modelde yer alan durumun doğal geçmişi, modelin sağlık durumları ve aralarındaki hareketler dikkate alınarak yapılandırıldığı göz önüne alındığında, Markov modelinin tasarlanmasında oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. Durumların özellikleri incelendiğinde ise Markov modellerinde sağlık durumunun farklı kategorilere ayrılmış olduğu belirtilmelidir. Ayrıca bu kategoriler veya sağlık durumlarının birbirini dışlaması ve modeldeki tüm insanları kapsaması gerekmektedir. Bu özellik herkesin herhangi bir zamanda bir sağlık durumunda bulunması gerektiği şeklinde özetlenebilir. Bu nedenle bireyler bir seferde yalnızca bir durumda olabilir ve belirli veya sabit bir süre boyunca bu durumda kalmaya devam ederler. Bu süre bir döngü olarak bilinmekte olup her döngünün sonunda hasta aynı sağlık durumunda kalabilir veya başka bir sağlık durumuna geçebilmektedir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 79).

Aşağıdaki Şekil 20'de üç sağlık durumunun birbirini dışladığı görülmektedir. Burada hastalar sadece iyi, hasta veya ölmüş olabilmektedirler. Modeldeki bireyler her dönemin sonunda hareket eder veya bir ok boyunca döngü yapmaktadırlar. Örneğin, iyi sağlık durumundan başlarsanız, nüks durumuna veya ölü durumuna geçebilir veya iyi durumda kalabilirsiniz. Benzer şekilde nüks durumundan iyi duruma veya ölü duruma geçebilir veya nüks durumunda kalabilirsiniz. Ölü duruma geldikten sonra, oradan başka bir duruma geçmek mümkün olmamaktadır ve bu durum "yutucu durum" olarak tanımlanmaktadır ve Markov model sürecinin sona ermesi için en az bir yutucu durumun olması gerekir (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 80; Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 213).





**Şekil 20. Markov Model Örneği**

#### 2.6.2.2. Geçiş Olasılıkları

Geçiş olasılıkları, bir Markov modelinin anahtar unsuru olup insanların bir sağlık durumundan diğerine nasıl geçeceğini tahmin etme rolüne sahiptir. Her durum için geçiş olasılıkları kümesinin toplamı 1'e eşit olmalıdır. Geçiş olasılıkları geçişleri gösteren dalların üzerine yazılabileceği gibi kullanım kolaylığı açısından geçiş matrislerinin oluşturulması daha faydalı olmaktadır. Uygulamada, geçiş matrisinin satırları, bir bireyin periyodun / döngünün (t) başlangıcında bulunduğu durumu temsil ederken, sütunlar bir bireyin bir sonraki dönemin / döngünün (t + 1) başlangıcında bulunduğu durumu temsil etmektedir. Bu nedenle, matristeki her eleman, satır durumundan sütun durumuna geçiş olasılığını göstermektedir (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart ve Torrance, 2015, s. 332-333; Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 214).

#### 2.6.2.3. Markovian Varsayımı, Markov Zinciri ve Markov Süreci

Markovian varsayımı, belirli bir sağlık durumundaki tüm hastaların geçmiş sağlık durumlarına veya o belirli durumda ne kadar süredir bulduklarına bakılmaksızın homojen olduğu varsayımına dayanmaktadır. Bu nedenle geçişler döngüden önce ne olduğuna dair değil modelin başlangıcındaki zamana bağlı olarak verilir. Modelin bu özelliğinden dolayı Markov modeli önceki döngülerde neler olduğuna dair hiçbir belleğe sahip değildir.

Markov zincirinde, geçiş olasılıkları zaman içinde sabit kalır. Bu, geçiş olasılıklarının, modelin tüm döngülerinde eşit olasılıkla meydana geldiği anlamına gelir. Bu varsayım her ne kadar Markov modelde kullanılsa da gerçek hayatla uyumlu olmayan ve zamana bağlı olasılıkların kullanılması gereken durumlar ile de karşılaşabilmektedir. Markov süreci ise geçiş olasılıklarının döngüden döngüye değişmesi olarak tanımlanmaktadır (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 216-217).

#### 2.6.2.4. Döngü Uzunluğu ve Zaman Süreci

Analizin zaman süreci, haftalar, aylar veya yıl gibi eşit bileşenlere bölünmüş olarak hesaplanabilir. Bunların her biri "döngü" olarak tanımlanmaktadır. Bir döngü, herhangi bir bireyin başka bir duruma geçiş olasılığından önce bir durumda harcayacağı minimum süreyi temsil etmektedir. Döngünün uzunluğu birçok farklı faktörden etkilenebilir. Ancak bir Markov modeli için uygun döngü uzunluğunun genel olarak tanımlanması, hastalığın altında yatan doğal seyrin doğru şekilde yansıtması ile gerçekleşmektedir. Maliyet ve sonuçlar, döngünün orta noktasında gerçekleşmiş gibi indirgenebilir. Markov modeller, maliyet ve sonuçların ortaya çıktığı nokta zaman içerisinde, indirgenmeye izin verecek şekilde kurgulanmış modellerdir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 217,219).

Takip edilen süreç, döngü uzunluğu ile ilişkili periyottur. Zaman süreci, modellerin çalıştığı toplam süredir. Zaman süreci, modelin ilgili maliyetlerinin veya faydalarının ne zaman durduğuna bağlı olarak devam etmektedir. Buradaki amaç karşılaştırılan örneğin uygulama, müdahale ya da ilaç arasındaki maliyetler ve sonuçlardaki anlamlı farklılıkları yakalamaktır ve bu zaman sürecinin bu farklılıkları yakalamak adına yeterli uzunlukta olması gerekmektedir. Genel olarak, zaman sürecinin kronik hastalıklar gibi bazı durumlarda bir ömür boyu olarak varsayılması bu farkın görülmesi açısından daha doğru bulunmaktadır. Bazı sorun türlerinde ise çeşitli nedenlerden dolayı modelde daha kısa bir zaman sürecinin kullanılması söz konusu olabilir. Bunun

nedeni sıklıkla maliyetlerin ve faydaların belirli bir süreden sonra ortaya çıkmaması, kısa döngü kullanımının karar vericilerin gereksinimlerine uygun olması veya uzun dönem modelleme yapılabilmesi için yeterli kanıt bulunmaması olarak sıralanabilir. Bu durumda uzun dönem yerine kısa dönem zaman sürecinin tercih edilmesi mümkündür. Diğer yandan Markov ağacının doğal bir sonu yoktur. Zaman içerisinde, örneğin iyi sağlık ya da nüks durumuna sahip bir modelde bu döngülerdeki hasta oranı azalsa da asla sifıra ulaşmayacaktır. Ancak modelin bir durma noktasına sahip olması gerekmektedir. Bu durumda modelde bir ömür boyu süreci kullanılırken, genellikle kohortta 100 yaşına ulaşanlar ile bu süreç sınırlandırılmaktadır (yani kohort, 100 yaşın üzerinde yaşayanları hariç tutar) (Edlin, McCabe, Hulme, Hall ve Wright, 2015, s. 84).

### **2.6.3. Microsimulasyon (Bireysel) Model, Dinamik Model, Ayrık Olaylar Simülasyon Modeli**

Aynı zamanda birinci dereceden Monte Carlo simülasyonları olarak da adlandırılan mikrosimülasyon modelinin ayırt edici özelliği, her seferinde bir kişiyi simüle etmesidir. Bir mikrosimülasyon modelinin veya daha genel olarak bireysel örnekleme modeli olarak tanımlanan modelin temel özelliği, her simüle edilmiş bireyin geçmişinin takip edilmesine izin vermesidir, böylece sağlık durumlarının sayısı büyük ölçüde azaltılabilmektedir. Mikrosimülasyon modelleri, simüle edilen her birey için sürekli olsun ya da olmasın birden çok komorbiditeyi izleyebilir ve komorbiditelerin birbiriyle etkileşime girmesine ve hasta sonuçlarını etkilemesine izin verebilir. Ayrıca mikrosimülasyon modelleri, olayları bir seferde bir döngü halinde simüle edebilir veya dağılımdan çekerek zamanda simüle edebilir, böylece devam eden zaman içinde modelleme yapabilir (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 9).

Bir diğer modelleme yöntemi ise dinamik modellerdir. Dinamik modeller araştırılan konu bulaşıcı hastalık olduğunda kullanılmaktadır. Bu modeller tipik

olarak, insanlar (örneğin hava veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon durumunda) veya insanlar ve hayvanlar (örneğin, zoonoz durumunda) arasındaki etkileşimleri ve bu etkileşimlerin bir hastalığın yayılmasını nasıl etkilediğini simüle etmek için diferansiyel denklemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu tür modeller, grip salgınından etkilenen bir okuldaki sınıfların yeri gibi bulaşıcı hastalıkların yayılmasıyla ilgili mekânsal ayrıntıları da içerebilir.

Ayrık olay simülasyonları ise öncelikli olarak sistemleri değerlendirmek için kullanılmaktadır. Hasta planlama ve kabul kurallarının yanı sıra hasta yönlendirme ve akış şemalarına da uygulanabilen modellerdir. Ayrık olay simülasyonları Markov modellerinden farklı olarak, belirli bir zaman aralığı (yani Markov döngüsü) içinde bir olay yaşama olasılığını modellemek yerine, zamanı sürekli bir ölçek gibi kullanıp, bir sonraki olaya kadar zaman dağılımını modeller (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, s. 10).

## **BÖLÜM 3: GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu bölüm araştırmanın amacı, evreni, veri toplama yöntemi ve araştırma tasarımı ile ilgili bilgilerden oluşmaktadır.

### **3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI**

Kronik solunum sistemi hastalıkları içerisinde yer alan astım gerek dünyada ve gerekse ülkemizde hastalık yükünde önemli bir paya sahip, ekonomik ve sosyal sonuçları olan önemli halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada 300 milyon kişiyi etkileyen ve erişkinlerde % 4,3 oranında bir prevalansa sahip olan astım, düşük yaşam kalitesi, sakatlık ve sağlık hizmet kullanımında önemli bir paya sahiptir (To ve diğerleri, 2012, s. 204). Türkiye’de ise yaklaşık 3-4 milyon kişiyi etkilediği (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014, s. 23) ve prevalansın % 4,4 olduğu açıklanmıştır (Tarraf ve diğerleri, 2018, s. 68). Astım vakasındaki artışlar ile birlikte ülke ekonomise getirdiği yük de artmaktadır. Özellikle kontrol altına alınmamış ve ağır astım vakasının sayısı, toplam vaka sayısı içerisinde daha düşük oranlara sahip olmakla birlikte (Hekking ve diğerleri, 2015, s. 896; Global Asthma Network, 2019, s. 86; von Bülow, Kriegbaum, Backer ve Porsbjerg, 2014, s. 759; Mungan ve diğerleri, 2018, s. 58) bu hastalar daha düşük yaşam kalitesine, daha fazla sağlık hizmeti kullanım ile birlikte direkt ve dolaylı maliyetlerin artışında daha büyük bir etkiye sahiptirler ve dolayısı ile ekonomik yükün büyük bir bölümünü oluşturmaktadırlar (Jansson ve diğerleri, 2020, s. 5; Nordon ve diğerleri, 2018, s. 42).

Astımın tedavisinde ise birincil amaç hava yolu inflamasyonunun azaltılması, semptomların kontrol altına alınması ve akut alevlenmeler gibi gelecek risklerin azaltılması yolu ile normal akciğer fonksiyonlarının sürdürülmesidir. Bu kapsamda hastalığın şiddetine göre farklı basamaklara ayrılmış astım vakalarında farklı tedavi seçenekleri düzenlenmektedir. Ancak çalışmanın örneklemini oluşturan ağır astım vakalarında hastalığın kontrol altında tutulabilmesi için daha yüksek doz ilaç tedavileri kullanılmasının yanı sıra

(yüksek doz inhaler kortikosteroid-lökotren resöptör antagonisti) standart tedavi yöntemlerine ek olarak tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R gibi biyolojik tedavi yöntemlerinin de eklenmesi önerilmektedir (Global Asthma Network, 2020, s. 51) Literatürde ağır astım vakalarında hastalığın endotiplerine göre farklı biyolojik tedavi kullanımının etkinliğine özgü farklı klinik deneysel araştırma sonuçları yer almaktadır (Casele ve diğerleri, 2019, s. 156; Khurana ve diğerleri, 2019, s. 2041; Busse ve diğerleri, 2019, s. 46; Corren, 2019, s. 1401) ancak farklı biyolojik tedavi seçeneklerinin kullanılması ile birlikte astımın tedavi maliyetleri de oldukça yükselmiştir. Dolayısı ile kıt kaynakların etkili ve verimli şekilde kullanılması gerekliliği astım tedavisi için kullanılan bu yeni nesil ilaçların ekonomik açıdan etkililiğinin değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Artık pek çok ülkede yeni ilaçların, tedavi yöntemlerinin ve tıbbi malzemelerin geri ödemeye esas olup olamayacağı ve geri ödenecekse bunun hangi koşullarda gerçekleştirileceğine karar verilirken maliyet ve faydalarının ekonomik değerlendirme yöntemlerine göre tespit edilmesi zorunluluğu bulunmaktadır (Sabik ve Lie, 2008, s. 4-10).

Örneğin, İngiltere’de ilaç ve tıbbi malzemelerin geri ödemesinde NICE (National Institute for Clinical Excellence) tarafından yayımlanan rehberler kullanılmaktadır (National Institute for Health and Care Excellence, 2020) ve kapsamda farklı ülkelerde farklı biyolojik tedavi yöntemlerinin kullanımı ile ilgili maliyet etkililik çalışmaları yürütülmüştür. Ancak Türkiye’de yeni bir ilacın geri ödeme kapsamına alınabilmesi için güvenilirlik, etki ve kalitenin yanı sıra maliyet etkililik kriterinin de göz önünde bulundurulması amacı ile hazırlanmış rehberler bulunmamaktadır. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu tarafında 2017 yılında hazırlanmış raporda mevcut ilaç geri ödeme politikalarının devam etmesi varsayımı altında 2018 yılında 2015 yılına göre astım ve KOAH gibi solunum sistemi ilaçlarının tüketiminde %12’lik bir artışın olacağı belirtilmiş ve elde edilen neticeler ışığında kamu maliyesine katkı sağlanabilmesi için ilaca ayrılan kaynağın akılcı bir şekilde kullanılması gerektiği ifade edilmesine rağmen (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2017, s. 23-26) astımın tedavisinde

kullanılan yeni nesil tedavi yöntemlerine ilişkin herhangi bir maliyet etkililik çalışması bulunmamaktadır.

Bu kapsamda araştırmanın birincil amacı; ağır astım tanısı almış erişkin hastaların tedavisinde kullanılmakta olan standart kombine tedavi ile kombine tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet etkililiğinin değerlendirilmesidir. Bu amacı gerçekleştirmek için belirlenen hedefler ise aşağıda sıralanmıştır.

- ❖ Erişkin ağır astımlı hastalarda standart kombine tedavi ve standart tedaviye ek omalizumab kullanımının Sosyal Güvenlik Kurumu açısından ve gerçek veriler üzerinden bir yıllık maliyetlerinin belirlenmesi
- ❖ Erişkin ağır astımlı hastalarda standart kombine tedavi ve standart tedaviye ek omalizumab kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisinin belirlenmesi
- ❖ Erişkin ağır astımlı hastalarda standart kombine tedavi ve standart tedaviye ek omalizumab kullanımının klinik etkinliğinin belirlenmesi
- ❖ Erişkin astımlı hastalarda standart kombine tedavi ve standart tedaviye ek omalizumab kullanımının bütçe etkisinin belirlenmesi.

Ayrıca araştırma sonunda erişkin astımlı hastalarda standart tedavi ve standart tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet etkililiğini belirleyen parametrelerin belirsizliği ve maliyet etkililiği değiştirebilecek farklı senaryoların kullanımı durumunda bu iki farklı tedavi seçeneği arasındaki maliyet etkililik belirlenecektir.

Bu çalışma Türkiye’de ağır astım hastalarında kullanılan ilaç tedavisine yönelik yöntemlerin maliyet etkililik analizi kapsamında incelendiği ilk araştırma olacaktır. Diğer taraftan çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar, hizmet sunucularına iki farklı tedavi yönteminin klinik etkililiği konusunda, geri ödeme kurumlarına ise maliyet etkililik konusunda bilgi sağlayacaktır.

### 3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU

Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurulmuş ve 27.11.2017 tarih ve 582 Karar nolu Girişimsel Olmayan Araştırmaların yapılmasına ilişkin Ek 2'de sunulan izin alınmıştır. Ayrıca araştırmanın farklı hastanelerde yapılacak olması nedeniyle hastanelerin Başhekimlik (Ek 3) ve Anabilim Dalı Başkanlıklarına (Ek 4) resmi yazı yazılarak gerekli izinler tamamlanmıştır.

### 3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ ve KOŞULLAR

Araştırma Ankara ilinde yer alan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi olmak üzere Türkiye'nin üç büyük üniversite ve bir dal hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini bu hastanelerin Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı'na başvuran ICD 10 tanı koduna göre J 45 (Astım) tanısı almış ve hastanın semptomları, solunum fonksiyon testleri, tedavi ihtiyacı gibi klinik durumları ile uluslararası rehberler de dikkate alınarak hekim tarafından ağır astım (V. basamak) olarak basamaklandırılmış 16-80 yaş grubu arası standart kombine tedavi ve standart kombine tedaviye ek omalizumab kullanan hastalardan oluşmaktadır.

Araştırmada örneklem çekilmemiş olup dışlama kriterleri içerisinde yer almayan ve araştırmayı kabul eden hastaların tamamına ulaşılabildiği planlanmıştır. Bunun için iki farklı zaman diliminde, araştırmanın yapıldığı hastanelerde uzman hekimler ile birlikte geriye dönük olarak hasta dosyaları incelenmiştir. İlk grup hasta Şubat 2018 tarihinden itibaren ikinci grup hasta ise Kasım 2019 tarihinden itibaren geriye dönük olarak bir yıl süre ile incelenmiş ve araştırmayı kabul eden 89 standart tedavi ve 127 omalizumab+standart tedavi alan toplam 216 hasta ile Mart 2018 ve Ocak 2020 tarihleri arasında görüşmeler gerçekleştirilmiştir. Ancak görüşmeler sırasında alınan hasta öyküleri değerlendirildiğinde bazı



hastaların dâhil olma kriterleri dışında kaldığı belirlenmiş ve bu hasta dosyaları uzman hekimler ile birlikte yeniden incelendiğinde 8 standart tedavi alan ve bir omalizumab tedavisi alan hastanın araştırma kapsamına alınmamasına karar verilerek, araştırmanın analizleri 80 standart tedavi ve 126 omalizumab + standart tedavi alan 206 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

### 3.4. DÂHİL OLMA ve DIŞLAMA KRİTERLERİ

Araştırmanın dâhil olma ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

- ✚ ≥ 16 yaş ve < 80 yaş arası olma
- ✚ Araştırma evreninde ve koşullarında belirtildiği şekilde göğüs hastalıkları/alerji ve immünoloji uzmanı tarafından yapılan değerlendirme sonucunda, J45 astım tanısı almış olma ve 5 basamak ağır astım olarak sınıflandırılarak standart kombine tedavi ya da omalizumab + standart kombine tedavi alıyor olma
- ✚ Araştırmanın yapıldığı hastanelerde minimum yılda dört kez kontrol ya da tedavi amaçlı başvurma,
- ✚ Görüşmenin yapılacağı tarih itibari ile standart tedavi alan grup için tedavinin en az 6 aydan daha uzun sürüyor olması, omalizumab + standart kombine tedavi alan grup için 16 haftadan daha uzun süredir tedavi alıyor olması
- ✚ Ağır astım tanısı ile birlikte pulmoner tüberküloz, akciğer kanseri ya da sarkoidoz tanısı olmaması
- ✚ Araştırmaya katılmaya onam verme

### 3.5. ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI

Literatürde araştırma konusu ile ilgili olarak farklı modeller kullanılmış olması ve çalışmanın veri toplama aşamasından analiz aşamasına kadar izlenen yollarda farklı yaklaşımlarda bulunulabileceğinden dolayı bazı varsayımlarda bulunulmuştur. Bunlar aşağıdaki sıralanmıştır.

1. Görüşmeler sırasında katılımcıların soru formunda yer alan sorulara yansız ve bilinçli olarak yanıt verdikleri ayrıca akut alevlenme sayıları, araştırmanın yapıldığı hastane dışında farklı hastane başvuruları gibi geriye dönük sorulan soruların yanıtlarını mümkün olduğunca doğru hatırladıkları,
2. Hastalığın seyrine ilişkin klinik değerlendirme ve yaşam kalitesi ölçeklerinde yer alan soruların nicelik ve nitelik bakımından yeterli olduğu,
3. Hastanelerin faturalandırma biriminden alınan maliyetlere ilişkin tüm verilerin doğru şekilde kayıt altına alındığı,
4. Hastaların araştırmanın yapıldığı hastane dışındaki başvurularının maliyetlerinin doğru şekilde tahmin edildiği,
5. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik EQ-5D-5L ölçeğinin sonuçlarının ağırlıklandırılmasında kullanılan Almanya'ya ait katsayıların Türkiye'nin yaşam kalitesi ağırlıklarını yansıttığı,
6. Astımlı hastaların tedavi süreçleri boyunca modelde yer alan sağlık durumlarında ve bu durumların herhangi bir döngüde yalnızca birinde bulunabileceği,
7. Model girdisi olarak kullanılan farklı ülkelere ait bazı verilerin (astımla ilişkili ölümler, farklı sağlık durumlarında yaşam kalitesindeki azalma miktarı, relatif risk ve geçiş olasılıkları) farklı ülkelerde yaşayan hastalar için farklı olmadığı varsayılmıştır.

### **3.6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI**

Araştırmaya ait kısıtlar aşağıda sıralanmaktadır.

- ❖ Araştırmanın yapıldığı tedavi için randevulu çalışmayan hastanelerde hastaların iletişim bilgileri sistemde yanlış ya da eksik kayıtlı olduğundan araştırma evreninde olmasına rağmen bu hastalar ile görüşme sağlanamamıştır.
- ❖ Araştırmaya katılan ağır astım tanısı almış hastaların komorbiditeleri ve eşlik eden başka kronik hastalık durumları birbirinden farklılık

göstermektedir. Veri toplama aşamasında hastaların komorbiditeleri dikkate alınırken eşlik eden diğer kronik hastalıklarının olmadığı varsayılmış ve model girdileri bu şekilde hesaplanmıştır.

- ❖ Hastalığın seyri sırasında astım hastalarında düşük, orta ya da ağır astım alevlenmeleri görülebilmekte ve bu hastalar modele dâhil edildiği şekilde farklı sağlık durumlarına geçiş yapılabilmektedir. Araştırmanın yapıldığı hastanelere Türkiye’de farklı illerde ikamet eden hastalar başvurmakta ve takip tedavilerini buralarda gerçekleştirmekle birlikte bu alevlenmeler sırasında buldukları illerde farklı hastanelere başvurabilmektedirler. Bu nedenle hastaların farklı hastanelere başvuru yaptıklarını beyan ettikleri durumlarda gerçekleşen maliyetler tahmin edilmek zorunda kalmıştır.
- ❖ EQ-5D-5L Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Türkiye için yaşam kalitesi ağırlıkları bulunmamaktadır. Bu nedenle, yaşam kalitesine ilişkin analizlerde Almanya’ya ait katsayı kullanılmıştır.
- ❖ Araştırma kapsamında tüm soru formları yüz yüze uygulanmaya çalışılmıştır. Ancak yüz yüze görüşme ayarlanamayan, özellikle il dışındaki hastalar ile hekiminin hastayı bilgilendirmesi sonrasında telefon aracılığı ile iletişime geçilmek zorunda kalmıştır.

### **3.7. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ**

Araştırmanın güçlü yönlerini aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür. Bu kapsamda;

- ❖ Bu araştırma Türkiye’de astım hastalığına yönelik kullanılan biyolojik bir ajan olan omalizumab’ın maliyet etkililiğinin gerçekleştirildiği ilk çalışmadır.
- ❖ Bu araştırma aynı zamanda TÜBİTAK tarafından desteklenmiş olup bu kapsamda araştırmanın analizleri Hollanda RUG Üniversite Medikal Araştırma Merkezinde (UMCG)’de ekonomik değerlendirmelere yönelik alınan eğitimler sonrasında gerçekleştirilmiştir.

- ❖ Bir diğ er güçlü yönü ise Türkiye’de daha önce yapılmış maliyet etkililik analizlerinde kullanılmayan analiz teknikleri ve görseller kullanılmıştır. Bunlar tek yönlü duyarlılık analizlerinin görselleştirilmesinde kullanılan Tornado Diagramı ve olasılıksal duyarlılık analizi için kullanılan Monte Carlo Simülasyonu’dur. Özellikle olasılıksal duyarlılık analizi (PSA) şimdiye kadar herhangi bir maliyet etkililik çalışmasında kullanılmamıştır.

### 3.8. VERİ TOPLAMA ARACI ve YÖNTEMİ

Araştırma kapsamında verilerin toplanması iki farklı aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada maliyet verileri toplanmış ikinci aşamada ise etkililik verileri toplanarak maliyet etkililik analizi yapılmıştır. Ayrıca astım hastalarının hastalığa ilişkin klinik bulgularının belirlenmesi ve hastalık geçmişinin anlaşılması adına hazırlanan olgu formu da araştırma kapsamında kullanılmıştır (Ek 5). Aşağıda başlıklar halinde ilgili aşamalar daha detaylı aktarılacak olup bu süreçte kullanılacak anketleri test etmek için araştırmaya dâhil edilmeyen 5 farklı ağır astımlı hasta ile pilot çalışma yapılmıştır. Çalışmada görüşme süresi, soruların anlaşılabilirliği, açıklanması gereken soruların varlığı, alınacak ek notlar ya da ankete eklenmesi gereken ek bilgilerin var olup olmadığı ortaya konmaya çalışılmıştır.

Araştırma kullanılan soru formları ayrıca araştırmacı tarafından yüz yüze uygulanmıştır. Ancak öncesinde araştırmacı Deniz Tugay’ın araştırmaya dâhil edilen hastaların kliniğe başvuruları sırasında kendileriyle yüz yüze görüşeceği veya gerektiği durumlarda telefonla iletişime geçeceği konusunda hemşire ya da klinikte çalışan diğ er çalışanlar tarafından bilgi verildi. Sonrasında ise hastaların kliniği ne zaman ziyaret edeceği (omalizumab tedavisi, kontrolü, ilaç reçetesi vb.) konusunda uzman hekim, hemşire ve hastalar ile görüşülerek bir zaman çizelgesi oluşturuldu ve görüşmeler önceden planlandı. Tüm soru formlarının hastalara uygulama süresi ise bir hasta için ortalama 50 dakika olarak kayıt altına alınmıştır.

### 3.8.1. Maliyet Verilerinin Toplanması

Araştırmada hizmet başına ödeme kapsamında Türkiye’de sağlık hizmetlerine ödeme yapan kurum olan Sosyal Sigortalar Kurumu perspektifinden maliyet etkililik analizi gerçekleştirilmiştir. Bunun için ağır astım tanısı almış hastaların isim listesi hazırlanarak, hastanelerin Başhekimliklerinden resmi yazı ile maliyet verileri talep edilmiş ve sonrasında ilgili birimlerden hastane otomasyon sistemi üzerinden MEDULA veri tabanına aktarılan maliyet verileri hasta bazında acil başvuru, yatış, ekstra poliklinik başvurusu ve normal poliklinik başvurusu şeklinde temin edilmiştir. Veriler hasta bazında verilirken ilgili hastaneye ait ağır astımlı hastaların tüm başvuruları temin edilmiş ve araştırmaya katılan hekimler ile birlikte araştırmacı tarafından ilgili başvurunun ICD-10 tanı kodlarına göre maliyet verileri içerisinde yer alıp almamasına karar verilmiştir. Örneğin ağır astım tanısı almış bir hastanın genel cerrahi polikliniğine GÖRH tanısı ile başvurması durumunda hastanın komorbiditesi olup olmadığı incelenmiş eğer GÖRH tanısı varsa o hastanın genel cerrahiye yapmış olduğu bu başvuru poliklinik başvurusu kalemi altında kaydedilmiştir. Ya da hastanın ayda bir kez omalizumab tedavisi olmasına rağmen hasta, ilgili ayda iki kez alerji ve immünoloji polikliniğine başvuruda bulunmuşsa, hastanın başvuru nedeni ICD 10 kodundan incelenerek ek bir semptom ile başvuruda bulunmuş ise bu durum ekstra poliklinik başvurusu içerisinde değerlendirilmiştir.

Bir diğer maliyet kalemi ise tahmini maliyetlerden oluşmaktadır. Araştırmaya katılan hastaların yaklaşık %30’u il dışından gelmektedir. Ankara ilinde yaşayan hastaların bazıları ise araştırma kapsamında yer alan dört büyük hastaneye uzak ilçelerde yaşamaktadır. Bu nedenle Ankara ili dışında yaşayan ayaktan, acil ya da yatarak sağlık hizmeti almak için buldukları ildeki farklı hastanelere uzak ilçelerdeki hastalar ise acil herhangi bir durum olduğunda buldukları ikamete en yakın hastaneye başvurumaktadırlar. Bu nedenle bu hastaların yapmış oldukları başvuru maliyetleri uzman görüşü, hasta dosyaları ve hasta beyanlarına dayalı olarak SUT fiyat listesi kapsamında tahmin edilmiştir.

Diğer bir konu tahmini maliyete dâhil edilen maliyet kalemlerinin çoğunun standart tedavi alan grupta yer alan hastalara ait olması ile ilgilidir. Bu durumun temel nedeni standart tedavi alan hastaların atak (alevlenme) sayılarının fazla olması nedeni acil başvuru öncelikli olmak üzere sağlık hizmeti almak için çok sık hastane başvurularının olmasından kaynaklanmaktadır. Omalizumab tedavisi başladıktan sonra alevlenme sayısının azalması ile birlikte omalizumab tedavisinin 15'er günlük ya da 30'ar günlük olması nedeniyle poliklinik başvurusu dışında acil başvuru ve yatış gibi sağlık hizmetlerine olan ihtiyaç azalmıştır (Rózyk ve diğerleri, 2018, s.1-5). Bundan dolayı omalizumab + standart tedavi alan gruptaki hastaların tahmini maliyet kalemleri daha düşüktür.

Tahmini maliyet kullanımı ile ilgili literatür incelendiğinde gerek ulusal gerekse uluslararası kaynaklara ulaşmak mümkündür. Bavbek ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada Türkiye'deki ödeyici kurum Sosyal Sigortalar Kurumu perspektifinden ağır astımın ekonomik yükü belirlenmiştir. Bu çalışma kapsamında belirlenen maliyetler direkt maliyetler olup uzman görüşlerine dayalı olarak yatış, ayaktan başvuru, laboratuvar ve radyolojik testler, ilaç tedavi ve ekipmanları, komorbidite maliyet kalemlerinden oluşmuştur (Bavbek ve diğerleri, 2021, s. 130). Ekonomik değerlendirmeler konusunda farklı birçok çalışması bulunun Gray ve arkadaşları tarafından maliyet etkililik analizi sırasında bazı durumlarda ölçmenin hasta kayıtları ve hasta notları gibi kaynaklardan elde edilebileceği bildirilmiştir (Gray, Clarke, Wolstenholme ve Wordsworth, 2012, s. 120). Bir diğer konu ise maliyet etkililik analizinin diğer girdi parametrelerinde olduğu gibi maliyet verilerinde de çalışmaya özgü gerçek verinin kullanılmasıdır. Ancak araştırmaya özgü gerçek verinin elde edilemediği durumlarda farklı araştırmalardan elde edilmiş konuya özgü verilerin kullanılması da mümkündür. Örneğin Littlewood ve arkadaşları tarafından 2006 yılında renal yetmezliği olan hipertansif hastalarda nitrendipine karşı moksonidin ile gerçekleştirilen adjuvan tedavinin maliyet etkililiğinin incelendiği araştırmada, son dönem renal hastalığı olan hastaların diyaliz, transplantasyon (konsültasyon, teşhis, tetkik ve diüretik tedavi maliyetleri dahil) ve terminal

dönem bakım maliyetleri 1997 ve 2001 yıllarında gerçekleştirilmiş farklı çalışmalardan elde edilmiştir (Littlewood ve diğerleri, 2007, s. 4).

Batura ve arkadaşları ise yayımladıkları makalede orta ve düşük gelirli ülkelerde halk sağlığı araştırmaları arasındaki karşılaştırılabilir maliyet verileri açısından ve verilerin toplanması, analizi noktasında yapılacak çalışmalarda kendi yapmış oldukları çalışmaları temel alarak yaşanabilecek zorluklardan ve bu durumlarda faydalı olabilecek çözüm önerilerinden bahsetmişlerdir (Batura ve diğerleri, 2014, s.1). Bu kapsamda da maliyet etkililik analizlerinde maliyet verilerinin toplanmasında kullanılan mikro ve makro maliyetleme yaklaşımlarından bahsederek özellikle mikro-maliyetleme yöntemi ile elde edilecek maliyet verilerinin daha çok veri tabanlarından, kişisel bildiri kayıtlarından, zaman ve hareket etüdlerinden ve yönetici anketlerinden elde edilebileceği vurgulanmıştır. Bir diğer vurgu yapılan konu ise brüt maliyetlendirme ile ilgilidir. Yine bu makalede maliyet analizi sırasında brüt maliyetlerin kullanıldığı durumlarda, hizmet sunumunun toplam maliyetin önce kurumsal düzeyde hesaplandığı ve daha sonra departmanlara, hizmet birimlerine veya hastalara ayrıştırıldığı belirtilmiştir. Bu ayrıştırma sırasında ise kaynakların genellikle son kullanıcılar arasında eşit olarak dağıtıldığı varsayıldığı ifade edilmiştir. Bu nedenle brüt maliyetlendirmenin, tüm son kullanıcılar için aynı olmayan hizmetler için uygun olmadığı ancak benzer hizmet sunumu alan son kullanıcılar için uygun olacağı belirtilmiştir. Bu tür yaklaşımın kullanıldığı maliyet etkililik gibi araştırmalarda ise verilerin sıklıkla muhasebe veri tabanlarından, Türkiye’de kullanılan SUT gibi tarife dokümanlarından, piyasa fiyatlarından veya yayınlanmış çalışmalardan geriye dönük şekilde elde edilebileceği vurgulanmaktadır (Batura ve diğerleri, 2014, s.3).

Bavbek ve arkadaşları tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışmada ise Türkiye için ağır astımın ekonomik yükü geri ödeme kurumu olan Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden incelenmiş ve yayımlanmıştır. Çalışmada hasta başına yıllık maliyetler, direkt medikal maliyetler olarak ve uzman görüşlerine dayalı olacak şekilde SUT fiyatları üzerinden hesaplanmıştır (Bavbek ve diğerleri, 2021, s. 130).

Sonuç olarak maliyet etkililik çalışmalarında maliyet verileri için gerçek verilerin kullanılması en doğru olan yöntem olmakla birlikte gerçek verilerin elde edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda uzman görüşleri üzerinden, bireysel bildirimlerden ya da daha önceki benzer araştırmalardan elde edilmiş maliyet verilerinin kullanılması mümkündür. Ayrıca benzer hizmet sunumu kullanan son kullanıcılar için kısaca benzer sağlık hizmeti aldığı varsayılabilir hasta grupları için brüt maliyetlendirme yönteminin kullanılabileceği ve bunun yaparken de SUT gibi tarife dokümanları temel alınarak maliyetlendirmeye gidilebileceği belirtilebilir.

Bu kapsamda ağır astımlı hastalarda kişisel bildirimler, uzman görüşü ve SUT fiyatları kullanılarak tahmini/brüt maliyetler hesaplanmıştır. Tahmini maliyetlendirme yapılırken, hem standart tedavi alan hem de omalizumab kullanan ağır astımlı hastaların, akut alevlenme durumlarında alacakları acil servis hizmetleri, poliklinik başvuruları sırasında alacakları hizmetler ve yatış öyküsü bulunan hastaların, yatışları sırasında ortalama kalış süreleri ile yapılacak işlemlerin uzman görüşü ve hasta geri bildirimleri çerçevesinde benzer olduğu varsayılmıştır.

### **3.8.2. Etkililik Verilerinin Toplanması**

Araştırmada etkililik verisi olarak QALY skorları kullanılmıştır. Araştırmada maliyet etkililik analizi için kullanılacak QALY (Quality Adjusted Life Year) skorları için The EuroQol Group Association tarafından geliştirilen EQ-5D-5L Ölçeği kullanılmıştır (euroqol.org).

İki bölümden oluşan ölçeğin ilk kısmı beşli likert tipinde hareket edebilme, kendi kendine bakabilme, olağan işleri yürütebilme, ağrı/rahatsızlık durumu ve endişe/moral bozukluğu durumları olmak üzere beş farklı boyuttan oluşmaktadır. Her bir soru farklı bir boyutu ifade etmekte olup 1 yanıtı en iyi sağlık durumunu 5 ise en kötü sağlık durumunu ifade etmektedir. Ölçekte yer alan tüm sorulara 1 ile 5 arasında bir skor verdiğinde 5 haneli bir skor oluşmaktadır. Ortaya çıkan bu skor, 0'ın ölümü 1'in mükemmel sağlığı ifade



ettiği bir ölçek üzerinde, ülkelere özgü belirlenmiş ağırlıklar ile değerlendirilmektedir. Bu ağırlıklar EQ-5D aracının en önemli özelliğidir ve sağlık hizmeti müdahalelerinin ekonomik değerlendirmelerini gerçekleştirebilmek için kullanılan kaliteye göre ayarlanmış yaşam yıllarının (QALY'ler) hesaplanmasını kolaylaştırmaktadır. EuroQol Group'un aslında ilk çalışması, EQ-5D-3L değer setlerinden oluşmaktadır. Bu oluşturulmuş set 3 boyutlu iken sonrasında yeni EQ-5D-5L geliştirilerek 5 boyutlu bir ölçek oluşturulmuştur. Bunun için her iki ölçek arasında bir "geçiş" oluşturulmaya çalışılmış ve EQ-5D'nin hem 3 seviyeli hem de 5 seviyeli versiyonlarını uygulayan bir çalışma koordine edilmiştir. Bu çalışmada 6 ülkede toplam 3691 katılımcı ile hem 3 boyutlu hem de 5 boyutlu ölçek Danimarka, İngiltere, İtalya, Hollanda, Polonya ve İskoçya'da farklı alt gruplar ve geniş bir sağlık düzeyi yelpazesi hedeflenerek gerçekleştirilmiştir. Sonrasında ise EQ-5D-5L ölçeğine özgü Danimarka, Fransa, Almanya, Japonya, Hollanda, İspanya, Tayland, Birleşik Krallık, ABD ve Zimbabve gibi ülkeler için yaşam kalitesi ağırlıkları hesaplanmıştır.

Bu kapsamda araştırmada EQ-5D-5L ölçeği ağır astımlı olup standart tedavi grubunda olan 80 hastaya en az 6 ay standart tedavi almak kaydı ile farklı zaman dilimlerinde bir kez, omalizumab kullanan 126 hastaya ise omalizumab tedavisini en az 16 hafta almak kaydı ile farklı zaman dilimlerinde bir kez olmak üzere uygulanmıştır. Ölçeğin Türkçe versiyonu için EuroQol Grup ile iletişime geçilerek en son kullanımda olan EQ-5D-5L ölçeğinin kullanım izni (Ek 6) ve Türkçe versiyonu temin edilmiştir (Ek 7). Ayrıca uygulanan ölçekten elde edilecek ağırlık değerleri için yukarıda bahsedildiği üzere Türkiye'ye özgü bir ağırlık hesaplanmadığından dolayı Almanya'ya ait yaşam kalitesi ağırlıkları kullanılmış ve Ek 8'de elde edilen ağırlık skorları sunulmuştur. Senaryo analizleri için ise Hollanda ağırlıkları kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır.

Ölçeğin ikinci kısmında yer alan Görsel Analog Ölçeği (Visual Analog Scale – VAS) ise EQ-5D-5L ölçeği ile benzer şekilde araştırma grubuna uygulanmıştır. Görsel Analog Ölçeği yanıtlayıcılara soru formunun uygulandığı gün ki sağlık durumlarını hayal ederek 0 (en kötü sağlık durumu) ile 100 (en iyi sağlık

durumu) puan arasında bir derecelendirme yaptıkları ölçektir. Bu ölçekten de elde edilen skorlar her iki grup için IBM SPSS 21.0 paket programında analiz edilerek tablolatırılmıştır.

Araştırmada ayrıca hastaların fonksiyonel problemlerini temel alarak yaşam kalitesini ölçmek amacı için astım hastalarına özgü hazırlanmış olan AQLQ- Asthma Quality of Life Questionnaire ölçęęi kullanılmıştır (Juniper, Guyatt, Epstein, Ferrie, Jaeschke ve Hiller, 1992, s. 76). Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (AQLQ) astım hastalığına özgü olarak hazırlanmış olup ölçek ile hastalığın hem fiziksel hem de duygusal etkisinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

AQLQ dört farklı boyut ve bu boyutların değerlendirilmesi için toplamda 32 sorudan oluşan bir ölçektir. Ölçek birinci boyut olan aktivite sınırlaması için 11 madde (madde no. 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32), ikinci boyut olan semptomlar için 12 madde (madde no. 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30), üçüncü boyut olan duygusal fonksiyon için 5 madde (madde no. 7, 13, 15, 21, 27) ve son boyut çevresel uyaranlar için 4 maddeden (madde no. 9, 17, 23, 26) oluşmaktadır. AQLQ ölçęęinin puanları liket tip ölçekte 1 ile 7 arasında (1= ciddi şekilde bozulmuş, 7= hiç bozulmamış) sınıflandırılmaktadır.

AQLQ ile ilgili çeşitli ülkelerde yürütölen 6'dan fazla yayınlanmış doğrulama çalışmalarında güçlü ölçüm yeteneğine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan güvenilirlik çalışmalarında yüksek test-tekrar test güvenilirliğine sahip olduğu (sınıf içi korelasyon katsayısı > 0,95) ve farklı düzeylerde hastalığın seyrettiği astımlı hastaları kolayca ayırt edebildiği belirlenmiştir. AQLQ'nun zaman içinde hastanın kendinde yaşanan değişime de çok duyarlı olduğu belirlenmiştir. Kapsamlı yapı geçerliliği çalışmalarında ise (hem kesitsel hem de boylamsal), AQLQ'nun diğer klinik astım durumu ve jenerik sağlık durumu ölçümleriyle uygun şekilde korele olduğunu ve bilinen etkili tedavilere yanıt verdiğini saptanmıştır. Bu çalışmalar, AQLQ'nun astımlı yetişkinlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini gerçekten ölçtüğüne dair çok güçlü bir kanıt oluşturmakla birlikte 7 puanlık bir skalada 0,5'lik bri değişimin bile klinik olarak oluşturmuştur. Ek olarak, 7 puanlık skalada 0,5 puandaki bir değişikliğin klinik

olarak önemli kabul edilebileceği ve hastanın tedavisinde yapılmış bir değişikliği gerekçelendirebileceği (gereksiz yan etkilerin veya aşırı maliyetlerin olmaması durumunda) vurgulanmıştır.

Bu kapsamda araştırmada AQLQ ölçeği ağır astımlı olup standart tedavi grubunda olan 80 hastaya en az 6 ay standart tedavi almak kaydı ile farklı zaman dilimlerinde bir kez, omalizumab kullanan 126 hastaya ise omalizumab tedavisini en az 16 hafta almak kaydı ile farklı zaman dilimlerinde bir kez olmak üzere uygulanmıştır. Ölçeğin Türkçe versiyonu için Prof. Elizabeth Juniper adına çalışmaları yürüten Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control ile iletişime geçilmiş ve ölçeğin kullanım onayı (Ek 9) ile birlikte Türkçe versiyonu alınmıştır (Ek 10). Ayrıca ölçeğin Türk hasta örneğinde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Alpaydın ve arkadaşları tarafından yapılmış AQLQ iç uyumluluğu kısaca Cronbach's alpha değeri 0,81-0,87 arasında değiştiği belirlenmiş ve diğer yapılan farklı analizler sonrasında AQLQ'nun Türkçe sürümünün erişkin astımlı Türk hastalarda uygulanabilir, geçerli ve güvenilir olduğunu ortaya konmuştur (Alpaydın ve diğerleri, 2011, s. 321).

Son olarak tedavinin etkinliği ve hastaların takibi amaçlı olarak araştırmaya katılan tüm hastalara dâhil olma kriteri çerçevesinde, farklı zaman dilimlerinde bir kez olmak üzere Astım Kontrol Testi (AKT) uygulanmıştır. İlgili soru formunun Türkçe versiyonuna ise <https://www.asthmacontroltest.com/> sitesinden ulaşılmıştır (Ek 11). Astım kontrol testi, dünya çapında sağlık hizmet sağlayıcıları tarafından yaygın olarak kullanılan bir araç olup yüzlerce astımlı kişiye uygulanarak bilimsel olarak test edilmiş bir soru formudur. Soru formunun amacı, astım semptomlarının iyi kontrol edilip edilmediğini belirlemeye yardımcı olmaktadır. Astım kontrol testinde yüksek puan iyi kontrolü, düşük puan ise kötü kontrolü temsil etmekte olup katılımcılar 5 sorudan oluşan anketi 1 ile 5 arasında herhangi bir değerde puanlayabilmektedirler. Alınan toplam skor, hastalığın seyri ve tedavi sürecine ilişkin bilgi vermektedir.

Astım Kontrol Testinin geliştiricileri olan Nathan ve arkadaşları 2004 yılında yayımlamış oldukları makalede, astım kontrolü kötü hastaları tanımlamak için Astım Kontrol Testi skorları ile uzman değerlendirme dereceleri arasında güçlü bir korelasyon saptamış olduklarını, hatta ilginç şekilde bu belirlenen korelasyonun uzman değerlendirme derecesi ile FEV1 arasında olan korelasyondan daha güçlü olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca bu makalede Astım Kontrol Testinin hem klinik olarak doğrulanmış bir ölçüm aracı olduğu ve astım hastalarının değerlendirilmesinde klinisyenlere yardımcı olduğu hem de astım tedavi rehberlerinin değerlendirilmesi ve düzenlenmesine yönelik gelecekteki çabalarda önemli rol oynayacağı vurgulanmıştır (Nathan ve diğerleri, 2004, s. 64-65).

### **3.8.3. Maliyet Etkililiğın Belirlenmesi**

Omalizumab ve standart tedavi alan ağır astımlı hastalar ile sadece standart tedavi ile kontrol altında tutulmaya çalışılan ağır astımlı hastaların maliyet etkililiklerinin karşılaştırılabilmesi için maliyet fayda analizi yöntemi kullanılmıştır. Her iki tedavi grubunda yer alan hastaların maliyetleri Türkiye'deki geri ödeme kurumu olan Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden hesaplanmıştır. Maliyetler Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden belirlendikten sonra etkililik verileri için standart tedavi alan grubun QALY değerleri kullanılmış, ağır astımlı bir hastanın ayaktan sağlık kuruluşuna başvurusu, acil başvuru ve yatış sırasında Türkiye'ye ait QALY değerleri bulunmadığı için ayaktan başvuru ve yatışlar için Lyod ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma sonuçları kullanılmış, acil başvurular için ise bu araştırma sonucu verileri dikkate alınarak varsayımda bulunulmuştur. Standart tedaviye ek omalizumab kullanan ağır astımlı hastaların QALY değerleri, Sullivan ve arkadaşları tarafından PROSPERO araştırması (<https://lungresearch.arizona.edu/study/prospero>) dikkate alınarak elde edilen veriler kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen relatif riskler ve sağlık durumları arasındaki geçiş olasılıkları OML+ST grubu için etkililik verilerinin hesaplanmasında girdi verilerini oluşturmuştur.

Maliyet etkililik oranının belirlenmesi için Markov modelden faydalanılmıştır. Aşağıda araştırma modeline ilişkin detaylı bilgiler yer almakla birlikte modelde altı farklı sağlık durumu kullanılmıştır. Bunlar ağır astım, ayaktan tedavi, acil başvuru ihtiyacına neden olan alevlenme ve yatarak tedavi gerektiren alevlenme şeklinde ağır astımlı hastalarda görülebilecek dört farklı sağlık durumundan astıma bağlı ölümler ve tüm ölümler şeklinde sınıflandırılmıştır. Sağlık durumlarından ölümlere geçiş olasılıkları hesaplanırken ise yaşa standartize ölüm girdi parametresi olarak kullanılmış ve buradaki geçişler bu oran dikkate alınarak ağırlıklandırılmıştır. Sonrasında yukarıda sıralanan tüm girdi parametreleri kullanılarak artan maliyet etkililik oranı hesaplanmıştır (ICER). ICER değeri hesaplanırken bir yıllık veriler kullanıldığı için indirgeme işlemi yapılmıştır. Ayrıca maliyet verisi olarak 2017, 2018 ve 2019 verileri kullanıldığı için modele maliyet verileri girdi olarak alınmadan önce tüm maliyetler 2020 yılı TÜİK tüketici fiyat indeksinde yer alan sağlık kategorisindeki katsayılar dikkate alınarak 2019 yılına indirgenmiştir. Bu sayede Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden maliyet etkililik analizi Microsoft Excel 2019 programı yardımı ile gerçekleştirilmiştir.

### 3.9. ARAŞTIRMANIN MODELİ

Araştırma modeline karar verme süreci iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada en uygun karar modelinin hangisi olacağına ikinci aşamada ise model belirlendikten sonra en uygun model yapısına karar verilmiştir.

Sonrasında ise elde edilen bulgular ışığında ağır astım tedavisinde kullanılan standart kombine tedavi ile standart kombine tedaviye ek omalizumab tedavisinin maliyet etkililiklerinin prospektif olarak karşılaştırılması amacıyla maliyet etkililik analizinin yanı sıra senaryo, tek yönlü ve olasılıksal duyarlılık analizleri ve bütçe etki analizleri ile model çıktıları ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

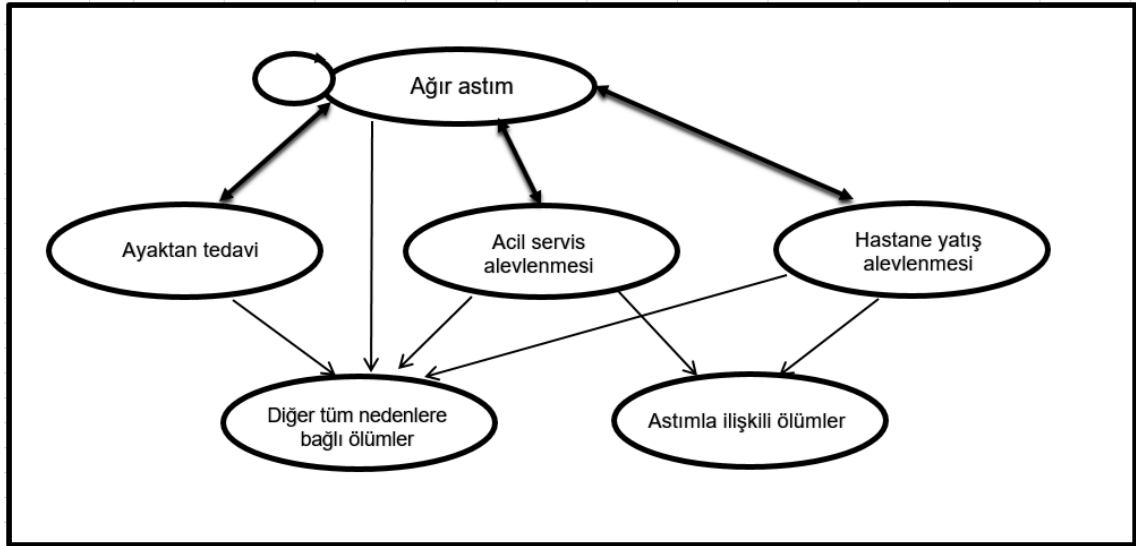
Birinci aşamada, modele karar vermek için öncelikli olarak astım hastalarında kullanılan biyolojik tedavilere yönelik gerçekleştirilmiş farklı maliyet etkililik

çalışmaları incelenmiştir ve omalizumab tedavisine yönelik gerçekleştirilen maliyet etkililik çalışmalarında Markov modelden faydalandığı görülmüştür. Ayrıca Barton ve arkadaşları tarafından geliştirilen Şekil 15'deki algoritma değerlendirilerek (Barton, Bryan ve Robinson, 2004) astım hastalığına özgü sağlık durumları arasında etkileşim/ilişki olmaması, tekrarlayan durumları içermesi ve kullanacağımız modelde çok fazla sayıda sağlık durumunu sunmak zorunda olmadığımız için en uygun modelin Markov modeli olduğuna karar verilmiştir.

İkinci aşama olan model yapısının belirlenmesi amacı için ise birinci aşamada incelenen farklı maliyet etkililik çalışmaları içerisinde seçilen farklı model yapıları uluslararası danışman ile değerlendirilerek içlerinden Sullivan ve arkadaşları (Sullivan ve diğerleri, 2020, s. 24) tarafından kullanılmış olan model yapısının hastalık sürecinin aşamalarını daha iyi yansıttığı kararı ile taslak model olarak belirlenmiştir. Nihai model yapısına karar vermek için Vemer ve arkadaşları tarafından model kullanıcıları ve karar vericiler için geliştirilmiş ve sağlık alanındaki ekonomik modellerin validasyonu ve değerlendirilmesine yönelik kullanıma sunulmuş olan öneriler (Vemer, Corro Ramos, van Voorn, Al ve Feenstra, 2016, s. 349) dikkate alınmıştır. Bu kapsamda modelin kavramsal validasyonu için taslak olarak oluşturulmuş model yapısı, çalışma grubunda yer alan immünoloji ve alerji uzmanlarına gönderilmiş ve değerlendirmeleri istenmiştir. Diğer taraftan girdi verilerinin validasyonu için kullanılan tüm girdi verileri yeniden gözden geçirilmiş, farklı kaynaklardan alınan girdi verilerinin güvenilirliği değerlendirilmiş ayrıca belirsizlik ve senaryo analizleri için alternatif girdi veri kaynakları belirlenmiştir. Operasyonel validasyon için farklı girdi verileri üzerinden (örneğin astıma bağlı farklı ölüm oranları vb.) elde edilen sonuçlar karşılaştırılmış ve bu veriler ile elde edilmiş model çıktıları öncelikle uluslararası danışman hoca, ardından çalışma grubunda yer alan uzman hekimler ile birlikte değerlendirilmiştir. Validasyon ve değerlendirme çalışmaları sonucunda elde edilen tüm bilgiler ışığında gerekli güncellemeler yapılarak ve model yapısı içerisindeki sağlık durumlarının kapsamı belirlenerek nihai Markov model yapısına Şekil 21'de yer aldığı hali ile karar verilmiştir.

### 3.10. MARKOV MODEL YAPISI

Model, varsayımsal bir hasta kohortunu ömür boyu bir zaman çizgisinde 2 haftalık döngüler halinde simüle etmiştir. Modelde hastaların altı farklı sağlık durumundan geçtiği varsayılmıştır. Bunlar: ağır astım, ayakta tedavi, acil servis gerektiren alevlenme, hastane yatışı gerektiren alevlenme, diğer nedenlerden ölüm ve astıma bağlı ölüm olarak sıralanmıştır (Şekil 21). Bu sağlık durumlarından ayakta tedavi, acil servis ziyaretleri veya hastaneye yatışları, astım semptomlarının kötüleşmesi ile oluşan astım alevlenmeleri sonucu sağlık bakım kaynaklarının kullanılmasını tanımlamak amacı ile belirlenmiştir. Modelde ölüm ise, hem astıma özgü ölümü hem de diğer nedenlerden ölümü içeren emici durum (absorbing state) olarak kabul edilmiştir. Ayrıca aşağıda başlıklar halinde modelde yer alan sağlık durumları ve Tablo 5'de model girdi parametreleri ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır.



**Şekil 21. Markov Modelin Diagramı**

Diğer yandan modele ilişkin temel özellikler PICOT kriterleri (Zorginstituut Nederland, s. 15) göz önüne alınarak ve detaylandırılarak aşağıda özetlenmiştir.

- Model popülasyonunu, Türkiye'deki hastalığın seyri ve diğer alt klinik özelliklere göre sınıflandırılmış ağır astımlı (beşinci basamak) hastalar oluşturmaktadır. Model için müdahale grubumuzu ise araştırmanın yapıldığı evrenden uygun kriterlere göre belirlenen, standart kombine tedaviye ek omalizumab kullanan ağır astımlı hastalar oluşturmuştur. Kontrol grubumuzu ise ağır astım olan ve sadece standart tedavi alan hastalardan oluşmaktadır.
- Hastalar herhangi bir zaman diliminde altı farklı sağlık durumundan birinde bulunabilir (karşılıklı dışlama özelliği). Bu sağlık durumları ağır astım, oral steroid kullanımını da içeren planlanmamış ayaktan başvuru sonucu alınan tedavi, acil servise başvuru gerektiren astım alevlenmesi, hastane yatışı gerektiren astım alevlenmesi, astıma bağlı ölüm (yutucu durum 1) ve diğer tüm sebeplerden kaynaklanabilecek ölüm (yutucu durum 2)'dür. Her bir sağlık durumu yukarıda yer alan Şekil 21'de "oval halka" içerisinde gösterilmiştir.
- Oklar sağlık durumları arasındaki geçişi göstermektedir. Okların yönü ise herhangi bir sağlık durumundan diğerine geçiş olup olmayacağını ifade etmektedir. Örneğin modelde ağır astım durumundan acil servis alevlenmesine, acil servis alevlenmesinden ağır astım durumuna tekrar geçiş mümkünken acil servis alevlenmesinden hastane yatışına geçiş yoktur ya da hastane yatışından ölüme geçiş olmakla birlikte ölüm durumundan geri dönüş mümkün değildir.
- Her bir aşama bir döngüyü ifade etmektedir ve modelde hastalığa özgü olarak her bir döngü iki hafta olarak kabul edilmiştir.
- Durumlar arası geçiş olasılıkları ve relatif riskler literatürden elde edilmiştir (Sullivan ve diğerleri, 2020, s. 25).
- Ağrı astım vakaları için kullanılan etkililik verileri araştırmaya katılan hastalara uygulanan EQ-5D-5L ölçeğinden elde edilmiştir. Ölçek skoru



belirlenirken Türkiye'ye ait katsayılar olmadığı için Almanya'ya özgü katsayılar kullanılmıştır. Ayaktan tedavi ve hastane alevlenmesi durumları için etkililik verileri literatürden elde edilmiştir (Lloyd, Price ve Brown, 2007, s. 25; Sullivan ve diğerleri, 2020, s. 25). Acil servis alevlenmesine ilişkin QALY değeri ise Lloyd ve arkadaşları tarafından elde edilen araştırma bulguları dikkate alınarak tahmin edilmiştir.

- ✚ Simulasyon, modeldeki her bir birey yutucu sağlık durumuna (ölüm) girene kadar devam ettirilmiştir. Bu nedenle zaman tercihi ömür boyu olarak yani 54 yıl olarak belirlenmiştir.
- ✚ Modelde kullanılan maliyetlerin tamamı Türkiye'de geri ödeme kurumu olan Sosyal Sigortalar Kurumu perspektifinden değerlendirilerek hesaplanmıştır. Bu kapsamda geri ödeme kapsamında direkt tıbbi maliyetleri yansıtmaktadır. Modelde ilaç maliyetleri için ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun yıl ortası (Haziran) 2019 güncel fiyat listesinde yer alan ilaç fiyatları kullanılmıştır.
- ✚ Her iki tedavi yöntemi için modelin kapsadığı zaman süresince döngülerin sonunda toplam tedavi maliyeti 2019 yılı için hesaplanmıştır. Bu kapsamda 2019 yılı maliyetleri direkt olarak hesaba dâhil edilirken, 2017 ve 2018 yılında gerçekleşen maliyetler, 2020 yılı TÜİK tüketici fiyat indeksinde yer alan sağlık kategorisindeki katsayılar dikkate alınarak 2019 yılına indirgenmiştir.
- ✚ Modelde maliyet etkililiğinin hesaplanması için sağlanan fayda olarak kaliteye ayarlı yaşam yılı (QALY) kullanılmıştır.
- ✚ Modelden temel analiz sonuçları alındıktan sonra tahmini maliyetler çıkartılarak, ağır astım durumunda fayda değerleri için farklı ülke katsayısı kullanılarak, maliyet ve fayda değerleri için farklı iskonto oranları kullanılarak, araştırmadaki örneklem grubu üzerinden Türkiye için

hesaplanmış geçiş olasılıkları ve relatif riskler kullanılarak, araştırmadaki hastaların tam yanıt ve kısmi yanıtları göz önüne alınarak hesaplanmış geçiş olasılıkları ve relatif riskler kullanılarak ve son olarak farklı zaman ufku (model simülasyon süresi) belirlenerek senaryolar oluşturulmuş ve yeniden Markov model kurularak analizleri yapılmıştır.

### **3.10.1. Alevlenme ve Sağlık Hizmet Kullanımı**

Yukarıda belirtildiği üzere modelde kullanılan alevlenmeler için farklı değerlendirmeler kullanılmış ve bu kapsamda sağlık hizmet kullanımları ve maliyetleri hesaplanmıştır. Literatür incelendiğinde de bu gruplandırma için standart bir tanım bulunmamaktadır. Bu kapsamda kişi akut bir alevlenme yaşıyor ve hastaneye kontrol dışında ayaktan başvuru yaparak kısa süreli yüksek doz oral steroide ihtiyaç duyuyor ise (1) ayaktan tedavi olarak tanımlanmıştır. Kişi alevlenme ile acil servise başvuruda bulunuyor ancak yatış yapılmıyor ise (2) acil servis alevlenmesi ve hasta yatış yapılarak tedavi ediliyor ise hastane yatışı alevlenmesi olarak tanımlanmıştır. Hastaların yatış, başvuru ve acil servis gerektiren akut alevlenme durumları ile ilişkili başvuruları son bir yıla ait olup ilgili veriler OML+ST ve sadece ST alan hastaların hasta dosyalarından, hastane bilgi sisteminden ve hasta beyanları değerlendirilerek elde edilmiştir. Hasta beyanlarının alınmasındaki sebep ise Ankara ili dışında yaşayan ya da çalışmanın yürütüldüğü merkeze uzak yerleşim yerinde ikamet eden hastaların akut alevlenme durumunda en yakın sağlık kuruluşuna başvurmak zorunda kalmalarından kaynaklanmaktadır.

### **3.10.2. Mortalite**

Model astıma bağlı ölümler ve tüm nedenler kaynaklı ölümler olmak üzere her iki tür ölüm durumunu içermektedir. Model oluşturulurken şiddetli alevlenmenin olmadığı ve ağır astımın genel popülasyonunda yüksek mortalite ile ilişkili olmadığı varsayılmıştır. Bu nedenle sadece steroid gerektiren veya hekim ziyareti gerektiren alevlenmelerin genel popülasyon düşünüldüğünde yüksek bir

ölüm riski taşımamasından dolayı diğer tüm ölümlerde olduğu gibi yaşa özel ölüm verisi modelde kullanılmıştır. Bunun için TÜİK tarafından yayımlanan yaşa özel yaşamsal istatistiklerden elde edilen veriler hesaplanarak modele dâhil edilmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2020).

Astıma bağlı ölümler için ise literatürde yer alan veriler kullanılmıştır. Çünkü birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de bu konu ile ilgili veri eksikliği mevcuttur. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından açıklanan ölüm nedeni istatistiklerine göre ağır astım alevlenmesi nedeni ile hastane ya da acil ölüm verisi şeklinde bir veri mevcut değildir. Bu nedenle acil servis ve hastane yatışı sonrası astım alevlenmesi nedeni ile gerçekleşen ölüm verileri literatürden alınarak (Watson, Turk, James ve Holgate, 2017, s. 1661; Levy ve diğerleri, 2014, s. 31) uzman görüşüne sunulmuş ve verinin Türkiye için uyumluluğu değerlendirilmiştir.

### 3.10.3. Markov Model Girdileri

Modele ilişkin özelliklerde de bahsedildiği üzere, model girdilerinin bazıları Türkiye dışında gerçekleştirilmiş kanıt değeri yüksek çalışmaların sonuçlarından alınmıştır. Bu kapsamda modelde kullanılan girdilerin tamamı aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Bu girdileri ayrıntılı şekilde inceleyecek olur isek;

- ❖ Maliyet verilerinin tamamı araştırma verisinden elde edilmiş olup maliyetler başlığı altında gösterilmiştir. Bunlardan “Maliyet\_OML\_Aastım” omalizumab+standart tedavi alan hastaların alevlenme olmaksızın maliyetlerine ilişkin veriyi içermektedir. “Maliyet\_ST\_Aastım” sadece standart tedavi alan ağır astım hastaların alevlenme olmaksızın maliyetlerine ilişkin veriyi içermektedir. “Maliyet\_AyaktanT” ağır astımlı ve standart tedavi alan hastalarda oral steroide ihtiyaç duyulduğu ve ayaktan başvurunun gerektiği alevlenme durumlarında oluşan maliyeti ifade etmektedir. “Maliyet\_AcilAlevlenme” ağır astımlı ve standart tedavi alan hastalarda acil başvuru gerektiren durumlarda oluşan maliyeti içermektedir. Son olarak Maliyet\_HastaneAlevlenme ise ağır astımlı ve

standart tedavi alan hastalarda hastane yatışı gerektiren alevlenme durumlarında oluşan maliyeti ifade etmektedir.

- ❖ Modelde kullanılan fayda değerleri yaşam kalitesi düzenlemeleri başlığı altında sunulmuştur. Bunlardan “Fayda\_\_ST\_AAstım” standart tedavi alan astım hastalarında EQ-5D-5L ölçeğinin uygulanması sonrası elde edilmiş fayda değerini göstermektedir. “Fayda\_AyaktanT” değeri ise Lloyd ve arkadaşları tarafından ağır astımlı hastalarda astım alevlenmesi sonucu yaşam kalitesinde meydana gelen azalmayı inceledikleri araştırma sonucundan elde edilmiştir. Burada “Fayda\_AyaktanT” değeri astım alevlenmesi sonucu düzenli kontrolün dışında ayaktan hastaneye başvuru yapmış ve kısa süreli oral kortikosteroid kullanmış ağır astımlı hastaların fayda değerini ifade etmektedir. Benzer şekilde “Fayda\_HastaneAlevlenme” Lloyd ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan alınmış olup astım alevlenmesi sonucu hastaneye yatarak tedavi alan ağır astımlı hastaların fayda değeridir. “Fayda\_AcilAlevlenme” değeri için ise öncelikli olarak mevcut literatür bilgisi ve farklı çalışmalarda yapılmış (Willson ve diğerleri, 2014, s. 451) araştırma verileri incelenmiştir. Uluslararası literatürde ağır astımlı hastalarda acil başvuru gerektiren alevlenmelerde oluşacak fayda değerindeki azalmaya ilişkin veri olmadığından, Lloyd ve arkadaşları tarafından elde edilen araştırma bulguları dikkate alınarak fayda değerindeki azalma tahmin edilmiştir.
- ❖ Alevlenme hızları başlığı altında ağır astımlı standart tedavi alan hastalar ile omalizumab+standart tedavi alan hastaların sağlık durumları arasındaki geçiş hızları ve relatif riskler yer almaktadır. Buna göre ağır astım sağlık durumundaki bir hastanın ayaktan tedavi, acil servis alevlenmesi ve hastane yatış alevlenmesine geçişleri “ST” başlığı altında verilen geçiş hızları ile gösterilmiştir. “ST+OML” başlığı altında gösterilen relatif riskler ise standart tedavi alanların standart tedavi ve omalizumab alanlara göre geçiş oranını göstermektedir. Kısaca standart tedaviye omalizumab’ın eklenmesi ile geçiş hızlarında meydana gelen değişiklik olarak ifade edilebilir.

- ❖ Astımla ilişkili ölüm hızları başlığı altında yer alan “Acil Servis Alevlenmesi” ağır astımlı bir hastanın acil servise başvuru sonrası astımla ilişkili olarak meydana gelen ölüm hızını göstermektedir. “Hastane Yatışı Alevlenmesi” ise benzer şekilde ağır astım hastası bir kişinin astım alevlenmesi ile hastaneye yatışı sonrası meydana gelecek ölüm hızını göstermektedir. Modelde kullanılan bu iki veri ile ilişkili olarak yapılan incelemede ölüm istatistiklerini yayımlayan TÜİK’e ait verinin ya da araştırma verisinin bulunmadığı saptanmıştır. Bu nedenle uluslararası yayınlar incelenmiş ve Tablo 5’de yer alan ölüm hızları araştırma grubunda yer alan alanında uzman hocalara danışılarak doğruluğu ya da kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiştir. Yapılan toplantı sonrasında uluslararası literatürden elde edilmiş bu verilerin, bu iki ölüm girdi parametresi için kullanılabileceği kararına varılmış ve modelde kullanılmıştır.
- ❖ Diğer ölümler başlığı altında ise ağır astım hastası olup herhangi bir nedenle ölüm durumuna geçen hastaların geçişleri gösterilmektedir. Ancak ağır astımlı hastalar genel popülasyonunda yüksek mortaliteye sahip olmadıkları için bu alanda TÜİK tarafından yayımlanan ve yaşa özel yaşamsal istatistiklerden elde edilen veriler kullanılmıştır.
- ❖ Son olarak Tablo 5’de yer alan “Diğer Parametreler” başlığı altında ise indirgeme oranları yer almaktadır. Türkiye özgü açıklanan indirgeme oranları olmadığı için Dünya Sağlık Örgütü tarafından az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkeler için yapılan maliyet etkililik çalışmalarında % 3’lük bir indirgeme oranı önerilmektedir. Bu kapsamda çalışmada maliyetler ve fayda değeri için % 3’lük bir indirgeme kullanılmıştır.

**Tablo 5. Markov Model Girdi (Parametre) Tablosu**

Model Girdileri	Deterministik Değer		Kaynak
<b>Maliyetler</b>			Araştırma verisi
Maliyet_OML_AAstım			
Maliyet_ST_AAstım			
Maliyet_AyaktanT			
Maliyet_AcilAlevlenme			
Maliyet_HastaneAlevlenme			
<b>Yaşam Kalitesi Düzenlemeleri</b>			
Fayda__ST_AAstım			Araştırma Verisi
Fayda_AyaktanT	0,570		Lloyd, A., Price, D., & Brown, R. (2007).
Fayda_AcilAlevlenme	0,470		Assumption based on Lloyd, A., Price, D., & Brown, R. (2007).
Fayda_HastaneAlevlenme	0,330		Lloyd, A., Price, D., & Brown, R. (2007).
<b>Alevlenme Hızları /Yıl</b>	<b>ST</b>	<b>ST+OML</b>	
Ayaktan Tedavi	2,435	RR 0,160	Sullivan, P. W., Li, Q., Bilir, P. S., Dang, J., Kavati, A., Yang, M., & Rajput, Y. (2020).
Acil Servis Alevlenmesi	1,218	RR 0,115	
Hastane Yatışı Alevlenmesi	0,406	RR 0,148	
<b>Astımla ilişkili Ölüm Hızı</b>			
Acil Servis Alevlenmesi	0,018		Royal Collage of Physicians. (2014, May).
Hastane Yatışı Alevlenmesi	0,013		Watson, L., Turk, F., James, P., & Holgate, S. T. (2017).
<b>Diğer Tüm Ölümler</b>			Türkiye İstatistik Kurumunun adresinden 2019 yılı için elde edilen yaşa özel ölüm sayısı ve nüfus verilerinden hesaplanmıştır.
<b>Diğer Parametreler</b>			
Maliyet_Indirgeme	0,03		Edejer, T.-T. T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, D. B., & Murray, C. J. (Eds.). (2003).
Fayda_Indirgeme	0,03		

### 3.11. DUYARLILIK ve SENARYO ANALİZİ

Ekonomik değerlendirmelerde parametrelerin tamamının model içerisinde yer alması ya da her bir parametrede meydana gelebilecek sapmaların belirlenebilmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ekonomik değerlendirme

araştırmalarında oluşabilecek bu belirsizliği gidermek ve parametrelerde oluşabilecek sapma durumlarında model sonuçlarının nasıl etkilendiğini belirlemek için duyarlılık analizi ve senaryo analizi yapılmıştır. Bu sayede gerçek hayatta gerekleēebilecek değişikliklerin modele nasıl yansıdığı ve maliyet etkililik üzerinde nasıl bir değişim meydana getirdiği saptanmıştır.

Bu kapsamda duyarlılık analizi tek yönlü duyarlılık analizi ve olasılıksal duyarlılık analizi olarak gerçekleştirilmiştir. Tek yönlü duyarlılık analizinde girdi parametrelerinin tamamı için % 20 üst ve alt sınır değerleri hesaplanarak model yeniden çalıştırılmış ve maliyet etkililikte meydana gelen değişiklikler Tornado Diyagramında gösterilmiştir. Olasılıksal Duyarlılık Analizi için ise Monte Carlo simölasyonu kullanılmış ve oluşturulan 1000 kişilik kohortta model yeniden çalıştırılarak maliyet etkililikte meydana gelen değişim ile birlikte artan maliyet etkililik oranında ki değişim ve maliyet etkililik eğrisinde her bir değişimin aldığı konum hesaplanarak, Bulgular bölümünde yer alan ilgili grafikler üzerinde gösterilmiştir.

Senaryo analizinde ise gerçek hayatta her bir girdi parametresinde gerekleēebilecek değişimler ve bu parametrelerin alabileceği farklı değerler göz önüne alınarak Markov model için yeni bir varsayım oluşturulmuş ve bu varsayım üzerinden elde edilen yeni model sonucu bulgular bölümünde sunulmuştur. Örneğin Türkiye popölasyonu üzerinde omalizumab'ın etkililiğine ilişkin deneysel çalışmaların olmaması nedeniyle uluslararası relatif riskler ve geçiş olasılıkları kullanılmıştır. Ancak araştırma kapsamında elde edilen bulgular ışığında geçiş olasılıkları hesaplandığını durumda maliyet etkililiğin nasıl etkileneceği sorusuna senaryo analizi ile yanıt bulunmaya çalışılmıştır. Bunun dışında maliyetler, iskonto oranları, fayda değerleri, ölüm oranları gibi girdi parametrelerinde farklı değerler kullanıldığında maliyet etkililiğin nasıl etkileneceği sorusuna yönelik elde edilen yanıtlar bulgular bölümünde yer almaktadır.

### 3.12. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ

Ağır astımlı hastalarda standart tedavi ile standart tedaviye ek omalizumab kullanımının Türkiye bütçesi üzerine etkisini tespit edebilmek için bütçe etki analizi yapılmıştır. Bütçe etki analizinde Türkiye'deki 16 yaş üstü astımlı hasta prevalansı, astımlı hastalar içerisindeki ağır astımlı vaka oranı, ağır astımlı hastalar içerisinde atopik hasta oranı, atopik hastalar içerisinde perennial allerjen duyarlılığı olan ve IgE seviyesi 30 - 700 IU/mL arası grup ve bu grubun omalizumab kullanım oranı, son olarak TÜİK tarafından yayımlanan nüfus verileri ile nüfus artış hızları dikkate alınarak hesaplanmış 16 yaş üstü nüfusa ait projeksiyon verileri kullanılmıştır.

Bu kapsamda Türkiye'deki astımlı hasta prevalansı için 2017 yılında Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri çalışmasına ait (Dünya Sağlık Örgütü Bölge Ofisi ve T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017, s. 68) veri kullanılmıştır. Türkiye için astımlı hastalar içerisinde ağır astımlı vaka oranı için, Thomson ve Chaudhuri (Thomson ve Chaudhuri, 2012, s. 29) tarafından refere edilen veriler ışığında, Bavbek ve arkadaşları tarafından 2000 yılında (Bavbek ve diğerleri, 2000, s. 137) sonrasında ise Türkteş ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayımlanan araştırma sonucu kullanılmıştır (Türkteş, Mungan, Uysal, Oğuzülgen, The Turkish Asthma Control Survey (TACS) Study Group, 2010, s. 559). Ağır astımlı hastalar içerisinde atopik hasta oranı için ise Bavbek ve arkadaşları tarafından Sağlık İçin Nefes çalışmasına ait sonuçlar dikkate alınmıştır (Bavbek, Mısırlıgil ve Study Group, 2008, s. 1219). Atopik hastalar içerisinde perennial allerjen duyarlılığı olan grubun tanımlanmasına yönelik Türkiye'ye ait çalışma bulunamamıştır. Dünya genelinde de oldukça az olmakla birlikte 2015 yılında İtalya'da gerçekleştirilen ve PROXIMA çalışması olarak tanımlanan araştırma verisi dikkate alınmıştır (Canonica, Bartezaghi, Marino ve Righi, 2015, s. 2). IgE seviyesi ve perennial allerji durumuna göre omalizumab kullanımının endike olduğu hasta grubunun belirlenmesi amacıyla yönelik ise TENOR II araştırma sonucu (Chipps ve diğerleri, 2017, s. 1592) PROXIMA ile birlikte değerlendirilmiş ve bu kapsamda tahminde bulunulmuştur. Son olarak perennial allerjen duyarlılığı olan ve IgE

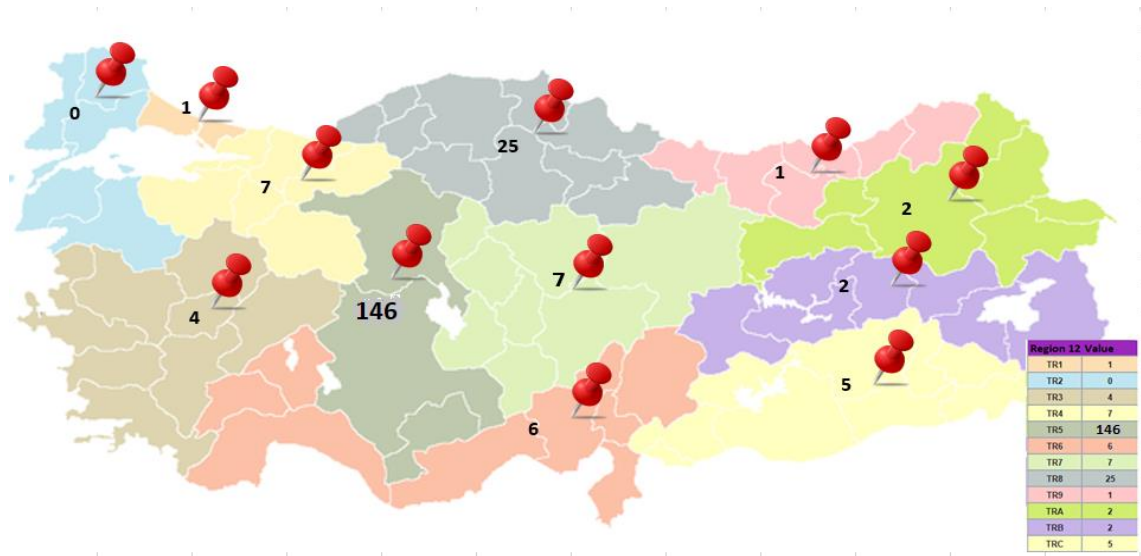


seviyesi 30 - 700 IU/mL arası ağır astım hastalarının % kaçının omalizumab tedavisi aldığı tahmin edilmesi için uzman hekim görüşünden faydalanılarak hesaplama yapılmıştır. Standart tedavi alan hasta oranı ise %100 olarak kabul edilmiştir. Nüfusa yönelik veri ise, TÜİK tarafından gerçekleştirilen nüfus projeksiyonları, 16 yaş üstü nüfus oranı ve nüfus artış hızları dikkate alınarak tahmin edilmiştir.

Elde edilen tüm veriler kapsamında omalizumab+standart tedavi ve sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastalar için omalizumab+standart tedavi ile sadece standart tedavi ömür boyu maliyetleri çarpılarak 2019-2040 yılları arası ülke bütçesine olan etkisi belirlenmiştir.

## BÖLÜM 4: SONUÇLAR

Araştırma görüşmeyi kabul eden, dâhil edilme ve dışlama kriterlerine uygun 206 ağır astımlı hasta ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada yer alan hastaların 50'si Hacettepe Üniversitesi hastanesinde, 111'i Ankara Üniversitesi hastanesinde, 6'sı Gazi Üniversitesi hastanesinde tedavi olurken ve 39 hasta ise Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi görmekteydi. Şekil 22'de araştırmaya katılan hastaların yaşadıkları iller gösterilmektedir.



**Şekil 22. Araştırmaya Katılan Hasta Dağılımı (12 bölgeye göre)**

Toplanan veriler arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo ve uzunluk, medeni durum, eğitim seviyesi); çalışma durumu; sigara içme durumu (sigara hiç kullanmaya, pasif içici, aktif içici ve sigara kullanımı paket yılı ve eski içici paket yılı, ne kadar süre önce bıraktığı); klinik veriler (astım tanı yaşı, biomass maruziyeti ve süresi, ailede astım öyküsü, atopi durumu, IgE düzeyi, eozinofil düzeyi); diğer sistemik hastalıklar ve ilaçlar; komorbidite; farmakoterapi; sağlık hizmetlerinin kullanımı (uzman ziyaretleri, acil ziyaretler, hastaneye yatışlar) ile yaşam kalitesi EuroQol Beş Boyutlu Anketi (EQ-5D-5L), EQ VAS ölçeği, Astım Kontrol Testi ve Türkiye için geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış (Özgen Alpaydın ve diğerleri, 2011, s. 322) ve Türkçe'ye uyarlanmış Astım Yaşam

Kalitesi Anketinden (AQLQ) elde edilmiş veriler yer almaktadır. Araştırmada elde edilen verilerin tamamı hasta dosyalarından, hasta görüşmelerinden elde edilmiş olup bazı durumlarda uzman görüşlerine de başvurulmuştur. Buna göre aşağıda toplanan veriler başlıklar halinde sunulmuştur.

#### 4.1. DEMOGRAFİK SONUÇLAR

Tablo 6'de hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, eğitim, evlilik ve çalışma durumu gibi demografik bulguları, omalizumab ve standart tedavi grubunda yer alan hastalar için ayrı ayrı verilmiştir.

**Tablo 6. Ağır Astımlı Hastaların Demografik Bulguları (n=206)**

		Sayı (%)	Ortalama (SD)	Sayı (%)	Ortalama (SD)
		<b>Omalizumab+ST (n=126)</b>		<b>Standard Tedavi (n=80)</b>	
<b>Yaş</b>	19-28	8 (6,3)	50,3 (12,8)	9 (11,3)	48,3 (13,9)
	29-38	17 (13,5)		10 (12,5)	
	39-48	26 (20,6)		22 (27,5)	
	49-58	38 (30,2)		19 (23,8)	
	59-68	29 (23,0)		15 (18,8)	
	69-78	8 (6,3)		5 (6,3)	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	97 (77,0)		56 (70,0)	
	Erkek	29 (23,0)		24 (30,0)	
<b>BMIG</b>	Düşük ağırlık = <18.5	3 (2,4)	30,0 (7,2)	–	29,1 (6,5)
	Normal ağırlık = 18.5–24.9	25 (19,8)		20 (25,0)	
	Fazla kilo = 25–29.9	38 (30,2)		27 (33,8)	
	I. Grade Obesite=30-34.9	34 (27,0)		19 (23,8)	
	II. Grade Obesite=35-39.9	21 (16,7)		11 (13,8)	

**Tablo 6. Ağır Astımlı Hastaların Demografik Bulguları (n=206) (Devam)**

		Sayı (%)	Ortalama (SD)	Sayı (%)	Ortalama (SD)
		<b>Omalizumab+ST (n=126)</b>		<b>Standard Tedavi (n=80)</b>	
<b>BMİG</b>	III. Grade Obesite=>40	5 (4,0)		3 (3,8)	
<b>Eğitim</b>	Okur yazar değil	6 (4,8)		3 (3,8)	
	Okur yazar	1 (0,8)		3 (3,8)	
	İlkokul	35 (27,8)		26 (32,5)	
	Ortaokul	10 (7,9)		5 (6,3)	
	Lise	33 (26,2)		13 (16,3)	
	Yüksekokul	4 (3,2)		1 (1,3)	
	Lisans	30 (23,8)		29 (36,3)	
	Master	4 (3,2)		–	
	PhD	3 (2,4)		–	
<b>Evlilik Durumu</b>	Bekar	29 (23,0)		21 (26,3)	
	Evlü	97 (77,0)		59 (73,8)	
<b>Çalışma Durumu</b>	Çalışmayan <sup>1</sup>	1 (0,8)		5 (6,3)	
	Ev Hanımı	59 (46,8)		31 (38,8)	
	Çalışan	49 (38,9)		33 (41,3)	
	Emekli	17 (13,5)		11 (13,8)	

<sup>1</sup>Çalışmayan grup 3 öğrenci ve emekli grup ise 1 tane astıma bağlı erken emekli astım hastası içermektedir.

Araştırmaya 206 ağır astımlı hasta katılmış olup bunlardan 126'sı ağır astım hastası olup standart tedavi ile birlikte omalizumab (OML+ST) alan hasta grubunu, 80 ağır ağır astım hastası ise sadece standart tedavi (ST) alan hasta grubunu oluşturmaktadır. OML+ST grubundaki hastaların % 30,2'si 49-58 yaş grubunda iken ST grubundaki hastaların çoğunluğu (% 27,5) 49-48 yaş grubunda yer almaktadır. Hastaların yaş ortalaması OML+ST grubunda 50,3 iken, ST grubunda 48,3 olarak saptanmıştır. Cinsiyete bakıldığında her iki grup için kadınlar (OML+ST grubu için % 77,0, ST grubu için % 70,0) erkeklere oranla (% 23,0, % 30) daha fazladır. Beden kitle endeksleri incelendiğinde her iki grup içinde hastaların çoğunluğunun normal kilonun üstünde (overweight) oldukları belirlenmiştir (OML+ST grubu için % 30,2, ST grubu için % 33,8).

ST+OML grubunda yer alan hastaların % 27,0, ST grubunda ise % 23,8'i Grade-I düzeyde obez hastalardan oluşmaktadır. Eğitim seviyeleri incelendiğinde OML+ST grubunda en yüksek eğitim seviyesine sahip grup lise ve sonrasında lisans (% 26,2 ve % 23,8) düzeyinde eğitim seviyesine sahip olan hastalardan oluşmakta iken, ST grubunda en yüksek lisans sonra ilköğretim düzeyi eğitim seviyesine sahip olan hastalardan oluşmaktadır (% 36,3 ve % 32,5). Hastaların OML+ST ve ST grupları için medeni durumları incelendiğinde, her iki grup için evli hasta sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır (OML+ST grubu için % 77,0 ve ST grubu için % 73,8). Son olarak her iki grup için çalışma durumları incelendiğinde OML+ST grubunda ev hanımlarının daha fazla (59 hasta), ST grubunda ise çalışanların ev hanımlarına göre daha fazla (33 hasta) olduğu saptanmıştır.

#### 4.2. KLİNİK KARAKTERİSTİKLER

Hastaların klinik karakteristiklerinin tanımlanması amacı ile hazırlanmış soru formu üzerinden hasta öyküleri sorgulanmış ve hasta dosyaları incelenerek hastalığa özgü tetkikler değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların ilk astım tanısı OML+ST grubunda ortalama 33,6, ST grubunda ise 34,4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca OML+ST grubunda yer alan hastaların % 34,1'i 24-33 yaş aralığında astım tanısı aldıklarını belirtmiştir. ST grubunda ise ilk astım tanısı alınan yaş grubu benzer şekilde en yüksek oranda (% 27,5) 24-33 yaş aralığı olarak belirtilmiştir. Astımla geçen süre ise OML+ST grubunda ortalama 16,8 yıl iken ST grubunda 13,9 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu kapsamda da OML+ST grubunda en yüksek oranda belirtilen astımla geçen süre  $\leq 10$  yıldan az (% 36,5) ya da 11-20 yıl arası (% 36,5) olarak belirtilmiştir. ST grubunda ise en yüksek oranda belirtilen astımla geçen süre  $\leq 10$  yıldan az (% 43,8) olarak belirtilmiştir. Hastaların sigara kullanım durumu incelendiğinde her iki gruptaki (OML+ST grubu için % 92,9'u, ST grubu için % 85,0'i) hastaların çoğunluğunun araştırmanın yapıldığı sırada aktif içici olmadığı tespit edilmiştir. Ancak araştırmaya katılan hastaların içerisinde OML+ST grubundaki hastaların % 26,2'sinin eski sigara kullanıcısı olduğu, ST grubundaki hastaların içerisinde

ise % 20,0'sinin eski sigara kullanıcısı olduğu saptanmıştır. Sigara kullanan ve sigara kullanıp bırakmış gruptaki hastaların ortalama paket yılları değerlendirildiğinde ise OML+ST grubunda sigara kullanan hastaların ortalama paket yılı 16,8, sigara kullanıp bırakmış hastaların ortalama paket yılı 13,6 yıl olarak saptanırken, ST grubunda aktif sigara içicilerin ortalama paket yılı 16 yıl, sigara kullanıp bırakmış grubun ortalama paket yılı ise en yüksek ortalamaya sahip olarak 23 paket yıl saptanmıştır. Bu sonuç standart tedavi alan gruptaki eski sigara kullanan hastaların ortalama paket yıllarının, OML+ST grubuna göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca omalizumab ile birlikte standart tedavi alan hastalar ile sadece standart tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, standart tedavi alan hastaların tedavi altında sigara içmeye devam etme oranları daha yüksektir. Araştırmaya katılan hastaların pasif içicilik durumları sorgulandığında ise her iki grupta yer alan hastaların % 50'den fazlası pasif içicileğe maruz kalmıştır (Tablo 7). Hastaların bebeklik ve erişkinlik döneminde kim tarafından pasif maruziyete maruz kaldıkları sorgulandığında ise dörde üçünün baba tarafından pasif içiciliğe maruz kaldığı belirtilmiştir.

Tablo 7. Ağır Astım Hastalarının Klinik Karakteristikleri (n=206)

		Sayı (%)	Ortalama (SD)	Sayı (%)	Ortalama (SD)
		Omalizumab+ST (n=126)		Standard Tedavi (n=80)	
<b>Astım Tanı Yaşı</b>	4-13	6 (4,8)	33,6 (12,5)	3 (3,8)	34,4 (13,6)
	14-23	18 (14,3)		16 (20,0)	
	24-33	43 (34,1)		22 (27,5)	
	34-43	33 (26,2)		17 (21,3)	
	44-53	17 (13,5)		15 (18,8)	
	54-63	8 (6,3)		6 (7,5)	
	≥ 64	1 (0,8)		1 (1,3)	
<b>Astımlı Geçen Süre (Yıl)</b>	≤10	46 (36,5)	16,8 (10,8)	35 (43,8)	13,9 (9,9)
	11-20	46 (36,5)		25 (31,3)	
	21-30	21 (16,7)		18 (22,5)	
	31-40	8 (6,3)		1 (1,3)	
	≥41	5 (4,0)		1 (1,3)	
<b>Sigara Kullanımı</b>	Aktif İçici	117 (92,9)		68 (85,0)	
	Değil				
	Aktif İçici	9 (7,1)		12 (15,0)	
	Kadın	6 (66,7)		5 (41,7)	
	Erkek	3 (33,3)		7 (58,3)	
	Ortalama Paket Yıl		16,8 (8,2)		16,0 (13,8)
	Eski İçici	33 (26,2)		16 (20,0)	
	Kadın	19 (57,6)		7 (43,8)	
	Erkek	14 (42,4)		9 (56,2)	
Ortalama Paket Yıl		13,6 (16,9)		23,0 (15,0)	
<b>Pasif İçicilik</b>	Evet	65 (51,6)		49 (61,3)	
	Hayır	61 (44,4)		31 (38,8)	
<b>Biomass Maruziyeti</b>	Evet	32 (25,4)		23 (28,7)	
	Hayır	93 (73,8)		57 (71,3)	
	Süre (Yıl)		18,9 (12,3)		17,6 (7,6)

**Tablo 7. Ağır Astım Hastalarının Klinik Karakteristikleri (n=206) (Devam)**

		Sayı (%)	Ortalama (SD)	Sayı (%)	Ortalama (SD)
		<b>Omalizumab+ST (n=126)</b>		<b>Standard Tedavi (n=80)</b>	
<b>Astım Aile Öyküsü</b>	Evet	88 (69,8)		45 (56,3)	
	Hayır	38 (30,2)		35 (43,8)	
<b>Akrabalık Derecesi</b>					
	Birinci Derece	36 (40,9)		24 (53,3)	
	İkinci Derece	29 (33,0)		12 (26,7)	
	Üçüncü Derece	3 (3,4)		1 (2,2)	
	Diğer <sup>1</sup>	20 (22,7)		8 (17,8)	
<b>Atopi Durumu</b>	Positive	80 (63,5)		43 (53,8)	
	Negative	29 (23,0)		30 (37,5)	
	Kayıp	17 (13,5)		7 (8,8)	
<b>Total IgE (IU/ml)</b>	≤500	97 (77,0)	295,0 (292,2)	48 (60,0)	472,8 (701,8)
	501-1000	14 (11,1)		8 (10,0)	
	1001-2000	3 (2,4)		6 (7,5)	
	2001-3000	–		2 (2,5)	
	≥3001	–		2 (2,5)	
	Kayıp	12 (9,5)		14 (17,5)	
<b>Eosinophil (%)</b>	≤5	59 (46,8)		31 (38,8)	
	6-10	39 (31,0)		14 (17,5)	
	11-20	15 (11,9)		11 (13,8)	
	≥21	1 (0,8)		–	
	Kayıp	12 (9,5)		24 (30,0)	

<sup>1</sup>Diğer birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabaların kombinasyonunu içerir.

Araştırmaya katılan hastalarda sorgulanan bir diğer durum ise özellikle az ve orta gelişmiş ülkelerde görülen biomass maruziyet durumudur. OML+ST grubunda yer alan hastaların % 25,4'ünün, ST grubunda yer alan hastaların ise % 28,7'sinin biomass maruziyeti olduğu saptanmıştır. Biomass maruziyet süreleri değerlendirildiğinde ise OML+ST grubu ile ST grubu arasında ortalama



sürenin çok farklı olmadığı saptanmıştır (OML+ST grubu için 18,9 yıl, ST grubu için 17,6 yıl). Hastaların aile öyküsüne bakıldığında OML+ST grubunda yer alan hastaların 88'nin, ST grubunda ise 45'inin ailesinde astım öyküsü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her iki grup için ailede birinci derece akrabalarda astımın görüldüğü bulgusu saptanmıştır (OML+ST grubunda % 40,9, ST grubunda % 53,3). Astım hastalarında önemli olan atopi durumunu değerlendirmek için hastaların dosyalarından prick test sonuçları incelenmiştir. Bazı hastalarda prick sonuçlarına ulaşılamamakla birlikte her iki grup hasta için % 50'den fazlasının prick test sonuçlarının pozitif olduğu saptanmıştır. Hasta dosyalarında yapılan detaylı incelemede özellikle küf, mantar, kedi köpek tüyü, ot, polen ve hamamböceği gibi haşerelere karşı test sonuçlarının pozitif olduğu görülmüştür. Bir diğer önemli klinik bulgu olan ve hastalara omalizumab tedavisinin başlanması için önemli göstergelerden biri olan Total IgE düzeylerine bakıldığında ise OML+ST grubunda % 77,0'si, ST grubunda ise % 60,0'ı 500 IU/ml altı Total IgE seviyesine sahip olduğu saptanmıştır. Eozinofil düzeyleri incelendiğinde ise her iki grupta da eozinofil seviyesi % 5'in altında olarak tespit edilmiştir (OML+ST grubunda % 46,8, ST grubunda ise % 38,8).

### 4.3. ASTIMLA İLİŞKİLİ KOMORBIDİTELER

Araştırmaya katılan ağır astım hastalarının % 96'sında en az bir, % 83'ünde ise en az iki astıma eşlik eden hastalıkla ilişkili sağlık sorunu (komorbidite) durumu mevcuttur. Tablo 8 incelendiğinde ağır astımlı hastalarda en sık eşlik eden komorbidite'nin sinüzit olduğu saptanmıştır (OML+ST grubu için % 55,6, ST grubu için % 76,3). İkinci ve üçüncü sırada ise OML+ST grubunda alerjik rinit (68 hasta) ve gastroözofageal reflü (66 hasta), ST grubunda ise gastroözofageal reflü (49 hasta) ve alerjik rinit (47 hasta) yer almaktadır. Bir diğer komorbidite ise özellikle ağır astımlı hastalarda nazal polip'dir. Nazal polip sorusu geçmişte ve günümüzde nazal polip öyküsünü içerecek şekilde sorulmuştur. Bu kapsamda her iki grupta da nazal polipli hasta oranı % 43 civarında belirlenmiştir. Nazal polip öyküsü olan hastaların hangi sıklıkta opere olduğu sorgulandığında ise OML+ST grubunda yer alan ve nazal polip'i olan

hastaların ortalama 2,9 kez polip operasyonu olduğu, ST grubunda yer alan hastaların ise ortalama 2.0 kez polip operasyonu geçirdiği saptanmıştır. Araştırmaya katılan hastalara aktif poliplerinin olup olmadığı sorulduğunda ise aktif polipli hasta sayısının standart tedavi grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (OML+ST grubu için 15 hasta, ST grubu için 28 hasta). Diğer yandan komorbid hastalıklar tablosuna bakıldığında nazal polipler dışındaki tüm komorbid hastalıkların standart tedavi grubunda daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Ağır astımlı hastalarda görülen bir diğer hastalığa eşlik eden sağlık problem ise ilaç ve gıda alerjisidir. Araştırmaya katılan ağır astımlı hastaların her iki grup için % 46'sının ilaç alerjisi mevcuttur. İlaç alerjisi içerisinde en sık görülen alerji türü ise OML+ST grubunda % 50,0, ST grubunda ise % 61,8'lik bir oran ile analjezik alerjisidir. Son olarak gıda alerjisi OML+ST grubunda yüksek iken (% 19,8), OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların % 7,1'inde, ST grubundaki hastaların % 1,3'ünde Obstürktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) mevcuttur (Tablo 8).

Tablo 8. Komorbid Hastalıklar (n=206)

Komorbid Hastalık	Sayı (%)	Ortalama (SD)	Sayı (%)	Ortalama (SD)
	Omalizumab+ST (n=126)		Standard Tedavi (n=80)	
<b>GÖRH</b>	66 (52,4)		49 (61,3)	
<b>Alerjik Rinit</b>	68 (54,0)		47 (58,8)	
<b>Sinüzit</b>	70 (55,6)		61 (76,3)	
<b>Nazal Polip</b>	55 (43,7)		34 (42,5)	
<b>Aktif Nazal Polip</b>	15 (11,9)		28 (35,0)	
<b>Polip Operasyonu</b>		2,9 (2,4)		2,0 (2,6)
<b>İlaç Alerjisi</b>	46 (36,5)		46 (36,5)	
<b>Analjezik</b>	23 (50,0)		21 (61,8)	
<b>Aspirin</b>	7 (15,2)		4 (11,8)	
<b>Analjezik+Aspirin</b>	9 (19,6)		7 (20,6)	
<b>Diğer</b>	7 (15,2)		2 (5,9)	
<b>Gıda alerjisi</b>	25 (19,8)		18 (22,5)	
<b>OSAS</b>	9 (7,1)		1 (1,3)	

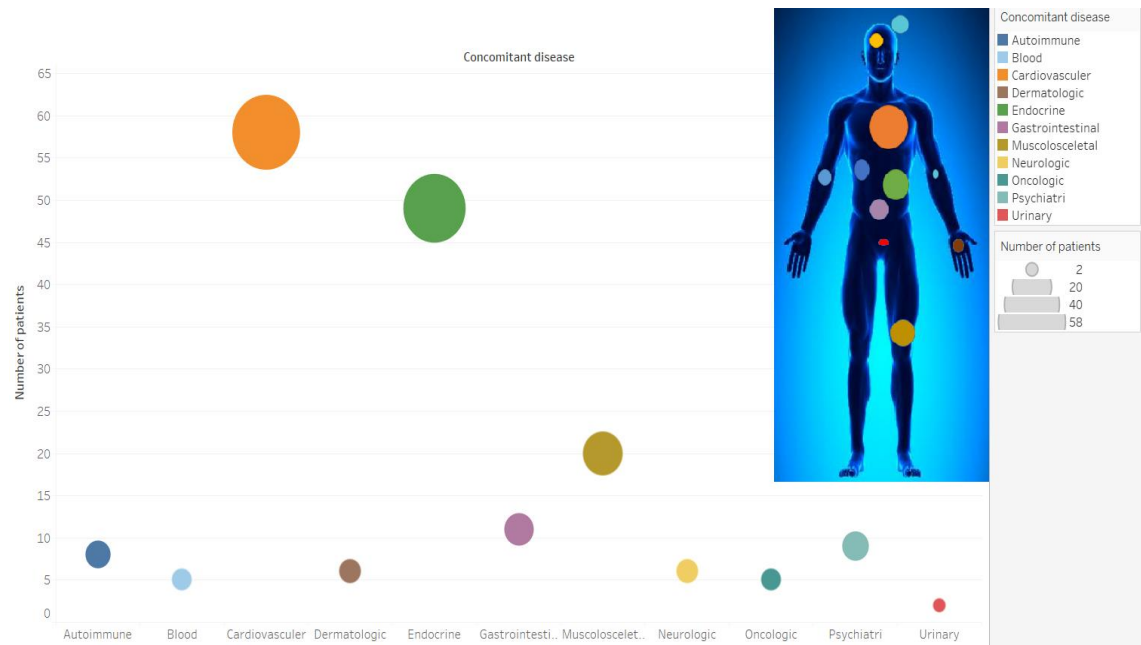
#### 4.4. EŞLİK EDEN KRONİK HASTALIKLAR

Araştırmaya katılan ağır astım hastalarının astıma eşlik eden diğer kronik hastalıkları ile ilgili bilgiye hasta dosyalarından ve hasta bildirimlerin ulaşılmıştır. Buna göre Tablo 9'da araştırmaya katılan ağır astımlı hastaların % 53,9'unda eşlik eden kronik bir hastalık olduğu ve kronik hastalığı olan grubun % 52,3'ünde en az bir, % 47,7'sinde ise iki veya daha fazla sayıda kronik hastalığa sahip olduğu saptanmıştır.

**Tablo 9. Eşlik Eden Kronik Hastalık (n=206)**

	Alt grup	Sayı (%)
<b>Kronik Hastalık</b>	<b>Evet</b>	111 (53,9)
	<b>≥ 2 hastalık</b>	53 (47,7)
	<b>Sadece 1 hastalık</b>	58 (52,3)
	<b>Hayır</b>	95 (46,1)

Tablo 9'da yer alan verilere göre araştırmaya katılan ve herhangi bir kronik hastalığa sahip olan hastaların hastalıkları otoimmün, kardiyovasküler, endokrin, kan, genitoüriner, dermatolojik, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal, nörolojik, psikiyatrik ve onkolojik hastalıklar şeklinde gruplandırılmıştır. Buna göre ağır astım tanısının yanı sıra yukarıda yer alan gruplar içerisinde tanı konmuş herhangi bir sistemik/kronik hastalığı olan hastaların tamamı Şekil 23'de görselleştirilmiştir.

**Şekil 23. Eşlik Eden Kronik Hastalıklar (n=206)**

Eşlik eden kronik hastalıkların tedavi grubuna göre dağılımı incelendiğinde ise Tablo 10 de gösterildiği üzere OML+ST grubunda % 50,8, ST grubunda ise %

58,8'inin herhangi bir kronik hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca ağır astım ile birlikte herhangi bir kronik hastalığa sahip olan ve OML+ST grubunda yer alan hastaların % 90,6'sı kadın hastalardan oluşurken ST grubunda yer alan hastaların % 80,9'u kadın hastalardan oluşmaktadır.

**Tablo 10. Eşlik Eden Kronik Hastalık**

Kronik Hastalık		Omalizumab+ST (n=126)	Standard Tedavi (n=80)
Eşlik Eden Kronik Hastalık Varlığı	Evet	64 (50,8)	47 (58,8)
	Kadın	58 (90,6)	38 (80,9)
	Erkek	6 (9,4)	9 (19,1)
	Hayır	62 (49,2)	33 (41,3)

#### 4.5. OMALIZUMAB KULLANIMI SONRASI HASTALARIN SAĞLIK DURUMU

OML+ST tedavi alan hastaların omalizumab tedavisine başlamadan önceki son bir yıl ile görüşmenin yapıldığı tarihten itibaren geriye dönük olarak son bir yıldaki sağlık durumlarını karşılaştırmak amacı ile acil başvuruları, yatış durumu, plansız ayaktan başvuru, inhaler cihaz kullanımı, oral steroid kullanımı ve ventolin gibi kısa etkili kurtarıcı tedavi kullanım durumları sorgulanmıştır. Hasta beyanlarına göre yapılan bu sorgulamanın ardından elde edilen veriler hasta dosyaları ile karşılaştırılarak geriye dönük hasta anamnezleri incelenmiş, yeni başvuru yapan hastaların durumlarının karşılaştırılması için ise uzman hekimler ile görüşme sağlanmıştır. Buna göre elde edilen sonuçlar Tablo 11'de sunulmuş olup Tablo incelendiğinde araştırmaya katılan hastaların planlanmamış hekim ziyaretinin ortalama 7,6 kat, acil servis ziyaretinin ortalama 16 kat ve hastanede kalış süresinin ortalama 1,4 kat azalmış olduğu saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar omalizumab tedavisi sonrası hastaların sağlık durumlarında niteliksel olarak bir iyileşme gerçekleştiğini ve acil başvuru, yatış ve ayaktan plansız başvuru gibi tüm soru başlıklarında tedavi öncesi ve sonrası niteliksel olarak başvuru sayılarında azalma olduğunu göstermiştir.

Ayrıca araştırmaya katılan OML+ST grubundaki hastalar omalizumab kullanım sonrası yaşam kalitelerinde iyileşme olduğunu “kendimi kozasından çıkmış kelebek gibi hissediyorum” “hayata sanki yeniden doğdum” gibi cümleler ile ifade etmişlerdir. Bu kapsamda standart tedaviye omalizumab tedavisinin eklenmesinin, hasta başına düşen alevlenmeleri azaltmaya yardımcı olduğu söylenebilir. Benzer şekilde hastaların oral steroid kullanımı ve SABA kullanımı omalizumab tedavi sonrası azalmıştır (Omalizumab öncesi sırası ile % 96,8 ve % 92,9, omalizumab sonrası bu oranlar % 38,9 ve % 21,4’dır).

**Tablo 11. Omalizumab Sonrası Hastaların Sağlık Durumu (n=126)**

		Omalizumab Öncesi		Omalizumab Sonrası	
		Sayı %	Ortalama (SD)	Sayı %	Ortalama (SD)
<b>Acil Başvuru</b>	Evet	116 (92,1)		35 (27,8)	
	Hayır	10 (7,9)		91 (72,2)	
	Kaç Kez		20,8 (37,5)		1,3 (0,5)
<b>Yatış</b>	Evet	76 (60,3)		16 (12,7)	
	Hayır	50 (39,7)		110 (87,3)	
	Kaç Kez		1,5 (2,7)		1,1 (0,3)
<b>Ayaktan Başvuru</b>	Evet	123 (97,6)		54 (42,9)	
	Hayır	3 (2,4)		72 (57,1)	
	Kaç Kez		10,6 (8,5)		1,4 (0,5)
<b>Oral Korticosteroid Kullanımı</b>	Evet	122 (96,8)		49 (38,9)	
	Hayır	4 (3,2)		77 (61,1)	
	Sürekli	42 (33,3)		16 (12,7)	
	Yüksek doz*	1 (0,8)		–	
	Yılda 1-4 kez	19 (15,1)		29 (23,0)	
	Yılda 5-8 kez	64 (43,7)		4 (3,2)	
	Yılda ≤ 9 kez	5 (4,0)		–	
<b>SABA Kullanımı</b>	Evet	117 (92,9)		27 (21,4)	
	Hayır	9 (7,1)		99 (78,6)	
	Yılda 1-6 kez	9 (7,2)		4 (3,2)	
	Sürekli	39 (31,0)		–	
	Gerektiğinde	70 (55,6)		23 (18,2)	

\*Yüksek doz hekim kontrolü dışı hasta tarafından alınan tek seferlik dozu ifade etmektedir.

#### 4.6. SAĞLIK HİZMETİ KULLANIMINA İLİŞKİN MALİYETLER

Direkt tıbbi maliyetler bir yıllık takip süresinin sonunda, Sosyal Güvenlik Kurumu'na (SGK) karşılık gelen ödeyici perspektifinden hesaplanmıştır. Bu nedenle direkt tıbbi maliyetler, hastaneler tarafından Sağlık Uygulama Tebliğine göre fatura edilen maliyeti içermekte olup ilgili maliyet Türkiye'deki geri ödeme kurumu olan SGK tarafından ilgili bütçe kaleminden geri ödenmektedir. Ayrıca belirtilen faturalama ve geri ödeme süreci 'temel pakete' dayalı olarak geri ödenmektedir. Paket hizmetler kapsamında ödemenin amacı ise sağlık hizmeti alan herkese eşit hizmet sunumu ve faturalandırma temel mantığı üzerinden DSÖ tarafından geliştirilmiş sürdürülebilir finansmanın devam ettirilmesidir.

Bu kapsamda sağlık hizmet kullanımına ilişkin maliyetler hesaplanırken araştırmaya dâhil edilen ağır astımlı hastaların, araştırmanın yapıldığı hastane otomasyon sistemi üzerinden son bir yıla ait tüm ziyaret verileri ve maliyetleri temin edilmiştir. Sonrasında bu veriler tek tek incelenerek ağır astım ve ağır astıma bağlı komorbidite ile ilişkili tüm maliyetler ayrıştırılmıştır. Komorbiditeler ile ilgili olarak örneğin hastanın nazal polipi varsa ve ilgili yıl içerisinde Kulak Burun Boğaz Polikliniğini ziyaret etmiş ise bu maliyet, ilgili maliyet kalemi içerisinde dâhil edilmiştir. Bir diğer örnek ise hastanın GÖRH tanısı varsa ve yine ilgili yılda mide yanması şikayeti ile Cerrahi Polikliniğine başvuruda bulduysa, sonrasında gastroskopi gibi bir tanı yöntemi istemi yapıldıysa, bu başvurudaki muayene ücreti ve tanı yöntemine ilişkin maliyet, astım maliyet kalemine dahil edilerek hesaplama yapılmıştır. Diğer yandan daha önce bahsedildiği üzere araştırma her ne kadar dört büyük hastanede yapılmış olsa da araştırma örneklemini içerisinde farklı illerden gelen hastalar da yer almaktadır. Araştırmaya dâhil edilen ve farklı illerde ikamet eden hastalar ya da Ankara il sınırında yaşayıp tedavi gördüğü hastanenin bulunduğu ilçeye uzak ikamet eden hastalar özellikle astım atağı durumunda en yakın hastaneye başvurmakta ya da yatışı gerçekleşmektedir. Bu kapsamda hastalara son bir yıl içerisinde acil servis veya astım ya da astımla ilişkili plansız poliklinik başvuruları olup olmadığı, eğer var ise ne gibi hizmetler aldıkları sorulmuştur. Bunun yanı sıra hastanede yatarak tedavi olup olmadıkları, eğer yatışları var ise hangi tür hastane (özel/kamu), kaç

gün süreli yatışları olduğu gibi bilgiler sorgulanmıştır. Yapılan sorgulamada, araştırmaya katılan ağır astımlı hastaların farklı hastanelere yaptıkları başvurularda ilk sıra da acil başvurusu sonrasında ise plansız poliklinik başvurusu ve yatışların olduğu bildirilmiştir. Son olarak araştırma ekibinde yer alan uzman hekimler ile görüşmeler sağlanarak ağır astımlı hastalarda acil başvuru, plansız poliklinik ve yatış süresince uygulanacak temel tedavi ve tanı kalemleri çıkartılmıştır ve konu ile ilgili literatür incelenmiştir (Bavbek ve diğerleri, 2021, s. 128). Elde edilen tüm bulguların ardından mevcut paket hizmet tutarları ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yayımlanan ayrıntılı SUT tutarları dikkate alınarak yapılan işlemlere ait tahmini maliyetler hesaplanmıştır. Bu kapsamda Tablo 12, 13 ve 14 de araştırmanın yapıldığı hastanelere ait ve diğer hastaneler başlığı altında tahmini maliyetler sunulmaktadır.

**Tablo 12. Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Maliyetler (TL) (Toplam) (n=206)**

Direk Tıbbi Maliyetler	2017	2018	2019
Hacettepe Üniversitesi Hastanesi	8550,46	16337,57	16789,15
Ankara Üniversitesi Hastanesi	52637,6	38140,63	17747,42
Gazi Üniversitesi Hastanesi	8505,51	834,70	422,90
Atatürk Göğüs Hastalıkları E.A.H	12190,42	24833,49	6668,59
Diğer Hastaneler*	17684,34	40463,63	43622,32
<b>Toplam</b>	<b>99568,33</b>	<b>120610,02</b>	<b>85250,38</b>

\* Tahmini maliyetleri içerir.

Doğrudan tıbbi maliyetler içerisinde hekim ziyaretleri, acil servis başvuruları, gününbirlik yatışlar dahil yatak ve yatış, hastane eczanesi tarafından ödenen ilaçlar, laboratuvar ve patoloji testleri, nükleer tıp dahil radyolojik görüntülemeler, hizmetler kalemleri (örneğin omalizumab tedavisi için subkütan enjeksiyonlar) ve malzeme kalemlerine ait maliyetler yer almaktadır. Tablo 12, 13 ve 14'de yukarıda sıralanan tüm maliyet kalemleri toplanarak elde edilmiş dört büyük hastanenin ve diğer hastanelerin fatura verileri yer almaktadır.



Ayrıca hastanelerden alınan hasta sayısı farklı olduğu için her bir hastane için elde edilen fatura tutarları da farklılık göstermektedir.

Buna göre Tablo 13'de OML+ST alan hastalara ait sağlık hizmet kullanımına ilişkin maliyetler yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, 2017, 2018 ve 2019 yıllarında dört büyük hastane içinde en fazla hasta sayısı Ankara Üniversitesi Hastanesine ait olduğu için son üç yıl için toplam maliyeti (2017, 2018 ve 2019 yıllarına göre sırası ile 26.738,13 TL, 17.792,73 TL, 11.173,4 TL) en yüksek hastane olmuştur. 2017 yılı için ikinci sırada en yüksek maliyete (11.690,28) ise Atatürk Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (E.A.H) sahiptir. Hacettepe Üniversite Hastanesi 2018 (8.016,63 TL) yılında ikinci en yüksek maliyete sahip hastanedir. Diğer hastaneler satırında ise OML+ST alan grupta yer alan ve farklı hastanelere başvuruda bulunan hastalara ait tahmini maliyetler yer almaktadır. Buna göre 2019 yılında ikinci en yüksek maliyete sahip olan hastane diğer hastaneler kategorisinde yer alan tahmini maliyetlerden oluşmaktadır (6.292,79 TL). Genel olarak tüm yıllara ait en düşük maliyet ise Gazi Üniversitesi Hastanesine aittir (2017, 2018 ve 2019 yıllarına göre sırası ile 8.505,51 TL, 834,70 TL, 422,90 TL). Bunun nedeni yukarıda ifade edildiği üzere araştırmanın yapıldığı tarihler arasında az sayıda ağır astım hastasının Gazi Üniversitesi Hastanesi tarafından takip ediliyor olmasıdır.

**Tablo 13. Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Maliyetler (TL) (Omalizumab+ST) (n=126)**

Direk Tıbbi Maliyetler	2017	2018	2019
Hacettepe Üniversitesi Hastanesi	7.998,94	8.016,63	8.016,00
Ankara Üniversitesi Hastanesi	26.738,13	17.792,73	11.173,40
Gazi Üniversitesi Hastanesi	8.505,51	834,70	422,90
Atatürk Göğüs Hastalıkları E.A.H	11.690,28	6.591,95	1.943,53
Diğer Hastaneler*	11.471,67	3.922,04	6.292,79
<b>Toplam</b>	<b>66.404,53</b>	<b>37.158,05</b>	<b>27.848,62</b>

\* Tahmini maliyetleri içerir.

Tablo 14’de standart tedavi alan hastalara ait sağlık hizmet kullanımına ilişkin maliyetler yer almaktadır. Benzer şekilde hasta sayısı yüksek olan hastanelerde maliyetler daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Buna göre 2017 yılında en yüksek maliyet Ankara Üniversitesi Hastanesine (25.899,47 TL) aittir. 2018 (36.541,59 TL) ve 2019 (37.329,53 TL) yıllarında ise en yüksek maliyet farklı hastanelere yapılan başvuruları kapsayan diğer hastanelere aittir. Bunun nedeni 2018 ve 2019 yıllarında standart tedavi alan ve omalizumab başlanması planlanan il dışından gelen ya da Ankara merkezde olup araştırmanın yapıldığı hastanelere başvurusu bulunmayan bundan dolayı takibe alınmamış hasta sayısının yüksek olmasıdır. Gazi Üniversitesi Hastanesinin ise 2017-2019 yılları arasında standart tedavi alan kontrol grubu hastası olmadığı için maliyet satırı boş olarak gösterilmiştir.

**Tablo 14. Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Maliyetler (TL) (Standart Tedavi) (n=80)**

Direk Tıbbi Maliyetler	2017	2018	2019
Hacettepe Üniversitesi Hastanesi	551,52	8.320,94	8.773,15
Ankara Üniversitesi Hastanesi	25.899,47	20.347,9	6.574,02
Gazi Üniversitesi Hastanesi	–	–	–
Atatürk Göğüs Hastalıkları E.A.H	500,14	18.241,54	4.725,06
Diğer Hastaneler*	6.212,67	36.541,59	37.329,53
<b>Toplam</b>	<b>33.163,80</b>	<b>83.451,97</b>	<b>57.401,76</b>

\* Tahmini maliyetleri içerir.

Tablo 15, OML+ST ve ST grupları için yatış, görüntüleme hizmetleri gibi tüm maliyet kalemlerini içerecek şekilde kişi başı maliyetleri göstermektedir. Tablo da yer alan kişi başı maliyetler; diğer hastanelere ait tahmini maliyetler eklenerek “T\_...” şeklinde belirtilmek sureti ile ikinci bölümde ve tahmini maliyetler eklenmeksizin ilk bölümde gösterilmiştir. Ayrıca kişi başı maliyetler hesaplanırken 2017 ve 2018 yılları 2019 yılına tüketici fiyat endeksine uygun şekilde iskonto edilerek sunulmuştur. Buna göre diğer hastanelere ait tahmini

maliyetler eklenmeksizin kişi başı ayaktan, plansız ayaktan, acil başvuru ve yatarak tedavi maliyetleri incelendiğinde OML+ST grubunda kişi başı planlı başvuru maliyet 692,89 TL, plansız poliklinik başvurusu 15,93 TL, acil servis başvurusu 33,85 TL ve yatış 113,81 TL iken, tahmini maliyetler eklendiğinde kişi başı planlı başvuru maliyet 764,32 TL, plansız poliklinik başvurusu 50,67 TL, acil servis başvurusu 57,66 TL ve yatış 153,40 TL olarak hesaplanmıştır. Sadece standart tedavi alan hastalarda ise tahmini maliyetleri içeren diğer hastanelerin dahil edildiği kişi başı planlı poliklinik başvurusu 212,34 TL, plansız poliklinik başvurusu 113,03 TL, acil servis başvurusu 74,91 TL ve hasta başına hastanede yatış maliyeti 754,00 TL olarak belirlenmiştir. Tahmini maliyetler eklendiğinde ise kişi başı planlı poliklinik başvurusu 487,34 TL, plansız poliklinik başvurusu 363,03 TL, acil servis başvurusu 237,41 TL ve hasta başına hastanede kalış maliyeti 1.055,56 TL olarak saptanmıştır (Tablo 15). Tablo'da görüldüğü üzere OML+ST grubunda kişi başı planlı başvuru kalemi hariç tüm kalemler ST grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli olarak hesaplanmıştır. Omalizumab ve standart tedavi alan ağır astımlı hastaların planlı ayaktan başvuru maliyetlerinin daha yüksek olarak hesaplanmasının nedeni ise 1 ya da 15 günlük protokollere uygun olarak yapılan omalizumab tedavisi için planlı ayaktan başvuru sayısının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

**Tablo 15. Kişi Başı İndirgenmiş Sağlık Hizmet Kullanım Maliyetleri (TL)**

<b>Direk Tıbbi Maliyetler</b>	<b>Omalizumab (n=126)</b>	<b>Standard Tedavi (n=80)</b>
<b>Planlı Ayaktan Başvuru</b>	692,89	212,34
<b>Plansız Ayaktan Başvuru</b>	15,93	113,03
<b>Acil Servis Başvurusu</b>	33,85	74,91
<b>Hastane Yatışı</b>	113,81	754,00
<b>Toplam</b>	856,47	1.154,28
<b>T_Planlı Ayaktan Başvuru</b>	764,32	487,34
<b>T_Plansız Ayaktan Başvuru</b>	50,67	363,03
<b>T_Acil Servis Başvurusu</b>	57,66	237,41
<b>T_Hastane Yatışı</b>	153,49	1.055,56
<b>Toplam</b>	1.026,15	2.143,35

Tablo 16 standart tedavi alan ağır astımlı hastaların ilaç maliyetlerini göstermektedir. Bu tabloya göre ilaç maliyet verileri hastane eczanesi tarafından ödenmeyen ilaçlar hariç, hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Hastane eczanesi tarafından ödenmeyen ilaç bedelleri ise, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Haziran 2019 tarihinden itibaren geçerli güncel fiyat listesinden alınan perakende satış fiyatları temel alınarak hesaplanmıştır. Bu ilaçların maliyetleri için gerekli ilaç miktarları ve türleri ise hasta dosyalarında yer alan son ilaç listesinden elde edilmiştir. Ayrıca her iki grup tedavi alan hastaların kullandıkları ilaç kalemleri ve miktarlarının uzman görüşü doğrultusunda bir yıl boyunca aynı şekilde devam ettiği varsayılmıştır. Bu doğrultuda her bir hasta için paket doz, günlük doz ve kullanım sıklıkları dikkate alınarak 71 farklı kalem, ilaç tespit edilmiştir. Ayrıca Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Haziran 2019 tarihinden itibaren geçerli güncel fiyat listesinden alınan perakende satış fiyatları hesaplanırken, 2019 yılı Resmi Gazete’de yayımlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği kurallarına göre, orijinal ilaç (jenerikli veya jeneriksiz), jenerik ilaç ve 20 yıllık ilaç kategorileri dikkate alınarak tüm ilaçlara gerekli kamu indirimi uygulanmıştır. Son olarak her iki grupta yer alan ağır astımlı hastaların kullandıkları oral kortikosteroidlerin ve kısa etkili  $\beta$ 2-agonistlerin maliyetlerini hesaplamak için hasta dosyalarından alınan kullanılan paket doz, günlük doz ve kullanım sıklıklarına ilişkin bilgiler dışında ağır astımlı hastaların reçete dışı kullanım miktarlarına yönelik bildirimleri de dikkate alınmıştır.

**Tablo 16. İlaç Tedavi Maliyetleri (Standart Tedavi) (n=80)**

İlaç Kategorisi	Alt Grup	Hasta n (%)	Total Maliyet (TL)
<b>Standart Tedavi Maliyetleri</b>	SABA <sup>1</sup>	12 (15,0)	515,38
	ICS + LABA <sup>2</sup>	75 (93,8)	22.927,54
	Antihistamin	20 (25,0)	5.917,85
	Leukotriene Antagonists (LTRA)	45 (56,3)	60.457,67
	Glucocorticoids	28 (35,0)	9.694,48
	Nasal Kortikosteroids	21 (26,3)	4.454,41
	Anticholinergics	27 (33,8)	19.487,95
	Xanthine	12 (15,0)	3.076,81
<b>Oral Kortikosteroid Maliyeti<sup>3</sup></b>		33 (41,3)	6.238,23
<b>Aspirin Maliyeti</b>		3 (3,8)	507,87
<b>Gastroesophageal Reflü/ Mide Koruyucu İlaç Maliyeti</b>		33 (41,3)	7.337,26
<b>TOPLAM</b>			140.615,44
<b>Kişi Başı Standart Tedavi Maliyeti</b>			1.757,69

<sup>1</sup>SABA: Kısa etkili Beta-2 Antagonisti

<sup>2</sup>ICS: İnhal Kortikosteroid + Uzun Etkilli Beta-2 Antagonisti

<sup>3</sup>Veri hasta dosyalarından elde edilmiştir ve kısa dönem ile yüksek doz oral steroid tedavi maliyetlerini içermez.

Yukarıda yer alan bilgiler ışığında Tablo 16 incelendiğinde standart tedavi alan ağır astımlı hastaların tedavi maliyetleri içerisinde kişi başı en yüksek maliyet “Leukotriene Antagonists”lerine aittir (60.457,67 TL/45 hasta). İkinci sırada “Anticholinergicler” (19.487,95 TL/27 hasta) ve üçüncü sırada ise “Glucocorticoidsler” (9.694,48 TL/28 hasta) yer almaktadır.

Oral steroid fiyatı hesaplanırken, her iki grup ağır astım hastalarının kısa dönem ve yüksek doz kullandıkları steroid miktarı hesaplamaya dâhil edilmemiştir. Ancak sürekli ve idame doz steroid tedavisi alan hastaların kortikosteroid kullanım maliyetleri ilaç tedavi maliyetleri içerisinde ayrı bir kalem olarak gösterilmiştir. Tablo 16 “İlaç Tedavi Maliyetleri” içerisinde gösterilmeyen astıma bağlı alevlenme ile kısa süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı sonucu oluşan tedavi maliyetleri ise plansız ayaktan başvurular içerisinde dâhil edilerek

Markov modelleme için kullanılmıştır. Buna göre idame kortikosteroid kullanan hasta sayısı 33 olup maliyeti 6.238,23 TL olarak hesaplanmıştır. Ağır astımlı hastalarda aspirin ise aspirin alerjisine yönelik desensitizasyon tedavisi için kullanılmaktadır. Bu hastalara 650 mg günlük aspirin desensitizasyonu yapılmaktadır. Bu kapsamda standart tedavi alan grup içinde aspirin desensitizasyonu tedavisi alan hasta sayısı 3'dür. Maliyeti ise 507,87 TL olarak hesaplanmıştır. Mide koruyucu olarak ya da gastroesophageal reflü tedavisinde kullanılan ilaç maliyeti ise 7.337,26 TL olarak saptanmıştır. Son olarak standart tedavi alan ağır astımlı hastaların toplam ilaç maliyeti ise 140.615,44 TL olarak hesaplanırken kişi başı maliyet 1.757,69 TL olarak belirlenmiştir.

Tablo 17'de ise OML+ST grubunda yer alan hastalara ait standart tedavi ve omalizumab maliyetleri yer almaktadır. OML+ST grubunun standart tedavi maliyetleri, sadece standart tedavi alan hastaların ilaç maliyetlerini hesaplamak için kullanılan metodoloji ile hesaplanmıştır. Omalizumab<sup>1</sup> ilaç maliyeti ise 2019 fiyat listesi dikkate alınarak, ilaç doz ve sıklığı üzerinden hesaplanmıştır. Ayrıca ağır astımlı hastalarda omalizumab tedavisine başlamadan önce kurul raporu çıkartılmakta olup omalizumab dozu hesaplanırken yaş, kilo ve IgE düzeyine bakılarak uygun doz hesaplanmakta ve rapor çıkarılmaktadır. Bu nedenle OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların omalizumab ilaç dozları, tüm yıl boyunca kullandığı omalizumab gerçek doz ve sıklıklarıdır.

Tablo 17 yukarıdaki bilgiler ışığında incelendiğinde OML+ST grubunda en yüksek total maliyeti "ICS + LABA" grubundaki ilaçlar oluşturmaktadır. Kişi başı en yüksek ve en düşük maliyetler incelendiğinde ise "Anticholinergicler" (32 hasta için 22.179,63 TL) ilk sırada en yüksek maliyete sahipken ikinci sırada "ICS + LABA" (112 hasta için 75.926,54 TL) yer almaktadır. En düşük maliyete sahip ilaçlar ise SABA grubu ilaçlar (23 hasta için 837,49 TL) ve nazal kortikosteroidlerdir (30 hasta için 5.674,89 TL). Oral kortikosteroid tedavisi alan hastalar incelendiğinde ise standart tedavi alan hastaların % 41,3'ü oral steroid

---

<sup>1</sup> Omalizumab maliyeti hesaplanırken, 150 mg omalizumab formu üzerinden hesaplama yapılmıştır. Çünkü araştırmanın yapıldığı dönem 75 mg omalizumab formu piyasada bulunmamaktadır.

kullanırken OML+ST grubunda hastaların % 14.3'ü steroid kullanmaktadır. Bu kapsamda oral kortikosteroid maliyeti 21.72,14 TL'dir. OML+ST grubunda aspirin desensitizasyonu tedavisi alan hasta sayısı ise 1'dir ve maliyeti 160,38 TL olarak hesaplanmıştır. Bu grupta yer alan ağır astımlı hastaların mide koruyucu ilaç maliyeti ise 7.612,85 TL'dir.

**Table 17. İlaç Tedavi Maliyetleri (Omalizumab+ST) (n=126)**

İlaç Kategorisi	Alt Grup	Hasta n (%)	Total Maliyet (TL)
<b>Standart Tedavi Maliyetleri</b>	SABA <sup>1</sup>	23 (18,3)	837,49
	ICS+ LABA <sup>2</sup>	112 (88,9)	75.926,54
	Antihistamines	34 (27,0)	73.82,24
	Leukotriene Antagonists (LTRA)	77 (61,1)	38.224,79
	Glucocorticoids	37 (29,4)	14.703,50
	Nasal Corticosteroids	30 (23,8)	5.674,89
	Anticholinergics	32 (25,4)	22.179,63
	Xanthine	20 (15,9)	4.851,47
<b>Oral Kortikosteroid Maliyeti<sup>3</sup></b>		18 (14,3)	21.72,14
<b>Aspirin Maliyeti</b>		1 (0,8)	160,38
<b>Gastroesophageal Reflü/ Mide Koruyucu İlaç Maliyeti</b>		29 (23,0)	7.612,85
<b>TOPLAM</b>			179.725,91
<b>Kişi Başı Standart Tedavi Maliyeti</b>			1.426,40
<b>Omalizumab Tedavi Maliyeti<sup>4</sup></b>			2.889.299,14

<sup>1</sup>SABA: Kısa etkili Beta-2 Antagonisti

<sup>2</sup>ICS: İn hale Kortikosteroid + Uzun Etkili Beta-2 Antagonisti

<sup>3</sup>Veri hasta dosyalarından elde edilmiştir ve kısa dönem ile yüksek doz oral steroid tedavi maliyetlerini içermez

<sup>4</sup>Maliyetler hasta dosyasında yer alan ilaç doz ve sıklığı dikkate alınarak hesaplanmıştır.

OML+ST grubunda standard Tedavi Alan hastaların omalizumab tedavisi hariç toplam ilaç maliyeti 170.725,91 TL olarak hesaplanmıştır. Tablo 16 ve 17'de yer alan ağır astımlı hastaların standart tedavi toplam maliyetleri üzerinden kişi başı maliyetler hesaplandığında, OML+ST grubunda kişi başı standart tedavi maliyeti (1.426,40 TL), standart tedavi grubunda yer alan ağır astımlı hastaların

standart tedavi maliyetinden (1.757,69 TL) daha düşük hesaplanmıştır. Ancak Tablo 17’de OML+ST grubuna ait omalizumab ilaç maliyeti olan 2.889.299,14 TL, bu gruba ait standart tedavi maliyetine eklendiğinde, toplam ilaç maliyeti ST grubuna ait toplam ilaç maliyetinden yaklaşık 22 kat daha yüksek saptanmıştır.

#### **4.7. YAŞAM KALİTESİ (EQ-5D-5L)**

Araştırmada ağır astımlı hastaların tedavisinde kullanılan iki farklı tedavi yönteminin etkililiklerinin değerlendirilmesi için kazanılan kaliteye ayarlı yaşam yılları kullanılmıştır. Kaliteye ayarlı yaşam yıllarının tespiti için araştırmaya katılan ağır astımlı hastaların her bir sağlık durumuna yönelik sağlık faydası belirlenmiş ve bu amaçla The EuroQol Group Association tarafından geliştirilen EQ-5D-5L ölçeğinin Türkçe’ye uyarlanmış versiyonu Mart 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında hastalara bir defa olmak kaydı ile yüz yüze uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ise, OML+ST ve ST grubu için ayrı olarak Tablo 18 ve Tablo 19’da sunulmuştur. Buna göre araştırmaya katılan OML+ST tedavisi alan ağır astımlı 126 hastadan 111’i, bugün için hareket durumunuzu nasıl tanımlıyorsunuz sorusuna “Yürümekte sorunum yok” cevabını vermiştir. Bu grupta yer alan hastaların sadece 1’i hareket konusunda aşırı yoğun problem yaşadığını belirtmiş. Benzer şekilde OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların % 95,2’si yıkama ve giyinmede herhangi bir sorun yaşamadıklarını belirtmişlerdir. Ağrı ve rahatsızlık konusunda ise hastaların %92,9’u herhangi bir ağrı ya da rahatsızlığının olmadığını belirtirken sadece % 7,1’i hafif düzeyde ağrı ve rahatsızlık yaşadığını bildirmiştir. Endişe ve moral bozukluğu konusunda ise sadece 2 hasta şiddetli problem yaşadığını belirtirken 126 hastanın 111’i herhangi bir endişe ve moral bozukluğu yaşamadığını ifade etmiştir. Bunun dışında ölçekte yer alan günlük işler, ağrı/rahatsızlık ve endişe/moral bozukluğu ile ilgili diğer üç boyutta, aşırı derecede problem yaşadığını belirten hasta bulunmamaktadır.



**Tablo 18. EQ-5D-5L Ölçeğine Verilen Yanıtların Sıklık ve Yüzdeleri (Omalizumab+ST) (n=126)**

	Hareket Edebilme n (%)	Kendi Kendini Bakabilme n (%)	Olağan İşler n (%)	Ağrı/ Rahatsızlık n (%)	Endişe/ Moral Bozukluğu n (%)
<b>Seviye 1 (Problem Yok)</b>	111 (88,1)	120 (95,2)	91 (72,2)	117 (92,9)	111 (88,1)
<b>Seviye 2 (Hafif problemler)</b>	13 (10,3)	6 (4,8)	21 (16,7)	9 (7,1)	7 (5,6)
<b>Seviye 3 (Orta derece problemler)</b>	1 (0,8)	–	13 (10,3)	–	6 (4,8)
<b>Seviye 4 (Şiddetli problemler)</b>	–	–	1 (0,8)	–	2 (1,6)
<b>Seviye 5 (Aşırı derece problem/yapamayacak durumda olma)</b>	1 (0,8)	–	–	–	–
<b>Toplam</b>	126 (100.0)	126 (100.0)	126 (100.0)	126 (100.0)	126 (100.0)

Tablo 19’da, sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastaların EQ-5D-5L ölçeğine ait sonuçları gösterilmektedir. Buna göre standart tedavi alan ağır astımlı 80 hastanın % 65’i hafif düzeyde problem varlığından aşırı dereceye kadar sıralanan şiddette yürümekte sorun yaşadıklarını belirtmişlerdir. Hastaların sadece % 35’i hareket edebilme yeteneğinizi nasıl tanımlıyorsunuz sorusuna “Yürümekte sorunum yok” cevabını vermiştir. Benzer şekilde hastaların sadece %25’i olağan günlük işler yaparken zorlanmadıklarını belirtirken geri kalan % 75 lik hasta oranı hafif ya da aşırı derecede zorlandıklarını belirten skala üzerinde değerlendirme yapmışlardır. Kendi kendine bakabilme konusunda ise aşırı derecede sorun yaşadığını belirten hiç

hasta yok iken % 38,7'si farklı seviyelerde zorlandıklarını belirtmiştir. % 61,3'ü hiç bir sorun yaşamadığını belirterek tüm sorular içerisinde en yüksek yüzde bu boyuta aittir. Endişe ve moral bozukluğu konusunda bu grupta yer alan hastaların sadece % 42,5'i herhangi bir sorun yaşamadığını belirtmiştir.

**Tablo 19. EQ-5D-5L Ölçeğine Verilen Yanıtların Sıklık ve Yüzdeleri (Standart Tedavi) (n=80)**

	Hareket Edebilme n (%)	Kendi Kendine Bakabilme n (%)	Olağan İşler n (%)	Ağrı/ Rahatsızlık n (%)	Endişe/ Moral Bozukluğu n (%)
<b>Seviye 1 (Problem Yok)</b>	28 (35.0)	49 (61.3)	20 (25.0)	40 (50.0)	34 (42.5)
<b>Seviye 2 (Hafif problemler)</b>	28 (35.0)	17 (21.3)	21 (26.3)	22 (27.5)	13 (16.3)
<b>Seviye 3 (Orta derece problemler)</b>	17 (21.3)	8 (10.0)	22 (27.5)	10 (12.5)	15 (18.8)
<b>Seviye 4 (Şiddetli problemler)</b>	6 (7.5)	6 (7.5)	13 (16.3)	8 (10.0)	14 (17.5)
<b>Seviye 5 (Aşırı derece problem/yapamayacak durumda olma)</b>	1 (1.3)	–	4 (5.0)	–	4 (5.0)
<b>Toplam</b>	80 (100.0)	80 (100.0)	80 (100.0)	80 (100.0)	80 (100.0)

Yukarıda elde edilen bulgular doğrultusunda her iki tedavi yöntemi arasındaki etkililik göstergesi olarak elde edilen kazanılan kaliteye ayarlı yaşam yıllarına ilişkin QALY değerleri Tablo 20 ve Tablo 21'de sunulmuştur. QALY değerleri hesaplanırken Türkiye'ye ait yaşam kalitesi ağırlıkları olmaması nedeniyle Almanya'ya ait indeks değerleri kullanılmıştır.

Buna göre Tablo 20'de OML+ST tedavi alan grupta yer alan ağır astımlı hastaların ortalama QALY değeri 0.972 olarak hesaplanmıştır. Kadın ve erkek grupları karşılaştırıldığında ise erkeklerin (0,988) QALY değerinin kadınlara (0,967) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre QALY değerleri incelendiğinde ise QALY değerinin ileri yaşlarda azaldığı saptanmıştır. Ancak sadece 39-48 yaş aralığında QALY değeri hızlı bir düşme eğilimi göstermiştir (0,952). Sigara kullanım durumu karşılaştırıldığında, aktif sigara kullanan grubun, aktif sigara kullanmayan gruba göre QALY değeri (0,999) daha yüksek olarak belirlenmiştir. Medeni duruma göre ise bekârların QALY değerinin (0,977), evlilere göre (0,970) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Astım tanı yaşına göre QALY değeri değerlendirildiğinde ise 34-43 yaş aralığında tanı almış astım hastalarının en yüksek QALY değerine sahip olduğu saptanmıştır (0,982). Son olarak eşlik eden kronik bir hastalık durumunda QALY değeri daha düşük (0,965) olarak belirlenirken, beden kitle endeksine göre QALY değeri hesaplandığında grade I hariç (0,981), kilo artışı ile birlikte QALY değerlerinin azaldığı saptanmıştır.

**Table 20. Seçilmiş Örneklem Karakteristiklerine Göre EQ-5D-5L Index Skorları  
(Omalizumab+ST) (n=126)**

<b>EQ-5D-5L INDEX</b>		
	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>
<b>Genel</b>	<b>0,972</b>	<b>0,083</b>
<b>CINSİYET</b>		
<b>Kadın</b>	0,967	0,091
<b>Erkek</b>	0,988	0,048
<b>YAŞ GRUBU</b>		
<b>19-28</b>	0,999	0,000
<b>29-38</b>	0,999	0,000
<b>39-48</b>	0,952	0,137
<b>49-58</b>	0,982	0,046
<b>59-68</b>	0,967	0,074
<b>69-78</b>	0,916	0,122
<b>SIGARA İÇME DURUMU</b>		
<b>Evet</b>	0,999	0,000
<b>Hayır</b>	0,969	0,086
<b>MEDENİ DURUM</b>		
<b>Bekar</b>	0,977	0,055
<b>Evli</b>	0,970	0,090
<b>ASTİM TANI YAŞI</b>		
<b>4-13</b>	0,968	0,078
<b>14-23</b>	0,952	0,093
<b>24-33</b>	0,977	0,101
<b>34-43</b>	0,987	0,036
<b>44-53</b>	0,944	0,106
<b>54-63</b>	0,979	0,038
<b>KRONİK HASTALIK DURUMU</b>		
<b>Evet</b>	0,965	0,075
<b>Hayır</b>	0,979	0,091
<b>BMI DURUMU</b>		
<b>Düşük Kilo=&lt;18.5</b>	1,000	0,000
<b>Normal Kilo = 18.5–24.9</b>	0,983	0,042
<b>Normal Üstü = 25–29.9</b>	0,973	0,110
<b>I. Grade Obezite=30-34.9</b>	0,981	0,527
<b>II. Grade Obezite=35-39.9</b>	0,946	0,088
<b>III. Grade Obezite=&gt;40</b>	0,930	0,156

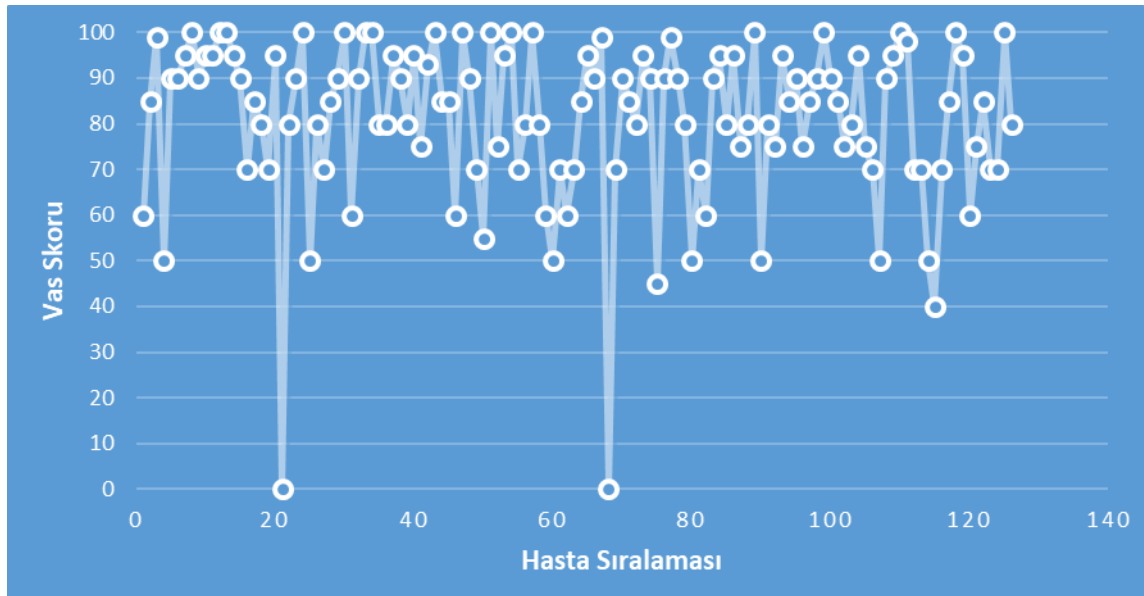
Tablo 21’de sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastaların ortalama QALY değerleri ve seçilmiş bağımsız değişkenler ile karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir. Buna göre standart tedavi alan grubun QALY değeri 0,775 olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek grupları karşılaştırıldığında, erkeklerin (0,839) QALY değerinin kadınlara (0,748) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yaş gruplarına göre QALY değeri incelendiğinde ise en yüksek QALY değeri 59-68 yaş grubuna (0,831) aittir. Standart tedaviye ek omalizumab tedavisi alan ağır astımlı hasta grubundan farklı olarak sadece standart tedavi alan grupta sigara içmeyenlerin QALY değeri daha yüksek (0,776) saptanmıştır. Yine OML+ST grubundan farklı olarak evliler (0,768) bekrlara (0,777) göre EQ-5D-5L anketi sonucuna göre daha yüksek QALY değerine sahiptir. Astım tanı yaşına göre QALY değeri incelendiğinde ise anlamlı bir sıralama olmaksızın en yüksek QALY değeri astım tanısını 54-63 yaş grubunda (0,915) alanlar belirtmişken ikinci en yüksek QALY değeri 14-23 yaş grubunda (0,831) astım tanısı alanlar seçilmiştir. Omalizumab grubu ile benzer şekilde eşlik eden kronik/sistemik bir hastalık durumunda QALY değeri daha düşük olarak belirtilmiştir (0,770). Beden kitle endeksine göre QALY değeri hesaplandığında ise Grade-II hariç kilo artışı ile birlikte QALY değerlerinin azaldığı saptanmıştır.

**Table 21. Seçilmiş Örneklem Karakteristiklerine Göre EQ-5D-5L Index Skorları (Standard Tedavi) (n=80)**

<b>EQ-5D-5L INDEX</b>		
	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>
<b>Genel</b>	<b>0,775</b>	<b>0,235</b>
<b>CINSİYET</b>		
<b>Kadın</b>	0,748	0,254
<b>Erkek</b>	0,839	0,171
<b>YAŞ GRUBU</b>		
<b>19-28</b>	0,787	0,219
<b>29-38</b>	0,773	0,236
<b>39-48</b>	0,708	0,271
<b>49-58</b>	0,825	0,206
<b>59-68</b>	0,831	0,203
<b>69-78</b>	0,694	0,306
<b>SIGARA İÇME DURUMU</b>		
<b>Evet</b>	0,771	0,234
<b>Hayır</b>	0,776	0,237
<b>MEDENİ DURUM</b>		
<b>Bekar</b>	0,768	0,207
<b>Erkek</b>	0,777	0,246
<b>ASTIM TANI YAŞI</b>		
<b>4-13</b>	0,643	0,319
<b>14-23</b>	0,831	0,167
<b>24-33</b>	0,757	0,233
<b>34-43</b>	0,704	0,335
<b>44-53</b>	0,790	0,182
<b>54-63</b>	0,915	0,077
<b>&gt;63</b>	0,828	0,001
<b>KRONİK HASTALIK DURUMU</b>		
<b>Evet</b>	0,770	0,233
<b>Hayır</b>	0,783	0,241
<b>BMI DURUMU</b>		
<b>Düşük Kilo=&lt;18.5</b>	0,821	0,186
<b>Normal Kilo = 18.5–24.9</b>	0,821	0,210
<b>Normal Üstü = 25–29.9</b>	0,718	0,246
<b>I. Grade Obezite=30-34.9</b>	0,640	0,322
<b>II. Grade Obezite=35-39.9</b>	0,915	0,086
<b>III. Grade Obezite=&gt;40</b>	-	-

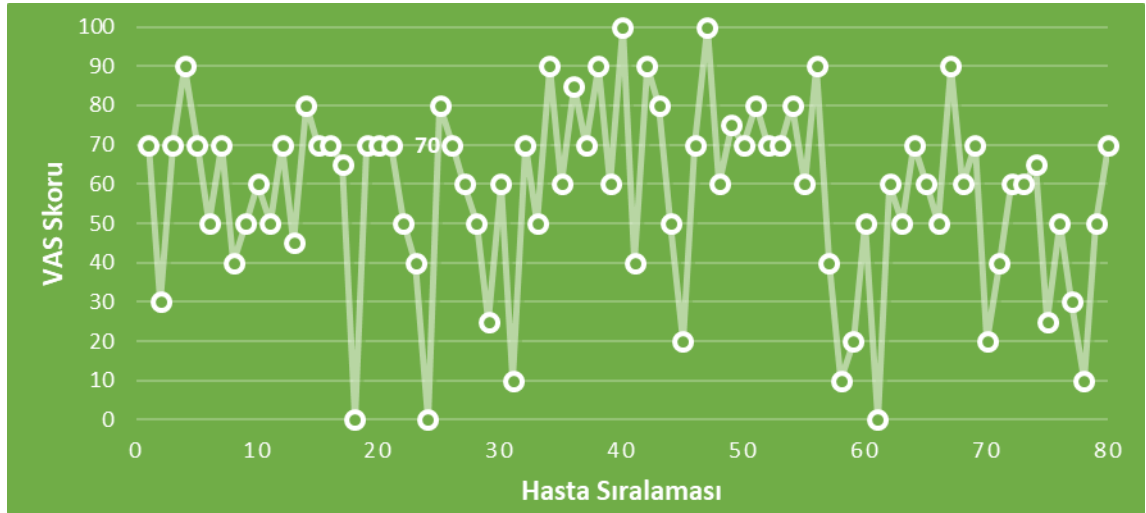
#### 4.7.1. EQ VAS Skoru

EQ-5D-5L ölçeğinin ikinci bölümünde Görsel Analog Ölçeği (Visual Analog Scale –VAS) yer almaktadır. Görsel Analog Ölçeği'nde yanıtlayıcıların cevap verilen gün için sağlık durumlarına 0 ile 100 arasında bir puan vermesi istenmektedir. Bu çerçevede ölçekte yer alan 0 değeri hayal edilebilecek en kötü sağlık düzeyini, 100 ise hayal edilebilecek en iyi sağlık düzeyini ifade etmektedir.



**Şekil 24. EQ VAS Skorunun Dağılımı (Omalizumab+ST) (n=126)**

Buna göre Şekil 24'de OML+ST tedavisi alan ağır astımlı hastaların “Bugün sağlığını nasıl değerlendiriyorsunuz” sorusuna verdikleri VAS skoru yanıtları gösterilmektedir. OML+ST grubundaki hastaların büyük çoğunluğu sağlık durumları için 80 ve üzerinde bir puanlama yapmıştır. Sadece 22. ve 69. sıradaki hastalar gün içindeki sağlık durumuna “0” puan vermiştir. OML+ST grubu için VAS Skor ortalaması ise 80.94 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların %90,5'i gün içerisindeki sağlık durumu için 60 ve üzerinde puanlama yapmıştır.



**Şekil 25. EQ VAS Skorunun Dağılımı (Standart Tedavi) (n=80)**

Şekil 25’de sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastaların “Bugün sağlığını nasıl değerlendiriyorsunuz” sorusuna verdikleri VAS skoru yanıtları gösterilmektedir. Şekil incelendiğinde ST grubundaki ağır astımlı hastaların büyük çoğunluğu sağlık durumları için 70 ve altında bir puanlama yapmıştır. Standart tedavi grubunda yer alan hastalardan 19., 25. ve 62. sıradaki hastaların üçü ise gün içindeki sağlık durumlarını “0” olarak puanlamışlardır. Standart tedavi grubu için VAS skor ortalaması ise 57,44 olarak hesaplanmıştır. OML+ST grubunda yer alan hastaların %90,5’i gün içerisindeki sağlık durumu için 60 ve üzerinde puanlama yaparken ST grubunda yer alan hastaların sadece %60,2’si 60 ve üzerinde puanlama yapmıştır.

#### 4.8. ASTIM KONTROL TESTİ

Tıbbi tedavinin etkinliği ve hastaların takibi amaçlı olarak farklı ülkeler tarafından kullanılan, yüksek puan iyi kontrolü (5), düşük puan ise kötü kontrolü (1) temsil etmekte olan ve araştırmada yer alan ağır astımlı hastalara araştırma süresi boyunca sadece bir kez uygulanan Astım Kontrol Testi’ne (AKT) ait sonuçlar alternatif tedavi grupları için ayrı olarak Tablo 22 ve Tablo 23’de sunulmuştur.



**Table 22. Astım Kontrol Test Sonuçları (Omalizumab+ST) (n=216)**

AKT Soruları	Ortalama	SD
Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?	4,56	0,711
Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?	4,67	0,757
Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz (hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya ağrı) kaç kez gece veya sabah size normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?	4,76	0,814
Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazını kaç kez kullandınız?	4,83	0,629
Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?	4,75	0,619
<b>TOPLAM SKOR</b>	<b>23,57</b>	<b>2,962</b>

Buna göre OML+ST grubunda tedavi alan ağır astımlı hastaların astım kontrol testi toplam skoru 25 üzerinden 23,57 olarak hesaplanmıştır. Ankette yer alan sorular tek tek incelendiğinde en düşük skor “Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?” sorusuna aittir (4,67). En yüksek yanıt ortalaması (4,83) ise “Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihaz ya da nebulizer cihazı kaç kez kullandınız?” sorusuna ait olup iyi kontrol durumunu yani nebül cihazını hiç kullanmadıklarını ifade etmektedir. Hastalara son dört haftadaki astım kontrollerini nasıl değerlendirdikleri sorulduğunda ise araştırmaya katılan ağır astımlı hastalar 4,75 ortalama ile iyi kontrole (5 puan) oldukça yakın olarak değerlendirmede bulunmuşlardır. OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların AKT testinde yer alan her bir soru için 4,50 üzerinde yanıt vermiş olmaları bu gruptaki hastaların astım yönetiminin oldukça iyi düzeyde olduğunu göstermektedir.

**Table 23. Astım Kontrol Test Sonuçları (Standart Tedavi) (n=80)**

AKT Soruları	Ortalama	SD
Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?	3,16	1,227
Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?	3,30	1,496
Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz (hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya ağrı) kaç kez gece veya sabah size normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?	3,50	1,676
Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazını kaç kez kullandınız?	4,25	1,419
Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?	3,19	1,351
<b>TOPLAM SKOR</b>	<b>17,38</b>	<b>6,173</b>

Tablo 23’de ise ST grubunda tedavi alan ağır astımlı hastaların astım kontrol testi toplam skoru 25 üzerinden 17,38 olarak hesaplanmıştır. Ankette yer alan sorular tek tek incelendiğinde en düşük skor “Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?” sorusuna aittir (3,16). En yüksek yanıt ortalaması (4,25) ise “Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihaz ya da nebulizer cihazı kaç kez kullandınız?” sorusuna ait olup tüm sorular içerisinde en iyi kontrol edilen durumun, cihaz kullanımı ile ilgili olduğu söylenebilir. Hastalara son dört haftadaki astım kontrollerini nasıl değerlendirdikleri sorulduğunda ise araştırmaya katılan ağır astımlı hastalar 3,19 ortalama ile ikinci en düşük yanıt vermişler ve astıma bağlı atakların ve şikayetlerin devam ettiği ifade edilmiştir. OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastalar AKT testinde yer alan her bir soru için 4,50 üzerinde yanıt verirken ST grubunda yer alan hastalar cihaz kullanımı ile ilgili soru hariç 3,50 ortalama skorunun altında yanıt vermişlerdir. Ayrıca toplam skora ilişkin sonuç OML+ST grubu ile karşılaştırıldığında, sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastaların anketin yapıldığı son dört haftalık periyotta toplam AKT skorlarının 6,19 puan düşük olduğu saptanmıştır.

#### 4.9. ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (AQLQ)

Araştırmada hastaların fonksiyonel problemlerini temel alarak yaşam kalitesini ölçmek amacı için astım hastalarına özgü hazırlanmış olan ve dört farklı boyutta toplamda 32 sorudan oluşan AQLQ-Asthma Quality of Life Questionnaire ölçeği kullanılmıştır (Juniper, Guyatt, Epstein, Ferrie, Jaeschke ve Hiller, 1992, s. 76). Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (AQLQ) ile astım hastalığının hem fiziksel hem de duygusal etkisi ölçülmüştür. AQLQ ölçeğinin puanları liket tip ölçekte 1 ile 7 arasında sınıflandırılmakta olup “1” ciddi şekilde bozulmayı ifade ederken “7” hiç bir şekilde bir bozulma olmadığını ifade etmektedir. Bu kapsamda Tablo 24 ve 25’de Astım Yaşam Kalitesi Ölçeğine göre araştırmaya katılan ve alternatif tedavi alan iki grup hastaların dört farklı boyuttan aldıkları toplam skorlar gösterilmektedir.

Omalizumab ve standart tedaviyi birlikte alan grupta hastalara ait en yüksek skor (6,75) semptomlara aittir. Bu sonuç ağır astım hastalarının omalizumab tedavisi boyunca semptomlar açısından hiç denecek kadar az sorun yaşamadıklarını ifade etmektedir. Dört boyutlu ölçekte, ikinci sırada en yüksek ortalama duygusal fonksiyonlara (6,17) aittir. Üçüncü sırada ise en yüksek skor aktivite sınırlamasına (4,71) aittir. En düşük ortalama ise çevresel uyaranlara (2,44) ait olup ağır astım hastalarının büyük çoğunluğu parfüm, deterjan kokuları ve çevre kirliliği gibi faktörlerin astım atağı yaşamalarına neden olduğunu belirtmişlerdir. Toplam skor ise 7 üzerinden 5,33 olarak saptanmıştır.

**Tablo 24. Astım Yaşam Kalitesi Ölçeğine Ait Sonuçların Dağılımı (Omalizumab+ST) (n=126)**

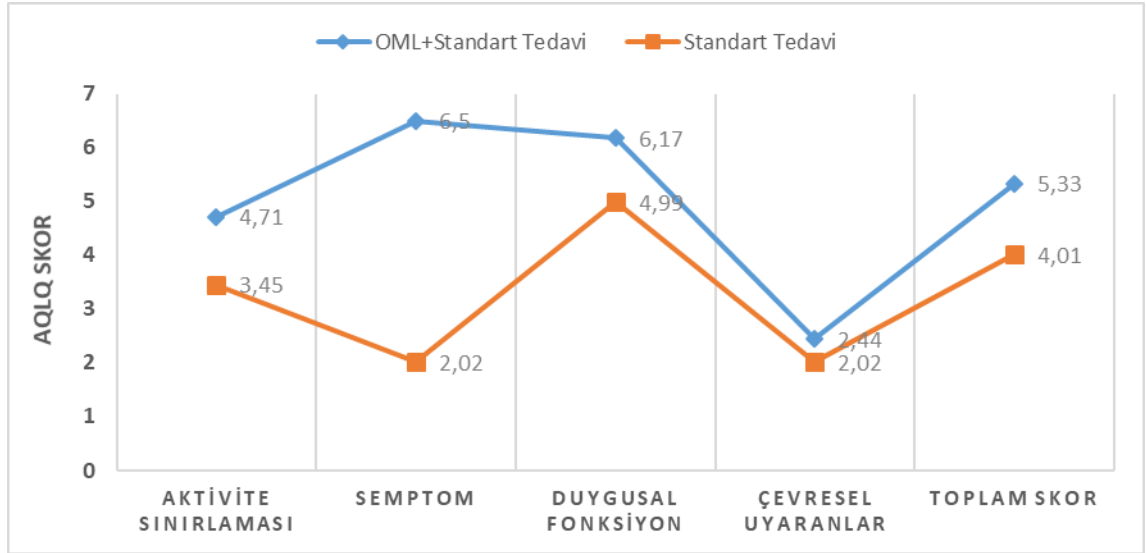
Boyut	Median	Ortalama	SD
AQLQ aktivite sınırlaması	4,73	4,71	0,991
AQLQ semptom	6,75	6,50	0,762
AQLQ duygusal fonksiyon	6,60	6,17	1,087
AQLQ çevresel uyaranlar	1,75	2,44	1,655
AQLQ Toplam Skor	5,36	5,33	0,783

Standart tedavi alan ağır astımlı hastaların vermiş oldukları yanıtlar incelendiğinde, en yüksek ortalama duygusal fonksiyon boyutunu (4,99) değerlendirmeyi amaçlayan sorulara verilen yanıtlardır (Tablo 25). İkinci en yüksek skor ortalaması ise aktivite sınırlamasına (3,45) ilişkin boyuta aittir. En düşük ortalama ise semptom (2,02) ve çevresel boyut (2,02) skorlarına aittir. Bu sonuç araştırmaya katılan ağır astım hastalarının öksürük, nefes darlığı gibi astım semptomlarını OML+ST grubuna göre daha sıklıkla yaşadığını göstermektedir. Genel skor ortalaması incelendiğinde ise standart tedavi alan grup tüm boyutlardan 7 üzerinden 4,01 alarak OML+ST grubundan daha düşük bir skor elde etmiştir.

**Tablo 25. Astım Yaşam Kalitesi Ölçeğine Ait Sonuçların Dağılımı (Standart Tedavi) (n=80)**

Boyut	Median	Ortalama	SD
AQLQ aktivite sınırlaması	3,36	3,45	1,191
AQLQ semptom	1,50	2,02	1,198
AQLQ duygusal fonksiyon	5,20	4,99	1,646
AQLQ çevresel uyaranlar	1,50	2,02	1,198
AQLQ Toplam Skor	4,11	4,01	1,201

Şekil 26 ise OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların her bir boyut için verdikleri yanıt ortalamaları ile sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastaların yanıt ortalamalarını karşılaştırmaktadır. Buna göre her iki grubun AQLQ ölçeğinde yer alan boyutlara verdikleri ortalama yanıtlar ve hastalığın hem fiziksel hem de duygusal etkisine yönelik değerlendirme sonuçları özet şekilde anlaşılmaktadır.



**Şekil 26. AQLQ Boyut Ortalamalarına İlişkin Karşılaştırma**

#### 4.10. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZ SONUÇLARI

Maliyet etkililik analizleri için Microsoft Excel 2019'da programında Markov yapısı kullanılmıştır. Markov model aracılığı ile ağır astımı olan varsayımsal bir hasta grubu, yaşam kalitesi ve maliyet sonuçlarını tahmin etmek için ödeyici perspektifinden (ger ödeme kurumu olan Sosyal Sigortalar Kurumu) ömür boyu simüle edilmiştir. Markov model aracılığı ile gerçekleştirilen simülasyonda, girdi parametreleri için minimum 1 yıl süre ile standart tedaviye ek omalizumab kullanan hasta grubu ile yalnızca standart tedavi alan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Girdi parametreleri olarak kullanılan değerler, her iki hasta grubu için; sağlık hizmet kullanımı, kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılları (QALY'ler), tüm nedenlerden kaynaklı mortalite ve astıma bağlı mortalite oranları, tedavi ve hastalık yönetimi maliyetlerini (doğrudan maliyetler) içermektedir. Ayrıca elde edilen sonuç ve maliyetler DSÖ önerisine göre (Evans, Lim, Adam ve Edejer, 2005, s. 1457) yıllık % 3 oranında indirgenmiştir. Hastaların farklı zaman dilimlerinde takibe alınmasından kaynaklı, farklı yıllara ait TL cinsinden maliyetler ise TÜİK tarafından açıklanan tüketici fiyat endeksi temel alınarak 2019 yılına göre iskonto edilmiştir. Araştırma kapsamında elde edilen sonuçların tamamı, ilave maliyet etkililik oranı olarak sunulmuş, kazanılan

QALY başına ilave maliyet ve kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyet olarak belirtilmiştir.

#### 4.10.1. Temel Vaka Analiz Sonuçları

Temel vaka analizi, araştırmaya katılan ağır astımlı hastalarda kullanılan standart tedavi + omalizumab kombinasyonu ile sadece standart tedavi alan hastaların, Tablo 5’de sunulan Markov model parametreleri kullanılarak simüle edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Buna göre standart tedaviye omalizumab tedavisinin eklenmesi ile birlikte hastalık yönetiminin daha etkili olmasına bağlı olarak OML+ST grubunda hasta sağkalımının (21,3 LY), yalnızca standart tedavi alan gruba göre (13,6 LY) daha uzun olduğu ve OML+ST grubunda tedavi alan ağır astımlı hastaların sağkalımlarının 7,7 yaşam yılı (LY) kadar uzadığı saptanmıştır. Kaliteye ayarlanmış yaşam yılları karşılaştırıldığında ise OML+ST grubunda tedavi alan ağır astımlı hastaların QALY değeri 13,4 iken, sadece standart tedavi alan hastaların QALY değeri 10,08 olarak saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında ise OML+ST tedavisi alan ağır astımlı hastalarda 3,27 QALY kazancı belirlenmiştir (Tablo 26).

Ayrıca standart tedavi alan ağır astımlı hasta grubunda, hasta başına acil başvuru, hastaneye yatış ve ayaktan plansız tedavi (kısa ve yüksek doz oral kortikosteroid kullanım maliyeti dahil) maliyeti, OML+ST grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına rağmen, OML+ST grubunda tedavi alan hastaların hastalık yönetimine ilişkin tedavi maliyetine, omalizumab ilaç maliyeti eklendiğinde OML+ST grubunda tedavi alan hasta maliyeti 401.722,74 TL artmıştır. Ancak alternatiflerin etkililiği karşılaştırıldığında OML+ST tedavi yönteminin, ST ye göre 3,27 daha fazla QALY kazandırdığı belirlenmiş ve bu doğrultuda OML+ST tedavi yönteminin standart tedaviye kıyasla artan maliyet etkililik oranı (İMEO) 122.675,57 TL olarak hesaplanmıştır. Kazanılan yaşam yılı başına İMEO değeri ise 52.427,04 TL olarak hesaplanmıştır.

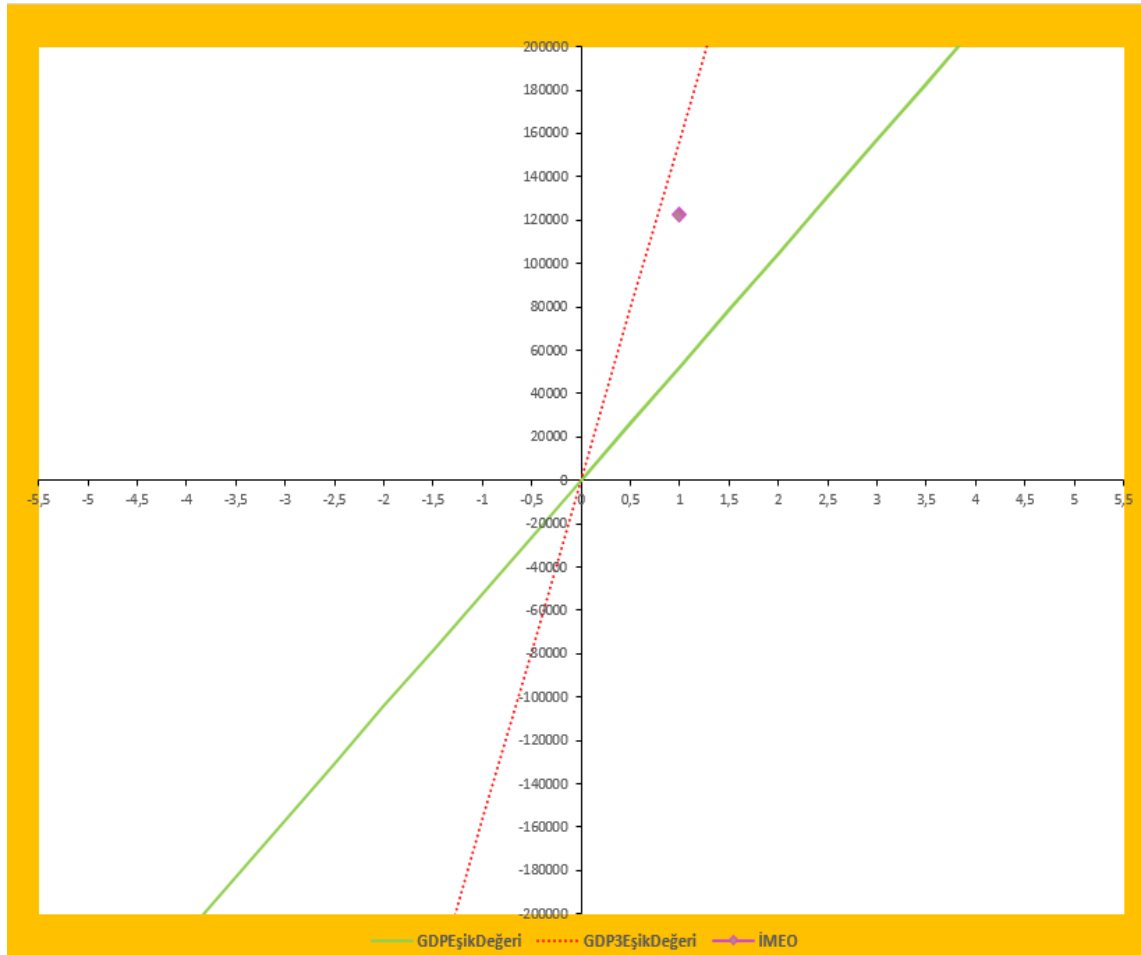
**Table 26. Temel Vaka Analiz Sonuçları (Türk Lirası)**

<b>Sonuçlar (TL)</b>			
	<b>Maliyet*</b>	<b>Yaşam Yılı</b>	<b>QALY</b>
<b>Standart Tedavi (ST)</b>	₺23.607,08	13,60	10,08
<b>Omalizumab+ST</b>	₺425.329,81	21,26	13,35
<b>Fark</b>	₺401.722,74	7,66	3,27
<b>İMEO</b>	<b>QALY Başına</b>	<b>Yaşam Yılı Başına</b>	
<b>ST'ye karşı OML+ST</b>	₺122.675,57	₺52.427,04	

\*ST ve OML+ST maliyetleri ömür boyu indirgenmiş kişi başı maliyetleri göstermektedir.

#### **4.10.2. İlave Maliyet Etkililik (İMEO) Düzlemi**

Maliyet etkililik analizinin sonuçlarını değerlendirmek için, artan maliyet etkililik oranı önceden belirlenen eşik değer ile karşılaştırılma, maliyet etkililik analizinde temel değerlendirme kriterlerinden biridir. Bu kapsamda İMEO düzleminde, ülkelerin ödeyici kurumları ya da hükümet tarafından ödeme gönüllülüğünü temel olarak daha önceden belirlemiş oldukları eşik değer kapsamında değerlendirme yapılabilmektedir. Maliyet etkililik analizi sonucunda belirlenen ilave maliyet etkililik oranı (İMEO), eşik değere eşitse veya bunun altındaysa, karşılaştırılan sağlık teknolojisi, tıbbi müdahale ya da ilaç uygun maliyetli olarak kabul edilmektedir. Ancak tam tersi durumda yani İMEO eşik değer üzerinde ise karşılaştırılan alternatif yöntem ya da tedavinin maliyet etkili olmadığı söylenebilir. Ancak daha önce de belirtildiği üzere, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerin birçoğunda maliyet etkililik çalışmalarına yönelik bir eşik değer belirlenmemiştir. Bu durumda DSÖ tarafından önerilen GSYİH'nın 1 ya da 3 katı eşik değer olarak kullanılmaktadır.



**Şekil 27. İMEO Düzlemi**

Bu kapsamda araştırmada elde edilen sonuçların, GSYİH'nın 1 ila 3 katı aralığında olup olmadığı değerlendirilmiş ve bu aralıkta bulunan İMEO değeri için alternatif yöntem maliyet etkili olarak kabul edilmiştir. İMEO değeri düzlem üzerinde gösterilirken, öncelikle TÜİK tarafından 2019 yılı için belirlenmiş kişi başı GSYİH'nın tutarı tespit edilmiştir. Buna göre 2019 yılı GSYİH 52.316,00 TL olarak belirlenmiştir. Bu tutar, DSÖ'nün alt eşik değer için önerdiği "GSYİH X 1" ile ve üst eşik değer "GSYİH X 3" ile çarpılarak, alt eşik değer 52.316,00 TL, üst eşik değer ise 156.948,00 TL olarak saptanmıştır. Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden gerçekleştirilen maliyet etkililik analizi sonucunda 122.675,57 TL olarak belirlenen İMEO değeri eşik değerler ile birlikte düzleme yerleştirildiğinde; İMEO değeri çok maliyet etkililik eşliğinin (52.316,00 TL) üzerinde olmakla birlikte, üst eşik değerinin altında kalması Türkiye için ağır



astımlı hastalarda omalizumab+ST tedavisinin, standart tedaviye göre maliyet etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca maliyet etkililik düzleminde İMEO'nun konumu dikkate alındığında İMEO'nun doğu kadranda yani I. bölgede yer alması, ağır astımlı hastaların tedavisinde standart tedaviye omalizumab'ın eklenmesinin daha maliyetli olmakla birlikte daha etkin olduğunu ifade etmektedir.

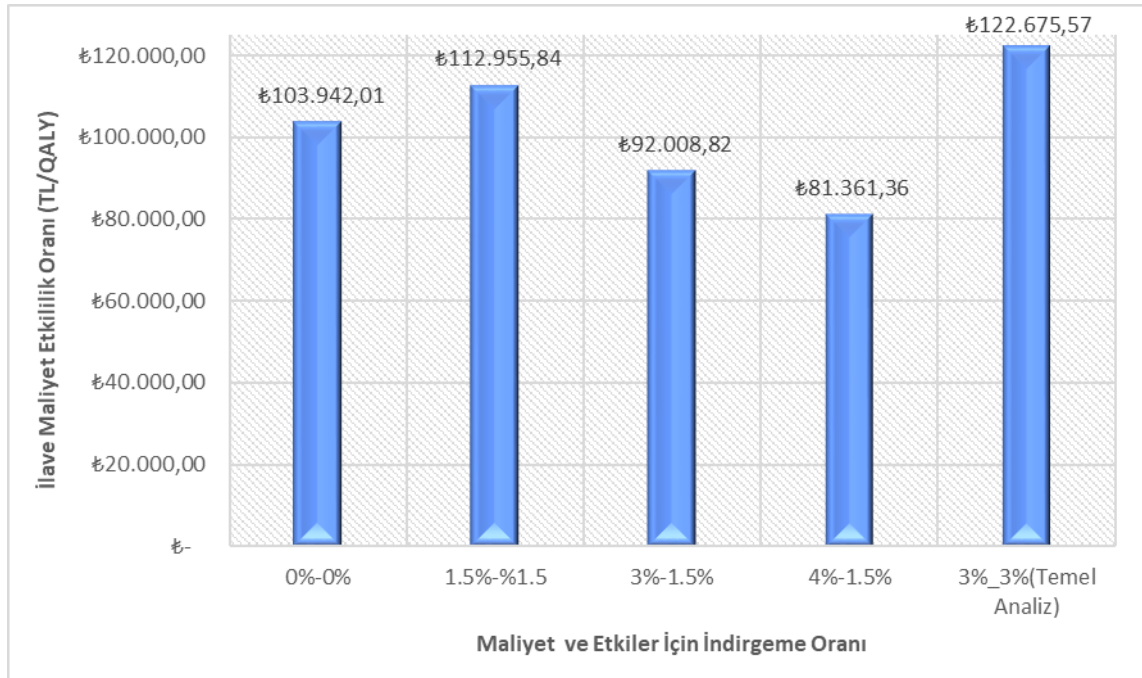
#### **4.10.3. Senaryo Analizi**

Markov modelde kullanılan girdi parametrelerinde, meydana gelebilecek değişimlerin İMEO üzerinde dolayısı ile ağır astımlı hastalarda omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi durumunda maliyet etkililik sonuçlarında nasıl etkili olabileceğini görmek için senaryo analizi yapılmıştır. Bu kapsamda Tablo 27'de indirgeme oranı, fayda değeri ve omalizumab kullanım süresinde yapılan değişiklikler ile İMEO değerinde dolayısı ile maliyet etkililik analiz sonuçlarında meydana gelen değişim gösterilmektedir. Diğer yandan araştırmaya katılan ağır astımlı hastaların alevlenme sonrası acil başvuru, ekstra ayaktan başvuru, oral steroid kullanım durumları, yatarak tedavi gibi hizmet kullanım durumları uzman hekimler tarafından değerlendirilerek omalizumab'a yanıt durumları tam yanıt ve kısmi yanıt olarak ayrıştırılmış, tedaviye kısmi yanıt veren hasta grubu çıkartılmış ve buna göre model yeniden çalıştırılmıştır. Son olarak araştırma grubunda yer alan hastalardan elde edilen geçiş olasılıkları kullanılarak tam yanıt ve temel vaka için model yeniden çalıştırılmıştır. Tablo 27'de sunulan sonuçların tamamı aşağıda yer alan Şekil 28, 29,30 ve 31'de görselleştirilmiştir.

Tablo 27. Senaryo Analiz Sonuçları

		İMEO (TL/QALY)
<b>İndirgeme Oranları</b>		
<b>Maliyetlerin İndirgenmesi</b>	<b>Etkilerin İndirgenmesi</b>	
0%	0%	₺103.942,01
1,5%	1,5%	₺112.955,84
3%	1,5%	₺92.008,82
4%	1,5%	₺81.361,36
3%	3%	₺122.675,57
<b>Fayda</b>		
<b>Almanya İndex Değeri</b>		₺122.675,57
0,775 (Temel Vaka)		
<b>Hollanda İndex Değeri</b>		₺145.355,04
0,676		
<b>Zaman Ufku</b>		
54 Yıl (Temel Vaka)		₺122.675,57
30 Yıl		₺134.625,17
10 Yıl		₺246.747,13
1 Yıl		₺633.840,81
<b>Türkiye Geçiş Olasılıkları (OML Tam Yanıt)</b>		₺76.293,46
<b>Türkiye Geçiş Olasılıkları (Temel Vaka)</b>		₺96.717,41
<b>OML Tam Yanıt (Temel Vaka)</b>		₺104.340,03
<b>Tahmin Verisi (Temel Vaka)</b>		₺121.955,65
<b>Temel Vaka Analizi</b>		₺122.675,57

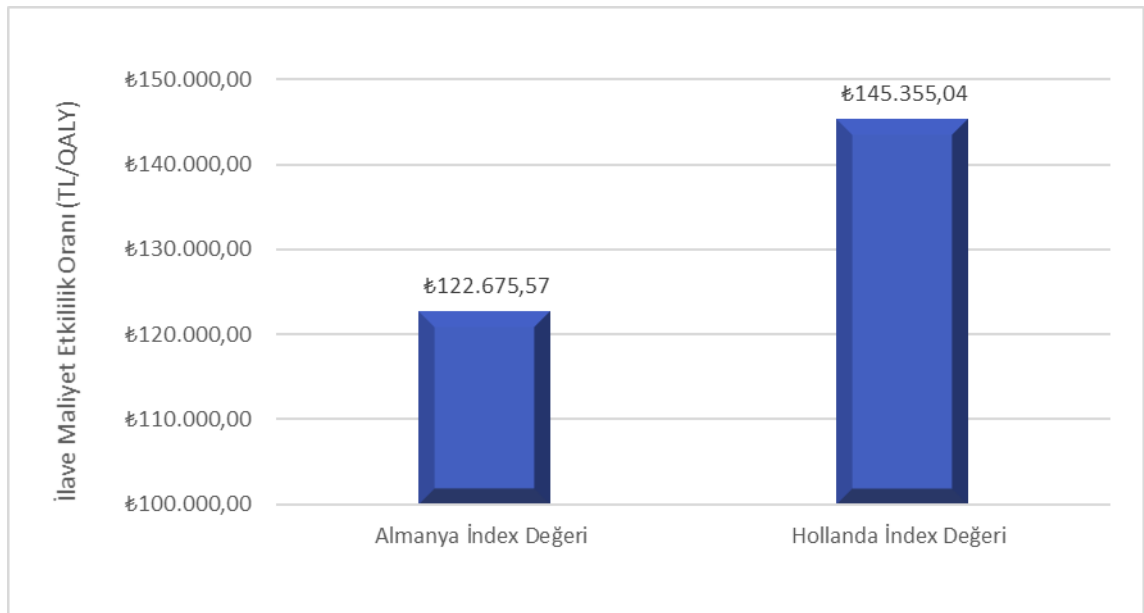
Yapılan senaryo analizine göre öncelikle Şekil 28 incelendiğinde, maliyet ve etkiler için herhangi bir indirgeme oranı kullanılmadığında İMEO değeri temel vaka analiz sonucu ile karşılaştırıldığında daha maliyet etkili olarak hesaplanmıştır (103.942,01 TL). Maliyet ve etkilerde % 1,5'lik bir indirgeme yapıldığında ise İMEO değeri 112.955,84 TL olarak saptanmıştır. Bu değer Türkiye için kullandığımız maliyet ve etkiler için %3 lük indirgeme oranı sonucu elde edilen 122.675,57 TL'lik İMEO değerinden sonra ikinci ek yüksek İMEO değeridir. En düşük ICER değeri (81.361,36 TL) maliyetlerin % 4, etkilerin ise % 1,5 olarak indirgenildiği durumda elde edilmiştir. Senaryo analizi için kullanılan farklı indirgeme oranları, Türkiye için etkilerin ve maliyetlerin daha iyi ya da daha kötü şartlarda nasıl etkileneceği ve farklı dünya ülkelerinde kullanılan indirgeme oranları göz önüne alınarak varsayımsal olarak belirlenmiştir.



**Şekil 28. İndirgeme Oranındaki Değişimin İMEO Üzerindeki Etkisi**

Türkiye için daha önce belirtildiği üzere EQ-5D-5L ölçeğine özgü indeks değerleri bulunmamaktadır. Bu nedenle QALY değerlendirmelerinde farklı ülkelerin indeks değerleri kullanılmaktadır. Araştırma kapsamında Türkiye için hangi ülkenin indeks değerlerinin kullanılması gerektiğine karar vermeden önce,

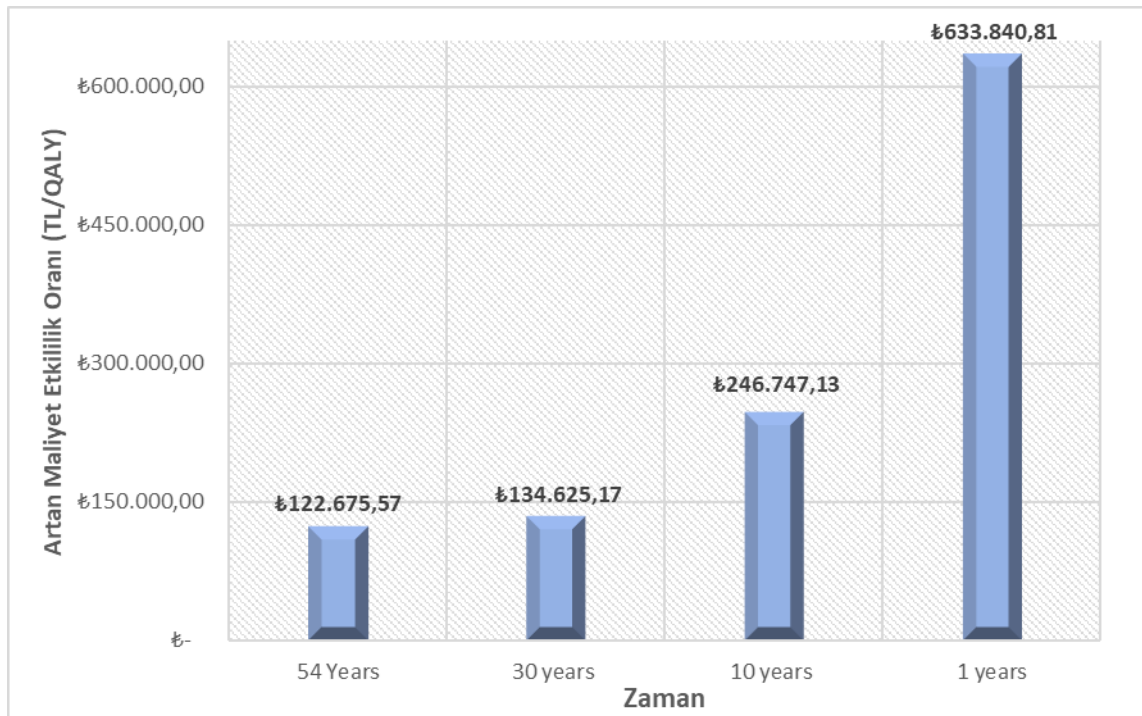
indeks değerleri mevcut olan ülkelerin kronik hastalık prevalansları, nüfus yapısı, doğumda ve 65 yaş için beklenen yaşam süresi, ölüm hızları gibi göstergeleri ile Türkiye verileri karşılaştırılmış ve bu kapsamda maliyet etkililik analizi için Almanya'nın indeks değerlerinin kullanılmasına karar verilmiştir. Senaryo analizinde ise Hollanda'nın indeks değerleri kullanılarak İMEO değerindeki ve maliyet etkililik analiz sonucundaki değişim ortaya konmuştur. Şekil 29'da görüldüğü üzere Almanya indeks değerleri sonucu elde edilen İMEO değeri yani temel vaka analiz sonucu 122.675,57 TL iken Hollanda indeks değeri kullanıldığında 145.355,04 TL'ye yükselmiştir. Hollanda indeks değerlerine göre astımlı hastalarda omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi ile İMEO değeri daha yükselse de, maliyet etkililik eşik değerinin altında kalarak maliyet etkili sonucu elde edilmiştir.



**Şekil 29. İndex Değerindeki Değişimin İMEO Üzerindeki Etkisi**

Şekil 30'da ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab kullanım süresinde meydana gelen değişimin, İMEO üzerindeki etkisi gösterilmektedir. Ağır astımlı hastalarda hekim kararı ile omalizumab tedavisi başladığında önerilen tedavi süresi genel olarak ömür boyudur. Markov modelde omalizumab+ST ve sadece standart tedavi karşılaştırılırken temel vaka analizinde hipotetik hasta popülasyonunun ömür boyu tedavi aldıkları

varsayılmıştır. Ömür boyu omalizumab tedavisi alan ağır astımlı hasta grubunda İMEO değeri 122.675,57 TL olarak hesaplanırken bu süre 30 yıla düşürüldüğünde İMEO değeri 134.625,17 TL olarak hesaplanmıştır. Tedavi süresinin 30 yıla sınırlandırılması durumunda bile İMEO değeri maliyet etkililik eşik değeri altında kalmıştır. Ancak süre 10 yıla sınırlandırıldığında ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab tedavisinin maliyet etkili olmadığı söylenebilir (246.747,13 TL). 1 yıllık bir kullanım süresi sonrasında ise ilacın bırakılması durumunda İMEO değeri oldukça yükselmekte ve omalizumab tedavisi ciddi bir mali yük oluşturmaktadır (633.840,81 TL).



**Şekil 30. Zamandaki Değişimin İMEO Üzerindeki Etkisi**

Son olarak senaryo analizi için Markov Modeli girdi parametrelerinin bazıları değiştirilerek hipotetik hasta kohortu yeniden çalıştırılmıştır. Bu parametreler omalizumab'a tam yanıt ve kısmi yanıt veren hastaların birbirinden ayrılarak ve örnekleme yer alan hastaların sağlık hizmet kullanımına verdikleri yanıtlar üzerinden geçiş olasılıklarının hesaplanması ile gerçekleştirilmiştir. Bunun için öncelikle uzman hekimlere örneklem hasta listesi gönderilerek, standart tedaviye ek omalizumab kullanan hastaların klinik yanıtlarının değerlendirilmesi

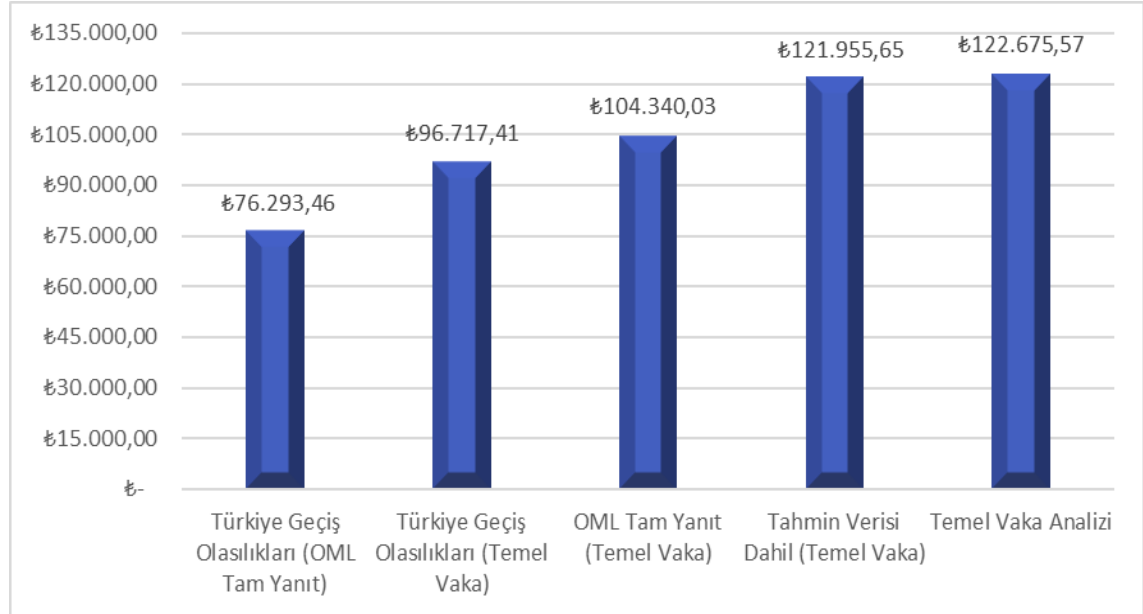
istenmiştir. Bu kapsamda 126 hastanın 113'ü omalizumab'a tam yanıt verirken 13 hastanın kısmi yanıt verdiği belirtilmiştir. Kısmi yanıt veren hastalar örneklemeden çıkartılarak maliyetler yeniden hesaplanmış ve model yeniden çalıştırılmıştır. Buna göre temel vaka analizinde kullanılan parametreler dikkate alınarak omalizumab'a tam yanıt veren hastalar ayrıştırıldığında, İMEO değeri 104.340,03 TL olarak hesaplanmıştır.

Bir diğer senaryo analizi ise omalizumab kullanan hastalardan elde edilen beyanlara ve hastane otomasyonundan alınan sağlık hizmet kullanımına göre omalizumab öncesi ve sonrası sağlık hizmet kullanımındaki değişimin verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ancak öncesinde bu veriler üzerinden hizmet kullanım oranları ve geçiş olasılıkları hesaplanmıştır. Buna göre OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastalardan kısmi yanıt veren grubun çıkartılarak araştırma kapsamında elde edilmiş olan geçiş olasılıkları üzerinden Markov modelin çalıştırılması sonucu İMEO değeri 76.293,46 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen araştırmaya özgü geçiş olasılıkları temel vaka analizinde kullanıldığında yani kısmi yanıt veren ağır astımlı hastalar kohorttan çıkartılmadan model çalıştırıldığında ise İMEO değeri 96.717,41 TL olarak saptanmıştır.

Bu bölümdeki son senaryo analizi ise, araştırma kapsamında yer alan ağır astımlı hastaların özellikle farklı illerde ikamet etmeleri ya da özellikle astım atağı sırasında Ankara ilinde ikamet ediyor olsa bile araştırmanın yapıldığı hastaneye uzak ilçede ikamet etmelerine bağlı olarak farklı hastane başvurularından kaynaklı, tahmini maliyetlerin toplam maliyetlere eklenerek modelin yeniden çalıştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu sonuca göre İMEO değeri 121.955,57 TL olarak belirlenmiştir.

Senaryo analizleri sonrasında elde edilen tüm sonuçlar, ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle araştırma kapsamında hesaplanan geçiş olasılıkları kullanıldığı durumda, İMEO değeri çok maliyet etkili eşik değerine yaklaşmaktadır. Bir diğer önemli bulgu ise araştırmaya dâhil olan ağır astımlı

hastalardan kısmi yanıt veren grubun modelden çıkartılması sonucu elde edilen İMEO değeridir. Kısmi yanıt veren hastalar modelden çıkarıldığında maliyetler düşmekte ve bu durumda alternatif tedavi olan omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi daha maliyet etkili eşğine yaklaşmaktadır (Şekil 31).



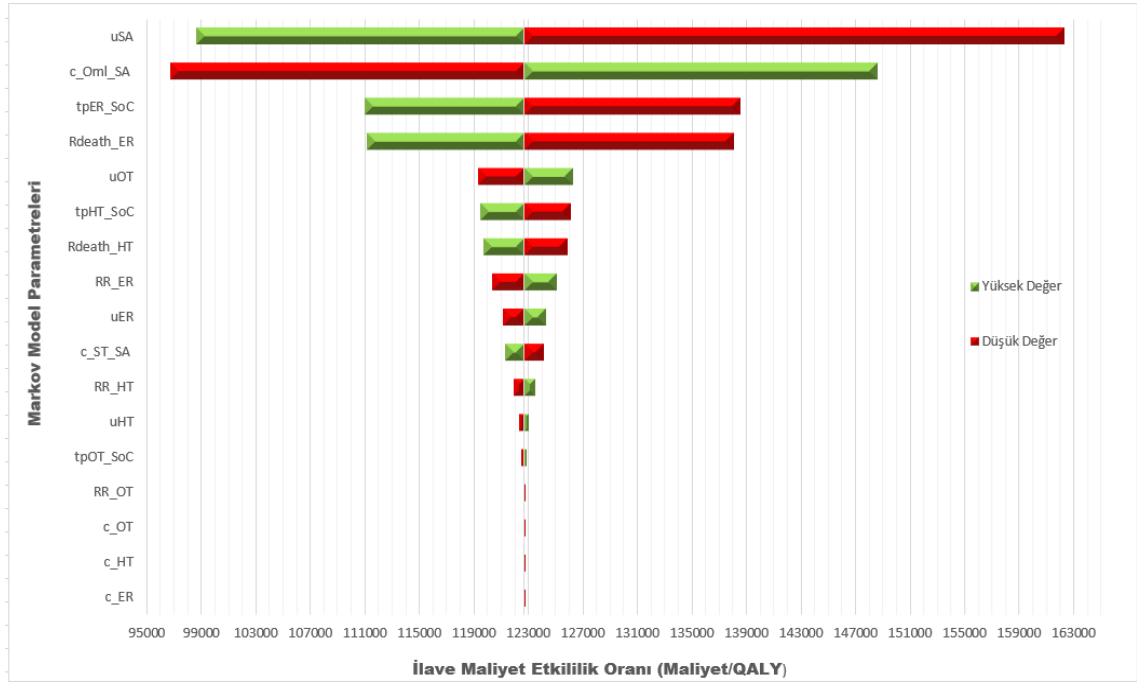
**Şekil 31. Omalizumab Yanıt ve Türkiye Geçiş Olasılıklarının İMEO Üzerindeki Etkisi**

#### 4.10.4. Duyarlılık Analizi

Tüm giriş parametrelerinde gerçekleşebilecek sapmalar için Tek Yönlü Duyarlılık Analizi yapılmıştır. Tek yönlü duyarlılık analizinin gerçekleştirilebilmesi için öncelikle literatür araştırması yapılmış duyarlılık analizi için % 20'lik sapma değerlerinin kullanılmasına karar verilerek Markov Model çalıştırılmadan önce girdi parametrelerinin tamamı için % 20 üst ve alt sınır değerleri hesaplanmıştır. Gerçekleştirilen analiz sonucunda % 0,003 veya daha büyük bir varyasyona neden olan parametrelere ait sonuçlar, tornado diyagramında gösterilmiştir (Şekil 32). Şekil incelendiğinde ağır astımlı hastalarda, kazanılan QALY başına maliyet için en etkili parametrenin ağır astımlı hastalarda fayda değerine ait parametre olduğu saptanmıştır. Bu kapsamda fayda değerinde meydana gelecek  $\pm$  % 20'lik bir sapmanın İMEO değerinde en yüksek değişime neden

olduğu belirlenmiştir ( % 64,7). Ayrıca Şekil 32'de görüldüğü üzere ağır astımlı hastalarda, fayda değeri azaldıkça ilave maliyet etkililik oranı artmakta (162.330,78 TL), fayda değeri arttığında ise İMEO azalmaktadır (98.591,09 TL). Ağır astımlı hastarda kazanılan QALY başına maliyet için en etkili ikinci parametre ise OML+ST grubundaki ağır astımlı hastalarda hastalık yönetimi için kullanılan maliyet kalemine ait olduğu saptanmıştır. Bu kapsamda maliyet değerinde meydana gelecek  $\pm$  % 20'lik bir sapmanın İMEO değerinde ikinci en yüksek değişime neden olduğu belirlenmiştir ( % 53,7). Şekil 32'de görüldüğü üzere maliyetler attıkça İMEO değerleri artmakta (148.648,14 TL), maliyetler azaldıkça İMEO değerleri azalmaktadır (96.702,99 TL). Bunu sırası ile standart tedavi alan hastaların acil servise başvuru olasılığı, acil servise başvuran ağır astımlı hastanın astım nedeniyle mortalite olasılığı, ayaktan ekstra başvurularda fayda değerleri, standart tedavi alan grubun alevlenme ile hastane yatış olasılığı, hastanede yatan ağır astımlı hastanın astım nedeniyle mortalite olasılığı, acil servise başvuru relatif risk değerleri, acil serviste yatan hastaların fayda değerleri, sadece standart tedavi alan hastaların ağır astım maliyetleri, hastane yatışı relatif risk değerleri, ağır astımlı hastanın hastane yatışı sürecindeki fayda değerleri, standart tedavi alan hastanın ekstra ayaktan başvuru olasılığı, ekstra ayaktan başvuru relatif risk değerleri, ekstra ayaktan başvuru maliyeti, hastane yatış maliyeti ve acil servis başvuru maliyeti takip etmekte olup, bu değerlerdeki artış ya da azalışlar artan maliyet etkililik oranını arttırmakta ya da azaltmaktadır.



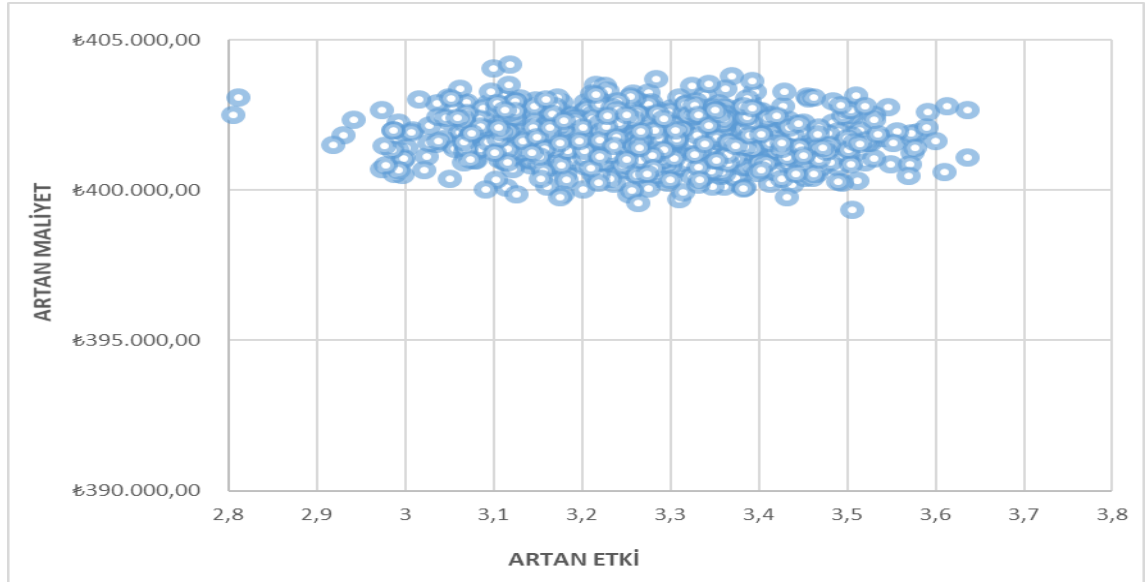


**Şekil 32. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi**

#### 4.10.5. Olasılıksal Duyarlılık Analizi

Bir diğer duyarlılık analiz yöntemi ise Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA)'dir. Bu analiz tekniği kesin olarak tahmin edilemeyen parametrelerin karar belirsizliğini anlamak için bu belirsizliğe maruz kalan tüm parametrelerin duyarlılık analizine aynı anda dâhil edilerek ICER değerinin hesaplandığı bir yöntemdir. Bu yöntem için ilgili parametrelerin yapısına uygun olan matematiksel dağılımlar kullanılarak duyarlılık analizi gerçekleştirilmektedir. Bu kapsamda Şekil 33 ve 34'de PSA sonuçları gösterilmektedir. Olasılıksal Duyarlılık Analizinde, 1000 kişilik varsayımsal bir hasta kohortu kullanılmış ve Monte Carlo Simülasyonu gerçekleştirilmiştir. Simülasyon sonucunda elde edilen her bir İMEO değeri Şekil 33'de gösterilmektedir. Şekil 33 incelendiğinde, simülasyonda yer alan her bir noktanın tamamının kuzeydoğu çeyreğinde ödeme gönüllülüğü eşliğinin altında yer aldığı saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç, parametrelerin belirsizliğinde ve tüm parametrelerin birlikte modellendiği durumda bile, ağır astımlı hastalarda standart tedaviye omalizumab'ın eklenmesinin Sosyal Sigortalar Kurumu perspektifinden maliyet etkili olduğunu göstermiştir. Olasılıksal duyarlılık analizi

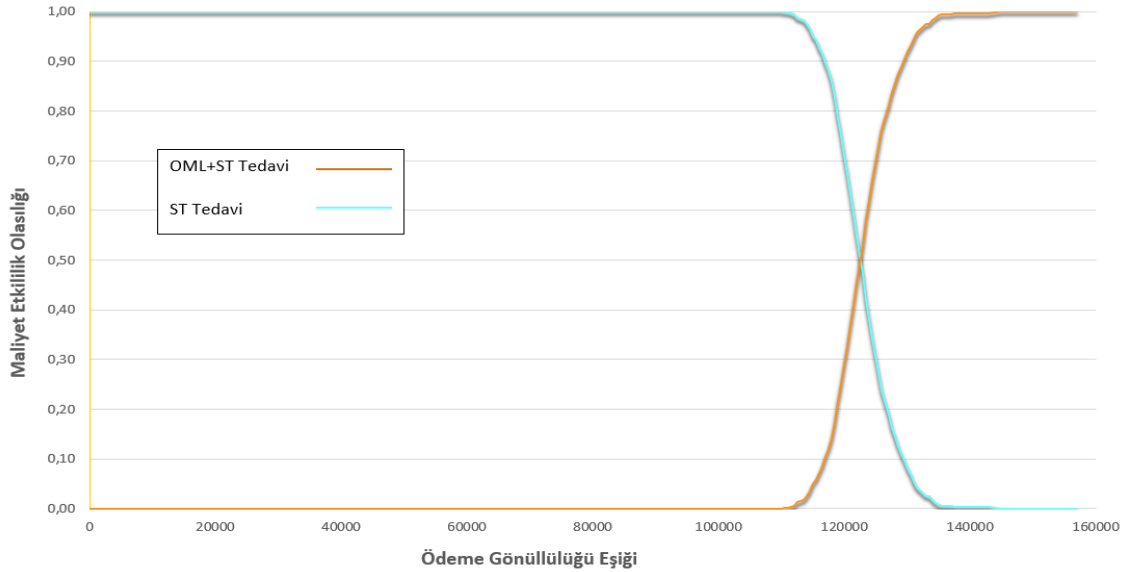
sonucunda standart tedaviye omalizumab'ın eklenmesi ile doğrudan tıbbi maliyetlerdeki ortalama artışın 401.728,28 TL olduğu ve kazanılan QALY değerinin 3,27 olduğu hesaplanmıştır. Buna göre maliyet etkililik analizinde İMEO değeri 122.675,30 TL olarak hesaplanarak, ağır astımlı hastalarda sadece standart tedavi ile standart tedaviye ek omalizumab tedavisi kıyaslandığında, OML+ST'nin maliyet etkili olduğu saptanmıştır.



**Şekil 33. Artan Maliyet ve Artan QALY'lerin Nokta Grafiği**

Olasılıksal duyarlılık analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde sonuçların değerlendirilmesi ve görselleştirilmesi için kullanılan bir diğer yöntem maliyet etkililik kabul edilebilirlik eğrisinin (CEAC) oluşturulmasıdır. PSA sonuçlarının maliyet etkili olup olmadığını göstermek için kullanılan bu yöntem NICE tarafından da doğru bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır (Claxton, ve diğerleri, 2005, s. 344). Bu kapsamda elde edilen olasılıksal duyarlılık analiz sonuçları maliyet etkililik kabul edilebilirlik eğrisi üzerinde görselleştirilmiştir. Olasılıksal duyarlılık analizi sonucu değerlendirildiğinde, ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab kullanımının İMEO değeri 122.675,30 TL olarak hesaplanmıştır. Ayrıca Türkiye için belirlenmiş ödeme gönüllülüğü eşik değeri dikkate alındığında, ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab

kullanımının 144.000 TL / QALY eşğinde maliyet etkili olma olasılığının % 100 olduğu saptanmıştır (Şekil 34).



**Şekil 34. Maliyet Etkililik Kabul Edilebilirlik Eğrisi**

#### 4.10.6. Bütçe Etki Analizi

Son olarak ağır astımlı hastalarda standart tedavi ile standart tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi amacı ile bütçe etkisi analizi gerçekleştirilmiştir. Bütçe etki analizi için öncelikle Markov Model analizinden elde edilen etkililik verisi ile gerçekleştirilmiş Sosyal Sigortalar Kurumu perspektifinden elde edilen maliyet verileri kullanılmıştır. Buna göre 2019 yılına indirgenmiş standart tedavi alan ağır astımlı hastaların yaşam yılı kişi başı maliyeti 23.607,08 TL, standart tedaviye ek omalizumab alan ağır astımlı hastaların maliyeti ise 425.329,81 TL olarak hesaplanmıştır.

Sosyal Sigortalar Kurumu perspektifinden elde edilen maliyetler belirlendikten sonra bütçe etki analizinde kullanılmak üzere, Türkiye'deki 16 yaş üstü astımlı hasta prevalansı, astımlı hastalar içerisindeki ağır astımlı vaka oranı, ağır astımlı hastalar içerisinde atopik hasta oranı, atopik hastalar içerisinde perennial allerjen duyarlılığı ve IgE seviyesi 30 - 700 IU/mL olan grup ve bu grubun omalizumab kullanım oranı verilerine ulaşılmış, ayrıca TÜİK tarafından

yayımlanan nüfus verileri ile nüfus artış hızları dikkate alınarak 16 yaş üstü nüfusa ait projeksiyon verileri hesaplanmıştır. Bu kapsamda Türkiye’de astımlı hasta sayısının belirlenmesi amacı ile 2017 yılında Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri çalışmasında 15 yaş üstü hekim tanılı % 6,9 olarak belirlenen astım prevalansı verisi kullanılmıştır (Dünya Sağlık Örgütü Bölge Ofisi ve T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017, s. 68). Ağır astımlı hasta prevalansı için literatür incelendiğinde, Thomson ve Chaudhuri (Thomson ve Chaudhuri, 2012, s. 29) tarafından gerçekleştirilen çalışmada astım prevalansı içerisinde ağır astımlı hasta oranının ülkeler genelinde % 5 ile % 10 arasında değiştiği bilgisine ulaşılmıştır. Bavbek ve arkadaşları tarafından 2000 yılında gerçekleştirilen çalışmada ise ağır astımlı hasta oranı % 7 olarak bildirilmiştir (Bavbek ve diğerleri, 2000, s. 137). Türkteş ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayımlanan çalışmada ise ağır astımlı hasta oranı % 7,7 olarak belirtilmiştir (Türkteş, Mungan, Uysal, Oğuzülgen, The Turkish Asthma Control Survey (TACS) Study Group, 2010, s. 559). Bu veriler ışığında astımlı hastalar içerisinde ağır astımlı hasta oranı % 7,7 olarak kabul edilmiştir. Ağır astımlı hastalar içerisinde atopik hasta oranı için ise Bavbek ve arkadaşları tarafından Sağlık İçin Nefes çalışmasına ait sonuçlar dikkate alınmıştır (Bavbek, Mısırlıgil ve Study Group, 2008, s. 1219). Bu çalışmaya göre ağır astımlı atopik hasta oranı % 51,2 olarak saptanmıştır. Atopik hastalar içerisinde perennial allerjen duyarlılığı olan grubun tanımlanmasına yönelik yapılan çalışmalar sonucu Türkiye’ye ait veri bulunamamıştır. Bu nedenle 2015 yılında İtalya’da gerçekleştirilen ve PROXIMA çalışması olarak tanımlanan çalışmada atopik ağır astımlı hastalar içerisinde perennial allerjen duyarlılığı olan hasta oranı olarak öngörülen % 40 verisi dikkate alınmıştır (Canonica, Bartezaghi, Marino ve Rigoni, 2015, s. 2). IgE seviyesi için ise TENOR II (Chipps ve diğerleri, 2017, s. 1592) araştırmasında yer alan % 60 verisi göz önünde bulundurularak, IgE seviyesi ve perennial allerji durumuna göre omalizumab kullanımının endike olduğu hasta grubu % 50 olarak tahmin edilmiştir. Son olarak perennial allerjen duyarlılığı olan ağır astım hastalarının % kaçının omalizumab tedavisi aldığı tahmin edilmesi için uzman hekim görüşüne başvurulmuş ve buna göre bu grupta yer alan ağır astımlı hastaların % 80’ninin omalizumab tedavisi aldığı

varsayılmıştır. Standart tedavi alan hasta sayısı ise hastaların tamamı olarak değerlendirilmiştir.

Sonrasında elde edilen tüm veriler yeniden uzman hekimlerin görüşlerine sunulmuş onay alınmıştır. Nüfus verisi ise TÜİK'in yaş grubuna göre nüfus verisinden elde edilmiştir. 2020 yılı sonrasında ise TÜİK'in nüfus artış hızına göre nüfus projekte edilmiş ve araştırmamıza dâhil olan 16 yaş üstü hasta sayısına ulaşılmıştır. Standart tedavi alan hasta sayısı ise hastaların tamamı olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen tüm veriler kapsamında omalizumab+standart tedavi ve sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastalar için omalizumab+standart tedavi ile sadece standart tedavi ömür boyu maliyetleri çarpılarak 2019-2040 yılları arası ülke bütçesine olan etkisi belirlenmiştir.

Bu kapsamda ağır astımlı hastalarda kullanılan standart tedavi ve standart tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet projeksiyonuna göre 2019 yılında perrenial allerjen duyarlı ve IgE seviyesi 30 IU/mL üzerinde olan ağır astımlı hasta sayısı 86970 iken 2040 yılında bu sayı 110167 ulaşmıştır. Hastaların % 80'ninin omalizumab tedavisi aldığı varsayıldığında 2019 yılı için omalizumab tedavisinin ömür boyu maliyeti 29.592.812.202 TL iken, 2040 yılında bu maliyet 37.485.762.115 TL'ye ulaşmaktadır. Hastalık doğası gereği araştırmada yer alan hastaların tamamı OML+ST ya da sadece standart tedavi almakta ve tedavi almayan hasta bulunmamaktadır. Omalizumab kullanmayan ve klinik seyri kontrol altında olan hastalarının tamamının ise standart tedavi aldığı bilinmektedir. Bu kapsamda standart tedavinin ömür boyu maliyeti 2019 yılında 2.053.111.932 TL iken 2040 yılında 2.600.714.827 TL'ye yükselmektedir. Yöntemler arasındaki fark 2019 yılında 27.539.700.270 TL iken 2040 yılında 34.885.047.288 TL olarak hesaplanmıştır (Tablo 28).

Tablo 28. Bütçe Etki Analizi

Yıl	Perrenial Allerjen Duyarlı + IgE Seviyesi 30 IU/ML Üstü Hasta S	Omalizumab Kullanılan Hasta Sayısı	Standart Tedavi Alan Hasta Sayısı	Omalizumab Tedavi Maliyeti	Standart Tedavi Maliyeti
2019	86970	69576	86970	₺29.592.812.202	₺2.053.111.932
2020	87696	70156	87696	₺29.839.646.931	₺2.070.237.014
2021	88948	71159	88948	₺30.265.887.933	₺2.099.809.076
2022	90247	72198	90247	₺30.707.864.216	₺2.130.472.832
2023	91543	73235	91543	₺31.148.914.894	₺2.161.072.371
2024	92768	74214	92768	₺31.565.437.046	₺2.189.970.152
2025	93967	75174	93967	₺31.973.628.754	₺2.218.289.977
2026	96004	76803	96004	₺32.666.714.209	₺2.266.375.371
2027	97240	77792	97240	₺33.087.408.987	₺2.295.562.643
2028	98448	78758	98448	₺33.498.153.976	₺2.324.059.611
2029	99624	79699	99624	₺33.898.573.381	₺2.351.840.204
2030	100770	80616	100770	₺34.288.369.158	₺2.378.883.743
2031	101879	81503	101879	₺34.665.646.592	₺2.405.058.774
2032	102950	82360	102950	₺35.030.212.696	₺2.430.351.910
2033	103984	83187	103984	₺35.381.866.150	₺2.454.749.183
2034	104979	83983	104979	₺35.720.518.560	₺2.478.244.459
2035	105936	84749	105936	₺36.046.182.420	₺2.500.838.606
2036	106855	85484	106855	₺36.358.935.483	₺2.522.537.019
2037	107737	86189	107737	₺36.658.910.571	₺2.543.348.912
2038	108581	86865	108581	₺36.946.193.767	₺2.563.280.257
2039	109388	87511	109388	₺37.220.846.622	₺2.582.335.325
2040	110167	88133	110167	₺37.485.762.115	₺2.600.714.827

## BÖLÜM 5: TARTIŞMA ve SONUÇ

Araştırmanın bu bölümünde, elde edilen verilere dayalı olarak ulaşılan bulgular tartışılmaktadır. Ayrıca ağır astımlı hastalarda omalizumab + standart tedavi ve sadece standart tedavi alan hastaların maliyet-etkililik analizi sonuçlarının literatürdeki çalışmalardan elde edilen sonuçlardan farklı olup olmadığı bu bölümde sunulmuştur.

Araştırma, Ankara'daki üç büyük üniversite ile bir eğitim ve araştırma hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Ankara Tıp Fakültesi Hastanesi, bu hastaneler arasında en büyük hasta oranına sahip olmaktadır. Ayrıca bu hastanelere farklı illerde ikamet eden ağır astımlı hastalar da başvurmakta olup acil durumlar dahil araştırmanın yapıldığı hastanelerde hastalığın yönetimi ve tedavisine yönelik gerçekleştirilen tüm işlemler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde, 39-68 yaş arası hasta sayısının her iki grupta da daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışmadaki her iki grup için kadın hasta sayısı, araştırmaya katılan tüm ağır astımlı hastaların yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. Literatürde, astımın cinsiyet hormonu ile ilişkili olduğu ve kadın hasta sayısının erkek hasta sayısına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Özellikle cinsiyetin, astım insidansı ve şiddeti üzerine yaşam boyu etkisi konusunda sağlam kanıtlar olduğu bildirilmiştir. Ergenlikten sonra astımın kadınlarda daha yaygın ve şiddetli hale gelmesi ya da erken menarş veya çoklu gebeliği olan kadınlarda görülme oranının daha yüksek olması astım oluşumunda cinsiyet hormonlarının rolünü destekler niteliktedir. Diğer yandan klinik ve epidemiyolojik veriler, her ne kadar cinsiyet hormonlarının astım insidansı ve şiddeti üzerinde rolü olduğunu desteklese de, yaşlanma, obezite, atopi, davranış ve maruziyetle ilgili olarak cinsiyet farklılıkları gibi birçok iç ve dış faktörün kafa karıştırıcı olabileceğini de göstermektedir (Zein & Erzurum, 2015, s. 28,35).

Araştırmada, OML+ST ve sadece ST alan ağır astımlı hastaların beden kitle indeksleri incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğu fazla kilolu olarak tespit

edilmiştir (OML+ST için % 30.3 ve sadece ST için % 33.8). Bu konuda yapılan çalışmalarda, obezitenin çocuklarda ve yetişkinlerde astımın hem önemli bir risk faktörü hem de hastalık sürecinin değiştiricisi olarak kabul edildiği bildirilmektedir (Peters, Dixon ve Forno, 2018, s. 1169). Diğer yandan Shore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Shore ve diğerleri, 2005, s. 106) leptinin alerjik hava yolu yanıtıyla ilişkisi incelenmiş ve obezite ile birlikte serum leptin düzeyinin arttığı ve bu durumun obez hastalarda astım alevlenmesini tetiklediği tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan ağır astımlı hastaların klinik karakteristikleri incelendiğinde ise, her iki tedavi grubunda yer alan ağır astımlı hastaların büyük çoğunluğu (OML+ST için % 34.1 ve sadece ST için % 27.5) 24-33 yaşları arasında ilk astım tanısı almış hastalardır. Literatür incelendiğinde geç başlangıçlı astım (LOA) ile ilgili farklı çalışmaların hemen hemen hepsinde, astımda geç başlangıcın büyük bir rol oynamaya başladığı belirtilmektedir. Bu çalışmalarda özellikle yaşla birlikte kronik hastalıkların arttığı, diyet ve aktivite kısıtlılığı gibi faktörlerin devreye girdiği, solunum ve hava yolu yapısında fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin meydana geldiği ve bu durumun astımın şiddetini ve yönetimini zorlaştırdığı vurgulanmaktadır. Bu kapsamda Hirano ve Matsunaga tarafından yapılan araştırmada, astımın erken teşhisinin prognozu iyileştireceği belirtilmiştir (Hirano ve Matsunaga, 2018, s.22-24).

Çalışmaya katılan hastaların sigara içme durumu sorgulandığında, omalizumab tedavisi alan hastaların % 93'ü ve standart tedavi grubundaki hastaların % 85'i sigara kullanmamaktadır. Ancak sigara içmeyen grup içerisinde sigara kullanmış ve bırakmış olanlar da yer almaktadır. Omalizumab+ST grubunda bu oran % 26.2 iken standart tedavi grubunda bu oran % 20'dir. Literatürde sigaranın, solunum sistemi üzerinde olumsuz etkilerini gösteren bir çok araştırma yer almaktadır. Ancak astım açısından sigara kullanımının zararlarını inceleyen çalışmalar dikkate alındığında, sigara kullanımının daha yüksek bir astım insidansı ile ilişkili olduğu ve sigara içen astımlı hastaların, hastalığın farklı bir fenotipini temsil edebileceği belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda özellikle astımlı hastalarda sigara kullanan grubun, sigara içmeyen gruba göre,



artan morbidite ve mortalite oranına sahip olduğu, daha şiddetli semptomlar yaşadığı, hastalığın kontrolünün çok daha zor olduğu, alevlenme sıklığının ve yaşamı tehdit eden astım alevlenmelerinin sayısının yüksek olduğu ve son olarak daha kötü yaşam kalitesine sahip oldukları vurgulanmıştır. Diğer bir konu ise astım hastalığının tedavisine yönelik yeni ilaçlar veya terapötik rejimler üzerinde yapılan klinik çalışmaların, genellikle sigara içen astımlı hasta grubunu kapsam dışında bırakmasıdır. Bu nedenle yakın zamana kadar, eski sigara içiciler dahil sigara kullanan hasta grubunun bu tip araştırmalarda kapsam dışında tutulması söz konusuydu. Bu tür bir dışlamanın gerekçesi ise, astım hastaları tarafından tütün kullanımının, test edilen ilacın gerçek etkinliğini analiz etmeyi zorlaştıran çok sayıda olumsuz sonuçla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Chatkin ve Dullius, 2016, s. 2,6). Backman ve arkadaşları tarafından İsveç'te 1996-2006 yılları arasında sigara ve solunum sistemi hastalıkları ile astım arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, 1996-2006 yılları arasında sigara kullanımında azalma ile birlikte solunum sistemi semptomlarında azalma görüldüğü saptanmıştır. Buna karşın hekim tarafından tanı alan astımlı hastaların % 9,4'den %11,6'ya yükseldiği belirlenmiştir. Ancak araştırmacılar karıştırıcıların düzeltilmesinden sonra tüm sonuçların benzer, tüm solunum semptomlarının sigara kullanımı ile anlamlı düzeyde ve yüksek oranda ilişkili, ayrıca popülasyonda sigara içmeye (PAR) atfedilen solunum semptomlarının oranının % 9,8 ile % 25,5 arasında değişmekte olduğunu vurgulamışlardır (Backman, ve diğerleri, 2014, s. 5-6).

Çalışmaya katılan omalizumab grubu hastaların % 25,4'ü ve standart tedavi grubunun % 28,7'sinin biomass maruziyeti mevcuttur. Biomass maruziyeti olan her iki grubun da ortalama maruziyet süreleri yaklaşık 18 yıldır. Farklı çalışmalarda, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde kırsal kesimde yaşayan ve biomass maruziyeti olan bireylerde, bu tür maruziyetin ağır astım semptomlarını arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan biri, Oluwole ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel gözlem çalışmasıdır. Bu çalışmada astım semptomları olan ve kırsal bölgede yaşayan Nijeryalı çocuklarda yemek pişirmek için biyokütle yakıt kullanımının, ağır astım semptomları ile ilişkili olduğu ve biyokütle yakıt kullanan

hanelerde yaşayan çocukların daha yüksek oranda astım hastalığına (% 27,7'ye karşı % 22,2; p <0,05) ve ağır astım semptomlarına (% 18,2'ye karşı % 7,6; p = 0,048) sahip olduğu saptanmıştır (Oluwole, Arinola, Huo ve Olopade, 2017, s.17). Gaviola ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise biyokütle yakıt dumanına maruz kalmanın, astım hastalığının önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Gaviola, ve diğerleri, 2016, s. 156).

Araştırmada değerlendirilen diğer bulgu, ailede astım öyküsü ile ilgilidir. Araştırmaya katılan ağır astımlı hastaların OML+ST grubu için % 69.8'i, ST grubu için % 56.3'ünde ailede astım öyküsü olduğunu belirtmiştir. Bu bulgu literatür ile desteklenmektedir. Çünkü astım kalıtsal bir hastalıktır ve astım hastalığında genetik yatkınlık önemli bir risk faktörüdür.

Günümüzde ağır astım sınıflandırmasında Tip 2 inflamasyonun varlığı önemlidir ve ağır astım hastalarının % 50'sinde tip 2 inflamasyon bulunmaktadır. Bu hastalarda ayrıca tip 2 inflamasyona atopi durumu eşlik edebildiği gibi, IgE seviyesi ve Eosinofil değerlerinde artış da görülmektedir (Çelik, 2020, s. 14). Normal bir erişkinde IgE değeri kadınlar için 0-170 IU/ml, erkekler için ise 0-230 IU/ml olarak belirlenmiştir (Tekin, Uzuner, Önal, Şiraneci, 2016, s. 179). Ağır astım vakalarında ise omalizumab kullanımı 30-1500 IU/ml arası endike olarak belirlenmiştir (Çelik, 2020, s. 9). Bu kapsamda araştırmaya katılan ve omalizumab kullanan hastaların % 85.7'sinin (% 9.6'sı ise kayıp veri) tedaviye başlamadan önceki IgE seviyesi 30-1500 IU/ml aralığında saptanmıştır. Bu oran tedaviye başlama kriterleri için uluslararası standartlar ile uyumluluk göstermektedir. Standart tedavi alan grupta yer alan astımlı hastaların IgE değeri incelendiğinde ise % 68.8'inin IgE değeri, 30-1500 IU/ml aralığında belirlenmiştir.

Atopi durumları değerlendirildiğinde ise araştırmaya katılan omalizumab+standart tedavi grubunda yer alan hastaların % 63.5'in de atopi varlığı saptanmıştır. Ayrıca OML+ST grubunda yer alan hastaların % 42.1'inin kandaki eosinophil değerinin, 150 hücre/mm<sup>3</sup> 'den fazla olduğu belirlenmiştir. Ancak bu hastalarda dönem dönem oral steroid kullanımının eozinofil

değerlerinde düşmeye neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Standart tedavi alan grupta ise oral steroid kullanım sıklığı ve dozu yüksek olmasına rağmen hastaların % 55.0'inin eozinofil değerleri  $150 \text{ hücre/mm}^3$  'den fazla olduğu saptanmıştır.

Diğer yandan eozinofil verisi ile ilgili olarak literatürde, kanda  $150 \text{ hücre/mm}^3$  üzerinde eozinofil sayısının mepolizumab kullanımı ile endike olduğu belirtilmektedir (Çelik, 2020, s. 9). Ancak araştırmanın yapıldığı tarihte mepolizumab kullanımının ülkemizde geri ödeme kapsamında olmaması nedeniyle eozinofil seviyesi saptanan, IgE değerleri rehberlere uygun kullanım sınırları içerisinde olan ve hekim tarafında uygun görülen bazı hastalara da omalizumab başlanmıştır.

Astım hastalığına eşlik eden komorbid durumlar incelediğinde, standart tedavi ile birlikte omalizumab tedavisi alan grupta ağır astıma eşlik eden komorbiditelerin daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Bu konuda yapılan araştırmalar da, omalizumab dahil astım tedavisinde kullanılan diğer biyolojik ajanların, ağır astımda en sık görülen nazal polipozlu ve kronik rinosinüzitli hastalar üzerinde olumlu sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir (Kartush, Schumacher, Shah ve Patadia, 2019, s.33). Anafilaksi tedavisine yönelik biyolojik ajanlarla ilgili bir diğer çalışmada ise, omalizumabın anafilaksinin önleyici tedavisi olarak terapötik adjuvant şeklinde kullanıldığı ancak maliyet etkinliğinin ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Tanno ve Martin, 2020, s.629). Yapılan bir başka çalışmada ise omalizumab ile tedavinin oral immünoterapi için olumlu sonuçları olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı tespit edilmiştir (Labrosse, Graham, Roches ve Begin, 2017, s.19). Sonuç olarak omalizumabın ağır astım hastalarında kullanımı, hastalığın beraberinde görülen komorbiditeler üzerinde olumlu etkilere sahiptir denilebilir.

Araştırmaya katılan her iki gruptaki ağır astımlı hastaların kronik hastalık durumları değerlendirildiğinde, hastaların yarıdan fazlasının herhangi bir kronik hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu konuda Avustralya'da 10080 kişi ile gerçekleştirilen araştırmada, astım ile birlikte görüldüğü düşünülen diyabet,

artrit, kalp hastalığı, inme, kanser ve osteoporoz gibi kronik sağlık durumları ve yaşam kalitesine etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, astımı olan hastalarda kronik hastalıkların daha fazla olduğunu göstermiştir ( $p<0.01$ ). Ayrıca ulaşılan 10080 hastanın 834'ünde hekim tanılı astım hastalığı olduğu saptanmıştır (Adams ve diğerleri, 2006, s. 287).

Araştırmada elde edilen bir diğer bulgu ise omalizumab tedavisinin standart tedaviye eklenmesinden sonra hastane yatışı, acil başvuru, ayaktan başvuru, oral kortikosteroid, inhaler cihaz ve kısa etkili kurtarıcı ilaç kullanımında önemli bir azalma görülmesidir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, omalizumabın etkinliği ile ilgili yapılmış benzer araştırma sonuçları ile desteklenmektedir. Ağır astımlı hastalarda omalizumab kullanımının etkilerine ilişkin yapılan araştırmada, hastalarda uzun süreli omalizumab tedavisinin kortikosteroid kullanımını, acil servis başvuru sayısını ve astım alevlenmelerinin sıklığını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Saji, Yamamoto, Arai, Mineshita, & Miyazawa, 2017, s.114). Lafeuille ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada elde edilen analiz sonuçları, omalizumab tedavisine başlamanın acil servis ziyaretlerinde, hastaneye yatışlarda ve kortikosteroid kullanımında anlamlı düzeyde azalma sağladığını göstermiştir (Lafeuille, ve diğerleri, 2012, s. 62). Portekiz'de Arrobas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise benzer sonuçlar elde edilmiş olup kontrolsüz ağır persistan astımı olan hastaların tedavisine omalizumab eklenmesinin alevlenmelerin sayısını azalttığı ve sosyal perspektiften kabul edilebilir bir maliyetle genel tedavi etkinliğini artırdığı saptanmıştır (Arrobas, Barbosa, Rabiasis, Vandewalle ve Felix, 2021, s. 124). Martínez-Moragón ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup ağır astımlı hastalarda omalizumab'ın etkinliğinin değerlendirildiği çalışma omalizumab tedavisi sonrası astım alevlenme sayısı, hastaneye yatış sıklığı ve süresi, plansız pratisyen ve uzman hekim başvuru sayısı, astıma bağlı yaşanan iş kaybı süresinde anlamlı düzeyde ( $p<0.01$ ) azalma olduğunu göstermiştir (Martínez-Moragón ve diğerleri, 2019, s. 104).

Maliyetler ile ilgili elde edilen verilerde, iki husus göz önünde bulundurularak hesaplama yapılmıştır. İlk hesaplama yönteminde araştırmanın gerçekleştiği hastane faturaları ve otomasyon siteminden MEDULA'ya giden SGK perspektifinden gerçek maliyetler dikkate alınmıştır. İkinci hesaplama yönteminde ise araştırmaya dahil olan ancak araştırmanın yapıldığı ilde ikamet etmeyen ya da Ankara ilinde ikamet edip araştırmanın yapıldığı hastanelere uzak ilçelerde ikamet eden hastaların, zorunlu durumlarda (acil başvuru vb.) farklı hastanelere başvuruları sonucu oluşan maliyetler yine SGK perspektifinden tahmin edilerek hesaplanmıştır. Bu kapsamda her iki grup için gerçek maliyet ve tahmini maliyet olmak üzere, hasta başı planlı ve plansız ayaktan başvuru, acil başvuru ve yatarak tedavi maliyetleri incelenmiştir. Buna göre tahmini maliyetlerin dahil edilmediği durumda gerçek maliyetler üzerinden OML+ST grubunda hasta başına planlı ayaktan başvuru maliyeti 692,89 TL iken ST grubunda 212,34 TL olarak saptanmıştır. Diğer yandan OML+ST grubunda plansız ayaktan başvuruların kişi başı maliyeti 15,93 TL, acil servis başvurusu 33,85 TL ve yatış 113,81 TL iken, standart tedavi grubunda hasta başına plansız ayaktan başvuru 113,03 TL, acil servis başvurusu 74,91 TL ve hasta başına hastanede kalış maliyeti 754,00 TL olarak belirlenmiştir. Tahmini maliyetlerin kişi başı maliyetlere eklendiği durumda da benzer sonuçlar elde edilmiş, planlı ayaktan başvuru hariç diğer tüm kalemler standart tedavi alan grupta daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni standart tedaviye ek omalizumab tedavisi alan ağır astımlı hastaların, 1 ay ya da 15 günlük omalizumab tedavi protokolü gereği hastaneye daha sık planlı başvuru yapmak zorunda kalmalarından kaynaklanmaktadır.

Elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar saptanmıştır. Jansson ve arkadaşları, ağır astımlı hastalarda direkt maliyet kaleminde temel unsurun hastane yatışları ve sonrasında ilaçlar olduğunu saptamıştır (Jansson ve diğerleri, 2020, s.3). Polanya'da, Rózyk ve arkadaşları tarafından çok merkezli, geriye dönük olarak kayıt sistemini inceledikleri çalışmada, araştırmamızda elde edilen bulgular ile birebir benzerlik gösteren sonuçlar saptanmıştır. Bu çalışmaya göre 85 ağır astımlı hastanın omalizumab

başlanmadan önce hastane yatışları, acil servis başvuruları, rutin hekim ziyaretleri, oral steroid kullanımı, ACT ve AQLQ gibi yaşam kalitesi bulguları omalizumab tedavisi başlandıktan 52 hafta sonraki sonuçlar ile karşılaştırılmış ve rutin hekim muayeneleri hariç tüm göstergelerde olumlu yönde gelişme kaydedildiği belirlenmiştir. Araştırmada hastane yatış maliyetleri, acil başvuru maliyetleri ve oral steroid kullanımı düşerken, ACT ve AQLQ skorları omalizumab tedavisi sonrası artmıştır. Bununla birlikte araştırmamızda elde edilen bulguya benzer şekilde rutin hekim ziyaretleri maliyeti de artmış, bunun sebebi ise omalizumab tedavisinin en az ayda bir ya da 15 günde bir tedavi amaçlı hastaneye başvurulardan kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Rózyk ve diğerleri, 2018,s. 1-5). Lafeuille ve arkadaşları tarafından kontrol altında olmayan astımlı hastalarda omalizumab'ın acil servis başvurusu, hastane başvurusu ve kortikosteroid kullanımı üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmada, kontrol altında olmayan astım hastaları 12 ay boyunca standart tedavi alarak gözlemlenmiş sonrasında ise omalizumab tedavisine başlanarak 12 ay boyunca tekrar gözlemlenen astım hastalarının sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre 12 ay sonunda acil servis başvurusu, yatarak tedavi, inhaler ve oral kortikosteroid kullanımında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (Lafeuille, Dean, Zhang, Gorsh, Lefebvre, 2012, s.62).

Son olarak bir diğer bulgu ise Campell ve arkadaşları tarafından Amerika'da ödeyici kurum perspektifinden omalizumab ve standart tedavinin karşılaştırıldığı maliyet etkililik çalışmasında omalizumab kullanan kontrolsüz astımlı hastaların kişi başı hastane yatış maliyetlerinin, acil servis başvuru maliyetlerinin ve kortikosteroid gerektiren plansız başvuru maliyetlerinin standart tedavi alan astımlı hastalardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca araştırmada omalizumab kullanan astım hastalarının rutin tedavi kişi başı maliyeti standart tedavi maliyetinden yüksek belirlenmiştir (Campell, Spackman, Sullivan, 2010, s. 1145). Elde edilen tüm bu bulgular araştırmamız ile elde edilen bulgular ile benzer olduğunu göstermektedir.

Araştırmada ilaç maliyetleri incelendiğinde her iki grup için sadece standart tedavi maliyetleri değerlendirilmiş ve OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı

hastaların standart tedavi maliyeti 179.725,91 TL iken sadece standart tedavi alan ağır astımlı hastaların ilaç maliyeti 140.615,44 TL olarak saptanmıştır. Standart tedavi grubunda yer alan ağır astımlı hastaların kişi başı standart tedavi maliyeti (1.757 TL) göz önüne alındığında OML+ST grubuna ait standart tedavi maliyetinden (1.426 TL) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuca göre omalizumabın ağır astımlı hastalarda standart tedavi için kullanılan ilaç adet sayı ve dozlarını, dolayısıyla kişi başı standart tedavi maliyetini düşürdüğü söylenebilir. Ancak omalizumab tedavi maliyetinin yüksek olması, OML+ST ve ST grubu karşılaştırıldığında omalizumab tedavisi alan grubun ilaç maliyetini yaklaşık 22 kat daha yükseltmiştir. Bu sonuçlar omalizub ile ilgili yapılmış araştırmaların tamamında benzerdir. Çünkü farklı ülkelerin tamamında omalizumabın maliyeti, standart tedavi içerisinde yer alan ilaçlar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

Çalışmada elde edilen bir diğer sonuç omalizumabın sağladığı fayda, yani yaşam kalitesine yönelik sonuçlardır. Çalışmamızda astımlı hastalarda yaşam kalitesi ve tedavi sürecine verilen yanıtlara yönelik uygulanan ölçeklerden elde edilen ortak bulgu, omalizumab kullanan ağır astımlı hastaların daha yüksek yaşam kalitesi ve daha iyi hastalık seyrine sahip olduğu yönündedir.

Bu kapsamda her iki tedavi grubuna uygulanan EQ-5D-5L ölçeği sonucu OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların QALY değeri 0,972 olarak hesaplanırken, ST grubunda yer alan hastaların QALY değeri 0,775 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde OML+ST grubunda VAS skor değeri 80,94 olarak belirlenirken, ST grubunda bu değer 57,44 olarak hesaplanmıştır. Araştırmada elde edilen VAS ve QALY değerleri bu çerçevede paralellik göstermekte olup, standart tedaviye ek omalizumab kullanan ağır astımlı hastalarda kazanılan yaşam kalitesi değerinin sadece standart tedavi alan hastalara göre daha yüksek olduğu söylenebilir.

Yaşam kalitesine yönelik literatürdeki bulgular incelendiğinde, çalışmamızda elde edilen sonuçları destekler nitelikte sonuçlara rastlanmıştır. Örneğin Martínez-Moragón ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada omalizumab

kullanmadan önce ve sonra ağır astımlı hastaların akciğer fonksiyonu gibi sağlık durumları ve astım kontrolü, yaşam kalitesi ve kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılları karşılaştırılmış, araştırma sonucunda omalizumab kullanımı sonrası ilgili parametrelerin tamamında iyileşme ve artma olduğu saptanmıştır. Ayrıca omalizumab kullanımı öncesi ve sonrası EQ-5D skorlarında yapılan karşılaştırmada tüm sorulara ait verilerde VAS skoru da dahil anlamlı düzeyde ( $p < 0.01$ ) artış olduğu belirlenmiştir (Martínez-Moragón, ve diğerleri, 2019, s. 101, 105). Dewilde ve arkadaşları tarafından İsveç’de gerçekleştirilen anti-IgE’nin ağır alerjik astım hastalarındaki ekonomik değerlendirme çalışmasında omalizumab ve standart tedavi alan iki grup hasta karşılaştırılmış ve AQLQ ölçeğinden elde edilen veriler, EQ-5D içerisine gömülerek 28. haftaya ait fayda değerleri elde edilmiştir. Buna göre omalizumab tedavisi alan hastalarda fayda değeri 0,779 bulunurken, sadece standart tedavi alan grupta 0,669 olarak saptanmıştır (Dewilde, Turk, Tambour ve Sandström, 2006, s. 1768). Levy ve arkadaşları tarafından İspanya’da alerjik astımlı hastalarla gerçekleştirilen çalışmada, hastalara sadece standart tedavi alan hastalarda 0. zamanda yapılan ölçümde QALY değeri 0,497 olarak belirlenmiştir. Bu hastalara standart tedaviye ek omalizumab tedavisi başlandıktan 10 ay sonra gerçekleştirilen ölçümde ise QALY değerinin 0,631’e yükseldiği saptanmıştır (Levy, diğerleri, 2015, s. 208). Alerjik astım hastalarında omalizumab’ın etkinliğini değerlendirmek için Amerika’da gerçekleştirilen PROSPERO deneysel klinik çalışmada omalizumab kullanan astım hastalarının fayda değeri 0,826 olarak saptanırken, sadece standart tedavi alan grupta 0,613 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada omalizumab tedavisine tam yanıt veren hastaların fayda değeri ise 0.876 olarak saptanmıştır (<https://lungresearch.arizona.edu/study/prospero>). Nooten ve arkadaşları ise Hollanda’da alerjik astımlı kontrol altında olmayan grup üzerinde omalizumabın maliyet etkililiğini değerlendirdikleri çalışmada, PERSİST (Brusella ve diğerleri, 2009) çalışmasında kullanılan EQ-5D ölçeğinden elde edilen verilere dayalı olarak fayda değerini hesaplamıştır. Buna göre omalizumaba cevap veren grupta fayda değeri 0,763 iken, standart tedavi alan ya da cevapsız grupta fayda değerini 0,611 olarak kabul etmiştir (Nooten ve diğerleri, 2013, s. 344).



Araştırmada kullanılan astım kontrol testi, farklı bir çok ülke hekimleri tarafından astım hastalarının takibinde kullanılan, hastalığın yönetimi ve tedavi süreci hakkında bilgi veren bir ölçektir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 25 puan olup astım hastalarında hastalık yönetiminin başarılı şekilde sürdürüldüğünü göstermektedir. 15-19 puan arası hastalığın kontrol altında olduğunu, 14 ve daha düşük skor ise sürecin dikkatli şekilde yönetilmesi gerektiğini ve hastalığın kontrol altında olmadığını ya da zayıf kontrol düzeyinde olduğunu ifade etmektedir (Tiro, Contreras, del Pozo, Vera, Linnemann, 2013, s. 121). Araştırma kapsamında ise omalizumab + standart tedavi alan hasta grubunda AKT toplam skoru 23.57, sadece standart tedavi alan grupta ise 17.38 olarak saptanmıştır.

Literatürde Astım Kontrol Testinin kullandığı araştırmalar incelendiğinde, araştırmamızda elde edilen bulgular ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Tiro ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada kontrolü zor astımlı hastalarda 3 yıl süren tedavi süresinin sonunda omalizumabın etkinliği değerlendirilmiştir. Buna göre sadece standart tedavi alan ve çalışmayı tamamlayan 47 hastanın başlangıç Astım Kontrol Testi ortalama 12 olarak tespit edilirken omalizumab kullanmaya başladıktan sonra bu skorun 20'ye yükseldiği saptanmıştır (Tiro, Contreras, del Pozo, Vera, Linnemann, 2013, s. 122). Saji ve arkadaşları tarafından ağır astım hastalarında omalizumab tedavisinin uzun dönem etkisinin değerlendirildiği çalışmada omalizumab öncesi ve sonrası AKT skorları ile birlikte Astım Sağlık Anketi (AHQ-33), methylprednisolone dozu, akciğer fonksiyon test sonuçları ve acil başvuru durumları 12 ay boyunca değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 12 ay boyunca 4 haftalık periyotlarda gerçekleştirilen ölçümlerde omalizumab tedavisi başladıktan sonra AKT ve AHQ-33 skorlarında artış saptandığı ayrıca bu skorların artması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birlikte acil başvuru ve methylprednisolone kullanım dozunun azaldığı, akciğer fonksiyon testlerinde iyileşme görüldüğü belirtilmiştir (Saji, Yamamoto, Arai, Mineshita, Miyazawa, 2017, s. 117-119). Türkiye'de Yorgancıoğlu ve arkadaşları tarafından omalizumab tedavisinin etkililiğinin gerçekleştirildiği çalışmada ise astım hastaları 5 yıl boyunca çok merkezli

araştırma kapsamında takibe alınmış ve başlangıçta araştırmaya dahil edilen hastaların astım kontrol skorları 9 olarak saptanırken omalizumab tedavisinin başlanmasından sonraki birinci yılın sonunda araştırmada kalmaya devam eden hastalarda 21'e yükseldiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak yapılan araştırmalar astım hastalarında omalizumab kullanımının Astım Kontrol Test skorlarında anlamlı düzeyde artış sağladığını göstermiştir. Bu kapsamda astımlı hastalarda omalizumab kullanımının, hastalık sürecinin yönetiminde ve astımın kontrol altına alınmasında etkili olduğu söylenebilir.

Astım hastalarında yaşam kalitesini ve omalizumab'ın etkinliğini değerlendirmekte kullanılan hastalığa özgü olarak hazırlanmış bir diğer ölçek AQLQ ölçeğidir. Ölçek Uluslararası bir ölçek olup dört farklı boyuttan oluşmaktadır. Ölçekte yer alan 32 soru liket tip ölçek üzerine yerleştirilmiş ve 1 ile 7 arasında sınıflandırılmış olup "1" ciddi şekilde bozulmayı ifade ederken "7" hiç bir şekilde bir bozulma olmadığını ifade etmektedir. Bu kapsamda araştırmaya katılan omalizumab+standart tedavi alan grubun dört boyuta ait AQLQ skoru 7 üzerinden 5,33 olarak saptanırken, standart tedavi alan grupta 4,01 olarak hesaplanmıştır. OML+ST grubunda en yüksek skor semptomlara aitken (6,75), sadece standart tedavi alan grupta semptomlara ait skor en düşük skor (2,02) olarak belirlenmiştir. Diğer yandan her iki grubunda çevresel uyaranlara ait skor ortalamaları OML+ST grubu (2,44) için en düşük, ST grubu (2,02) için ikinci en düşük skordur. Duygusal fonksiyona ait skor ortalaması OML+ST grubu (6,17) için ikinci en yüksek skor, ST grubu için ise en yüksek skordur (4,99). Son olarak aktivite sınırlaması ile ilgili boyut ise her iki grup için ikinci düşük skora sahiptir (OML+ST grubu için 6.17, ST grubu için 3,45).

Literatürde AQLQ'nun kullandığı çalışmalar değerlendirildiğinde, Levy ve arkadaşlarının ağır persistan astımlı hastalarla gerçekleştirdikleri çalışmada mini AQLQ ölçeği kullanılmıştır. Buna göre omalizumab tedavisine başlamadan önce elde edilen mini AQLQ toplam skor ortalaması 2,21 iken omalizumab tedavisine başlandıktan 10 ay sonra yapılan ölçümde bu skorun 4,07'ye yükseldiği saptanmıştır (Levy ve diğerleri, 2015, s. 2018). PERSİST çalışmasında ise standart tedavi kullanan ağır astımlı hastalara omalizumab

tedavisinin başlanmasından sonra yapılan 16. Haftada yapılan değerlendirmede araştırmaya katılan persistan alerjik astımlı hastaların % 82'sinden fazlasının AQLQ skorunda 0,5'dan daha fazla anlamlı düzeyde ( $p<0.001$ ) bir iyileşme saptanmıştır. 52. Haftada yapılan ölçümde ise araştırmaya katılan hastaların %84'ünden fazlasının AQLQ skorunda 0.5'dan daha fazla anlamlı düzeyde ( $p<0.001$ ) bir iyileşme belirlenmiştir (Bruselle, 2009, s. 1633). Hendeles ve Sorkness tarafında gerçekleştirilen meta-analiz çalışmasında ise astımlı hastalarda standart tedavi alan ve standart tedaviye ek omalizumab alan grup karşılaştırılmış ve omalizumab kullanan astım hastalarının AQLQ skorlarında 1 puanın üstünde anlamlı düzeyde bir yükselme olduğu saptanmıştır (Hendeles ve Sorkness, 2007, s. 1404). Bhutani ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve orta ve ağır astım hastalarında omalizumab'ın gerçek etkisinin değerlendirildiği çalışmada standart tedavi alan hastaların ortalama AQLQ skoru 3,9 iken omalizumab tedavisi başladıktan sonra 4. ayda yapılan ölçümde 4,8'e, 8. ayda yapılan ölçümde 5'e yükseldiği saptanmıştır. 12. ayda tekrarlanan değerlendirme sonucunda ise AQLQ skoru 4,8 olarak tespit edilmiştir (Bhutani, Yang, Hbert, Takacs, Stril, 2017, s. 8). Rubin ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, omalizumabın astım tedavisinde standart tedaviye eklenmesinin tüm AQLQ skorlarında artışa neden olduğu belirlenmiştir (Rubin, ve diğerleri, 2012, s. 288). Ancochea ve arkadaşları ise, İspanya'da rutin klinik uygulamada omalizumab ile tedavi edilen hastaların profillerini değerlendirdikleri çalışmada, omalizumab tedavi öncesi 3,1 olarak belirlenen AQLQ skorunun en az bir doz omalizumab tedavi sonrası 4,8'e yükseldiğini bildirmişlerdir (Ancochea, Chivato, Casan, Picado, Herrarez, Casafont, 2012, s. 105). Sonuç olarak yukarıda bahsi geçen ve literatürde yer alan bu çalışmaların tamamı araştırmamızla benzer sonuçlara sahip olup omalizumab kullanan astım hastalarında tedavinin, AQLQ skorunda belirgin şekilde bir artış sağladığını göstermiştir.

Omalizumab, IgE'yi hedef alan ve hastalığın alerjik inflamatuvar basamağına erken dönemde müdahale etmek için tasarlanmış biyolojik ajanların ilkidir (Price, 2008, s. 64). Tüm dünyadaki astım hastaları arasında ağır astımlı

hastalarının prevalansı % 5 ile % 10 arasında değişmektedir ve bu grupta % 50'den fazlasının alerjik IgE aracılı astım olduğu tahmin edilmektedir (Thomson & Chaudhuri, 2012, s. 28). Ağır astım tanısı alan hastaların biyolojik ajanlarla tedavisi Avrupa ve Amerika'ya göre Türkiye'de daha geç başlamıştır. Bunun en önemli nedeni ilaç maliyetinin yüksek olması ve geri ödeme kapsamına alınmamış olmasından kaynaklanmaktadır. Omalizumab, yaklaşık 10 yıl önce geri ödeme kapsamına alınarak, beşinci basamakta yer alan ağır astımlı hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte ağır astımı olup eozinofil düzeyi yüksek olan ağır astımlı bazı hastalarda off-label olarak omalizumab kullanılmakla birlikte, 2020 yılı itibariyle mepolizumabın geri ödeme kapsamına alınması ile bu hastalarda mepolizumab kullanılmaya başlanmıştır.

Ağır astım hastalarında omalizumab kullanımına ilişkin literatürde yer alan bilgiler ve yukarıda belirtilen, ülkemiz kullanım durumu göz önüne alındığında yüksek maliyete sahip omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesinin, Türkiye için maliyet etkili olup olmadığı sorusuna yönelik araştırmamızdan elde edilen bulgular aşağıda sırası ile tartışılmıştır.

Çalışmada maliyet-etkililik analizi sonuçları, Türkiye'deki geri ödeme kurumu olan SGK bakış açısı ile incelenmiştir. Bu kapsamda Omalizumab + ST ve ST tedavisi alan iki grup ağır astımlı hastalar için EQ-5D-5L ölçeğinden elde edilmiş QALY değerleri ve geri ödeme teminatına dahil edilebilecek hasta başına direkt sağlık hizmetleri maliyetleri SGK perspektifi dikkate alınarak hesaplanmış ve sonrasında maliyet etkililik analizi yapılmıştır. Ancak, maliyet etkililik analizinin etkin şekilde kullanıldığı Hollanda gibi ülkelerde maliyet etkililik ve fayda analizlerinin sosyal perspektiften değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu perspektifte sadece direkt tıbbi maliyetler değil, iş gücü kayıpları gibi maliyetlerin de topluma getirdiği yüklerin analize dahil edilmesi gerektiği savunulmaktadır. Bir diğer husus ise araştırmaya dahil olan ağır astımlı hastaların QALY değerlerini hesaplamak için kullanılan EQ-5D-5L ölçeğine ait indeks değerlerinin bulunmaması nedeniyle Almanya'ya ait değerlerin kullanılmasıdır. Her ne kadar benzerlikler dikkate alınarak Almayaya ait indeks değerleri kullanılmış olsa da Türkiye'ye özgü EQ-5D-5L ölçeğine ait indeks

değerlerinin elde edilmesinin ülkemizde gerçekleştirilen ekonomik değerlendirme çalışmalarında güvenilirliği arttıracığını düşündürmektedir.

Maliyet etkililik analizlerinde karar vericilere analiz sonuçlarının sunulması ve araştırmaya konu olan alternatif yöntem/tedavi/müdehalenin maliyet etkili olup olmadığı konusunda karar verirken yalnızca analiz sonucu elde edilen İMEO oranı yeterli değildir. Örneğin omalizumab tedavisi gibi herhangi bir ilacın geri ödeme kapsamına dahil edilip edilmeyeceğine, maliyet etkililik analiz sonucu elde edilen İMEO değerinin eşik değer ile kıyaslanması sonucu karar verilmektedir. Ancak ülkemizde ekonomik değerlendirme çalışmalarındaki bir diğer sorun, karşılaştırmaya konu olan alternatif yöntem için ödemeye razı olunan eşik değer bulunmamasıdır. Bu nedenle alternatif sağlık teknolojisi veya ilacın maliyet etkililiğine karar verirken, elde edilen İMEO değeri DSÖ tarafından eşik değeri olmayan orta ve düşük gelirli ülkeler için atıfta bulunulan GSYİH'nın 1-3 katı ile karşılaştırılmaktadır. Buna göre TÜİK tarafından 2019 yılı için belirlenen kişi başı 52.316,00 TL çok maliyet etkililik eşiği olarak belirlenmiştir. Kişi başına düşen GSYİH değerinin üç katı olan 1.569,48 TL ise maliyet etkililik eşiği olarak kabul edilmiştir. Ödemeye razı olunan bu maliyete göre, ekonomik değerlendirmeye konu olan ilacın İMEO değeri 52.316 TL'nin altında ise çok uygun maliyetli, 52.316,00 TL - 1.569,48 TL arasında ise uygun maliyetli ve 1.569,48 TL'den fazla ise yüksek maliyetli yani maliyet etkili değil olarak kabul edilmektedir. Buna çerçevede Türkiye'de geri ödeme kurumu olan Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden gerçekleştirilen maliyet etkililik analizi sonucu, ağır astımlı hastaların omalizumab+ST ile tedavi edildiği durumda sadece ST ile tedavi edilen hastalara göre 401.722,74 TL ilave maliyet gerektirdiğini ortaya koymuştur. Alternatiflerin etkililiği karşılaştırıldığında ise omalizumab+standart tedavi alan hastaların, standart tedavi alan hastalara göre 3,27 ilave QALY elde ettiği belirlenmiştir. Bu doğrultuda ağır astımlı hastalarda standart tedaviye ek omalizumab ile tedavi edilen hastaların sadece standart tedavi alan hastalara kıyasla ilave maliyet etkililik oranı 122.675,57 TL olarak tespit edilmiştir. Bu durum, omalizumab+ST alan ağır astımlı hastalar için ilave QALY başına 122.675,57 TL harcanması gerektiğine işaret etmektedir. Sonuç

olarak elde edilen bulgular, omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesinin Türkiye için maliyet etkili olduğunu göstermiştir. Araştırma sonucumuz literatürde yer alan çalışmalar ile kıyaslandığında, benzer sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Omalizumab'ın maliyet etkililiği üzerine yapılan bu çalışmaların çoğunluğu omalizumab'ın yüksek maliyetli olmasına karşın yaşam kalitesinde artışa neden olduğunu ve sonuçların maliyet etkili olduğunu vurgulamıştır.

Sullivan ve arkadaşları tarafından ABD geri ödeme perspektifi açısından ağır ve orta kontrolsüz alerjik astımı olan hastalar için yapılan araştırmada omalizumab+standart tedavi alan hastaların, standart tedavi alan hastalara göre 2,00 ilave QALY elde ettiğini ve omalizumab+ST alan ağır astımlı hastalar için ilave QALY başına 75.319 \$ harcanması gerektiğini ortaya koymuştur (Sullivan ve diğerleri, 2019, s. 28). Bu sonuca göre, İMEO değerinin ABD'deki ödeme gönüllülüğü eşiği olan 100.000 \$ doların altında kalması omalizumab'ın ağır ve orta kontrolsüz alerjik astımı olan hastalar için sadece standart tedavi ile karşılaştırıldığında maliyet etkili olduğunu ortaya koymuştur. Levy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve omalizumab'ın tedavi öncesi ve sonrası maliyet etkililiğinin değerlendirildiği çalışmada omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi ile 0,1333 ilave QALY elde edildiği ve ilave maliyet etkililik oranının 26.864,89 € olduğu saptanmıştır. Çalışma, İspanyada ağır persistan astımlı hastalar ile Ulusal Sağlık Sistemi perspektifinden gerçekleştirilmiş olup analiz sonucu elde edilen İMEO değeri, ödeme gönüllülüğü eşik değeri olan 30.000 € ile karşılaştırıldığında, omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi maliyet etkili olarak kabul edilmiştir (Levy ve diğerleri, 2015, s. 207-208). Nooten ve arkadaşları tarafından Hollanda'da kontrolsüz alerjik astımlı hastalar ile gerçekleştirilen çalışma da ise omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi ile 1,46 ilave QALY elde edilmiş olup ilave maliyet etkililik oranı 38.371 € olarak hesaplanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, astım hastalarının standart tedavisine omalizumab tedavisinin eklenmesi ile birlikte 55.865 € ilave maliyet gerektiği ortaya konmuştur. Sosyal perspektiften gerçekleştirilen çalışmada Hollanda'nın ödeme gönüllülüğü eşik değeri olan 20.000 € - 80.000 € aralığı dikkate alındığında omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesinin maliyet etkili olduğu

belirtilmiştir (Nooten ve diğerleri, 2013, s.346). Brown ve arkadaşları tarafından ağır alerjik persistan astımlı hastalarda omalizumab'ın maliyet etkililiği ile ilgili çalışmada ise ilave QLAY değeri 1,08, ilave maliyet etkililik oranı 31.209 € olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmada, astım hastalarının standart tedavisine omalizumab tedavisinin eklenmesi ile birlikte 33.854 € ilave maliyet gerektiği belirlenmiştir. Çalışmada maliyet etkililik eşiği 35.000 € olarak belirlenmiş olduğundan, omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesinin maliyet etkili olduğu ifade edilmiştir (Brown, Turk, Dale ve Bousquet, 2007, s. 151). İspanya'da gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise araştırmaya dâhil olan ağır persistan astımlı hastaların omalizumab tedavisinden 12 ay önce ve omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi sonrası, sosyal perspektiften ekonomik değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, direkt tıbbi maliyetler göz önüne alındığında sakınılan astım alevlenmesi başına ilave maliyet etkililik oranı 1487,46 € olarak 3 puan artan Astım Kontrol Testi skoru başına ise ilave maliyet etkililik oranı 5425,13 € olarak belirlenmiştir. Dolaylı maliyetler göz önüne alındığında ise sakınılan astım alevlenmesi başına ilave maliyet etkililik oranı 1130,93 € olarak 3 puan artan Astım Kontrol Testi skoru başına ise ilave maliyet etkililik oranı 4124,79 € olarak saptanmıştır. Sonuç olarak ağır persistan astımlı hastalarının tedavisine eklenen omalizumab tedavisinin maliyet etkili olduğu belirtilmiştir (Vennera, Valero, Uria, Forne ve Picado, 2016, s. 574, 567).

Literatürde astımlı hastalarda omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesinin maliyet etkili olduğunu gösteren ve yukarıda örneklerine yer verdiğimiz birçok araştırma bulunmakla birlikte omalizumab tedavisinin maliyet etkili olmadığını gösteren de çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin Morishima ve arkadaşları tarafından Japonya'da sosyal perspektiften gerçekleştirilen çalışmada kaliteye ayarlanmış yaşam yılı başına ilave maliyet etkililik oranı 755,200 \$ olarak saptanmıştır. Çalışmada ilave QLAY değeri ise 0,10 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen İMEO değeri, ödeme gönüllüğü eşiği olan 45,000 \$ ile karşılaştırıldığında, ağır astımlı erişkin hastalarda omalizumab'ın maliyet etkili olmadığı belirtilmiştir (Morishima, Ikai, Imanaka, 2013. s. 29). Wu ve

arkadaşları tarafından Japonya'da 3 yıl sonra yapılan başka bir çalışmada omalizumab'ın ağır astımlı hastalarda maliyet etkili olmadığına yönelik yine benzer sonuçlara ulaşmıştır. Buna göre standart tedaviye ek kısa etkili  $\beta$ -agonisti ve uzun dönem astım kontrolüne yönelik inhaler kortikosteroid kullanan ağır persistan astım hastaları ile standart tedaviye ek kısa etkili  $\beta$ -agonisti, inhaler kortikosteroid ve omalizumab kullanan ağır persistan astım hastaları karşılaştırılmıştır. 10 yıllık modelleme ile gerçekleştirilen maliyet etkililik analiz sonucu ilave maliyet etkililik oranı kazanılan QALY başına 821,000 \$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca omalizumabın 1,7 ilave kazanılmış yaşam yılına karşı omalizumab ile tedavi edilen hastalarda 131,000 \$ ilave maliyet gerektiği ortaya konmuştur. Sonuç olarak Japonya'da ağır astımlı hastalarda omalizumab kullanımının maliyetinin çok yüksek olduğu, maliyetin düşürülmesinin Japonya için omalizumabı maliyet etkili kılacağı bildirilmiştir (Wu, Paltiel, Kuntz, Weiss, Fuhlbrigge, 2016, s. 1146).

Araştırmada elde edilen bulguların girdi parametrelerini etkileyecek farklı durumlarda nasıl sonuç verdiğini değerlendirmek için senaryo analizi yapılmıştır. Senaryo analizi için maliyet ve faydalar farklı oranlarda indirildiğinde, farklı ülke indeks değeri kullanıldığında, modele giren hastaların tedavi süreleri kısaltıldığında, diğer hastanelere başvuran hastaların tahmini maliyetleri modele dâhil edildiğinde, omalizumab'a tam yanıt ve yanıtızlık durumuna göre modelleme yapıldığında ve araştırma kapsamında geçiş olasılıkları hesaplandığındaki durumlar değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre temel analizde indirgeme oranı için % 3 kullanıldığında, elde edilen İMEO değeri 122.675,57 TL olarak belirlenirken, maliyet ve faydalar için indirgeme oranı azaltıldığında İMEO değerinde de azalma saptanmıştır. Hollanda'da kullanılan indirgeme oranları olan maliyetlerin % 4, etkilerin %1,5 olarak indirildiği durumda ise elde edilen İMEO değeri 81.361,36 TL olarak hesaplanmış ve tüm senaryo analizleri içindeki en düşük İMEO değeri elde edilmiştir. Literatürde Brown ve arkadaşları tarafından ağır persistan astımlı hastalar ile gerçekleştirilen çalışmada ise temel vaka analizinde % 5'lik bir indirgeme oranı kullanılarak standart tedaviye omalizumab'ın eklenmesi sonucu



ilave maliyet etkililik oranı 31.209 € olarak saptanmıştır. İndirgeme oranı fayda ve maliyetler için % 3'e düşürüldüğünde ise elde edilen İMEO değeri 28.438 € olarak belirlenirken indirgeme yapılmadığında 23.762 € olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç araştırma bulgularımızla benzerlik göstermekte olup indirgeme oranının azlatılması ile İMEO değerinin düştüğü belirlenmiştir (Brown, Turk, Dale, Bousquet, 2007, s. 151).

Temel vaka analizinde fayda değerinin hesaplanması için EQ-5D-5L ölçek sonuçlarına göre Almaya'ya ait indeks değerleri kullanılmıştır. Senaryo analizinde Hollanda'ya ait indeks değerleri kullanıldığında temel vaka analiz sonucu olan 122.675,57 TL olan İMEO değeri, 145.355,04 TL olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuç halen maliyet etkili olarak kabul edilse de razı olunabilecek eşik değere oldukça yaklaşmıştır.

Markov model çalıştırılırken her iki grup tedavi alan ağır astımlı hastaların yaşam boyu tedavi aldıkları varsayılarak simülasyon gerçekleştirilmiştir. Simülasyon sonucunda astım tedavisi alan ve modelde yer alan tüm hastaların 54 sene boyunca (hayat boyu) modelde kaldıkları ve sonra yutucu aşamaya geçtikleri yani tamamının öldüğü saptanmıştır. Buna göre temel vaka analiz sonucu 122.675,57 TL çıkan İMEO değeri, senaryo analiz ile tedavi süreleri kısaltıldığında artmakta (30 yıl için 134.625,17 TL, 10 yıl için 246.747,13 TL, 1 yıl için 633.840,81 TL) ve omalizumab tedavisi standart tedavi ile karşılaştırıldığında eşik değeri aşmaktadır. Bu sonuç da standart tedaviye ek omalizumab tedavisinin maliyet etkili olmadığını göstermektedir. Literatür incelendiğinde benzer sonuçlara rastlanmıştır. Örneğin Nooten ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, temel vaka analizinde (hayat boyu) 38. 371 € olarak hesaplanan İMEO değeri, modele giren hastaların 5 yıl süre ile omalizumab kullandıkları varsayıldığında 69.754 € olarak hesaplanmıştır. Modelleme 10 yıl ile sınırlandırıldığında ise İMEO değeri 57.424 €, 20 yıl ile sınırlandırıldığında 46.015 € olarak hesaplanmıştır (Nooten, Stern, Braunstahl, Thompson, Groot, Brown, 2013, s. 346). Brown ve arkadaşları ise ağır astım hastalarının ömür boyu simüle etmek yerine, 5 yıl ile sınırladıklarında temel

vaka analizinde 31.209 € olarak belirlenen İMEO değeri 52.394 €'ya yükselmiştir (Brown, Turk, Dale, Bousquet, 2007, s. 151).

Literatürde omalizumab tedavisine başlandıktan sonra ömür boyu kullanımı refere edilse de, araştırmamız kapsamında omalizumab başlanan hastalarda 30 yıl ve üzerinde kullanılmasının maliyet etkili olduğu, bu süre dışında omalizumab kullanım süresinin kısaltılmasının ağır astımlı hastalarda maliyet etkili olmayacağı saptanmıştır.

Son olarak senaryo analizi için girdi parametrelerinden geçiş olasılıkları, OML+ST grubunda yer alan hastaların tedaviye yanıt durumları ve araştırma kapsamında yer alan ancak farklı hastanelere başvuru yapan hastaların tahmin verileri eklendikten sonra elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

Bu kapsamda yeniden çalıştırılan hipotetik hasta kohortu sonuçları modele tahmin verisinin eklenmesi ile temel vaka analizinde elde edilen İMEO değerinin azaldığını göstermiştir (121.955, 65 TL). Bunun nedeni araştırmaya dâhil olan ağır astımlı hastalardan standart tedavi grubunda yer alan hastaların daha fazla dış merkez başvurusunun bulunması olarak açıklanabilir. Sullivan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada senaryo analizi için indirekt maliyetler kapsamında hesaplanan işgücü kaybına bağlı maliyet dâhil edilmiştir. Omalizumab kullanımında elde edilen iş gücü kaybındaki farklı maliyetler senaryo analizinde kullanıldığında 6,949 \$ kazancın, modelleme sonucu elde edilen İMEO değerinde azalmaya neden olduğu ve temel vaka analizinde 75,319 \$ olarak hesaplanan İMEO değerinin 71,790 \$ hesaplandığı belirtilmiştir (Sullivan ve diğerleri, 2019, s. 28). Brown ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise omalizumab'a ait yönetsel maliyetler temel vaka analizinde dâhil edilmemiştir. Gerçekleştirilen senaryo analizinde yönetsel maliyetlerin analize dâhil edilmesi sonucu temel vaka analizinde elde edilen 31 209 € değerindeki İMEO sonucu 32 854 €'ya yükselmiştir (Brown, Turk, Dale, Bousquet, 2007, s. 151). Sonuç olarak OML+ST maliyetlerinin azaldığı ya da ST alan gruba ait maliyetlerin arttığı durumlarda temel vaka analiz sonuçlarına

göre İMEO değerinin düştüğü söylenebilir. Bu kapsamda da mevcut çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Bir diğer konu ise tam yanıt ve kısmi yanıt ile ilgilidir. Gerek tedavi sürecinde görülebilecek tam yanıtızlıklar, gerekse daha önce bahsedildiği üzere Türkiye'de mepolizumab'ın 2020 yılında geri ödeme kapsamına alınması nedeniyle bu tarihten önce beşinci basamak ağır astım hastalarında mepolizumab'ın endike olduğu durumlarda kısmi yanıt alınmasına rağmen omalizumab ile tedaviye devam edilmesi sonucu senaryo analizine ihtiyaç duyulmuştur. Bu kapsamda OML+ST grubunda yer alan ağır astımlı hastaların omalizumab tedavisine verdikleri yanıt durumu değerlendirilerek senaryo analizi gerçekleştirildiğinde elde edilen İMEO değeri, temel vaka analiz sonucundan yaklaşık 18.000,00 TL düşük olarak saptanmıştır (104.304,03 TL). Elde edilen sonuç literatür ile karşılaştırıldığında benzer sonucun elde edildiği belirlenmiştir. Buna göre Nooten ve arkadaşları gerçekleştirdikleri çalışmada temel vaka analiz çalışmasını gerçekleştirirken omalizumab tedavisine yanıtız ağır astım hastalarını modele dâhil etmeden İMEO değerini 38,371 € olarak belirlemişlerdir. Senaryo analizi sonucu omalizumab'a yanıtız grubun dahil edilmesi sonucu ise İMEO değerinin 39,126 € yükseldiği saptanmıştır (Nooten ve diğerleri, 2013, s. 346). Sullivan ve arkadaşları ise benzer şekilde omalizumab tedavisine yanıtız grubu çıkardıklarında sonra gerçekleştirdikleri simülasyonda, İMEO değeri 75,319 \$'dan 70,505 \$'a düşmüştür (Sullivan ve diğerleri, 2019, s. 28).

Türkiye'de maliyet etkililik çalışmaları yeterli sayıda değildir. Ayrıca Türkiye, diğer ülkelerle karşılaştırıldığında gerek sağlık hizmet sunumunda gerekse geri ödemelerde ekonomik değerlendirmelerin kullanımı açısından oldukça geride kalmaktadır. Bu nedenle yapılacak olan ekonomik değerlendirme analizlerinde, Türkiye'ye özgü girdi verisi elde etmek de güçleşmektedir. Her ne kadar ihtiyaç duyulan bazı veriler, literatürde yer alan çalışmalara ait ya da DSÖ gibi örgütlerin açıkladığı güvenilir kaynaklardan elde edilse de, ekonomik değerlendirme analizlerinde Türkiye'ye özgü yapılmış çalışma verilerinin kullanılması daha doğru sonuçlar üretecektir. Bu kapsamda düşünülüğünde

farklı ülkelere ait geçiş olasılıklarının kullanılması Türkiye'deki mevcut durumu yansıtmayabilir. Uzmanlar ile yapılan toplantılarda da ağır astım hastalarının acil servis, ayaktan başvuru ya da hastaneye yatış oranlarının mevcut sağlık sistemi içerisinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü desteklenmiştir. Özellikle Türkiye'de sağlık hizmetlerine (ikinci ve üçüncü basamak dâhil) erişimin yüksek olması, sevk zincirinin olmaması astım hastalarının herhangi bir sağlık sorunu yaşadıklarında ikinci basamağa başvuru sayılarını arttırmaktadır. Diğer bir husus ise Türkiye'de birinci basamakta astım yönetimi konusunda yetersizlik yaşanması bu hastaların yatarak ya da ayaktan ikinci basamakta takip oranlarını arttırmaktadır. Bu nedenle son olarak senaryo analizinde araştırmaya dahil olan ağır astımlı hastalar dikkate alınarak hesaplanmış geçiş olasılıkları ile yeniden modelleme yapılmış ve temel vaka analizinde 122.675,57 TL olarak belirlenen İMEO değeri 96.717,41 TL olarak saptanmıştır. Bu sonuç Türkiye'ye özgü geçiş olasılıkları kullanıldığında ICER değerinin daha çok maliyet etkililik sınırına yaklaştığını göstermekle birlikte ekonomik değerlendirmeler de kullanılmak üzere kanıt değeri yüksek klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu da ortaya koymuştur.

Araştırmada girdi parametrelerindeki sapmaların, sonuçları nasıl etkilediğini değerlendirmek için kullanılan bir diğer yöntem tek yönlü duyarlılık analizidir. Bu kapsamda Şekil 32'de yer alan girdi parametrelerinin tamamı % 20 arttırılarak ve azaltılarak duyarlılık analizi gerçekleştirilmiştir. Duyarlılık analiz sonucunda analizi etkileyen en önemli parametrenin, ağır astımlı hastalarda fayda değeri olduğu saptanmıştır. Fayda değerinde meydana gelecek  $\pm$  % 20'lik bir sapmanın İMEO değerinde büyük bir değişime neden olduğu belirlenmiştir. Bu kapsamda ağır astım hastalarında fayda değeri düştükçe İMEO değerinin arttığı (162.330,78 TL), fayda değeri arttıkça ise İMEO değerinin düştüğü (98.591,09 TL) saptanmıştır. İkinci etkili değer ise omalizumab alan ağır astımlı hasta grubuna ait maliyetlerdir. Maliyetler attıkça İMEO değeri artmakta (148.648,14 TL), maliyetler azaldıkça İMEO değeri azalmaktadır (96.702,99 TL). Bu verileri acil servise başvuru olasılığı, acil servis ölüm oranı, plansız ayaktan başvuru fayda değeri, hastane yatış olasılığı takip etmektedir (Şekil

32). Sonuç olarak modelde girdi verisi olarak kullanılan ağır astımlı hastalarda fayda değeri hariç diğer tüm değerler % 20 artış ve azalış sınırları içerisinde maliyet etkili olarak kalmıştır ve İMEO değeri eşik değer sınırlarını aşmayarak ağır astımlı hastaların tedavisinde standart tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet etkili olduğunu göstermiştir.

Literatürde yer alan tek yönlü duyarlılık analizi için farklı girdi parametreleri ile elde edilmiş sonuçlar incelendiğinde, fayda değerleri, maliyet gibi girdi parametrelerinin sonuçları etkilediği saptanmıştır. Örneğin Sullivan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen omalizumab'ın maliyet etkililiği ile ilgili araştırmada, tek yönlü duyarlılık analizi gerçekleştirilmiş ve buna göre en büyük değişime, omalizumab tedavisi alan ağır astımlı hastaların fayda değerindeki artış ve azalışın neden olduğu ortaya konmuştur (Sullivan ve diğerleri, 2019, s. 29). Levy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, omalizumab kullanım öncesi acil servis ziyaret maliyetlerindeki artış, omalizumab kullanım sonrası İMEO değeri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre omalizumab kullanımı öncesi acil servis birim maliyetindeki x0,5'lik bir artış, omalizumab kullanım sonrası ile karşılaştırıldığında İMEO değeri 33 639.76 € olarak hesaplanırken, acil servis birim maliyette x2'lik bir artış olduğunda, İMEO değeri 13 315.30 € olarak belirlenmiştir (Levy ve diğerleri, 2015, s. 208). Morishima ve arkadaşları tarafından Japonya da gerçekleştirilen ve Japonya için omalizumab kullanımının maliyet etkili olmadığını belirledikleri çalışmada ise tek yönlü duyarlılık analizinde ağır astımlı hastaların hastane yatışı sonrası ölüm riski en büyük değişime neden olurken, ikinci sırada hastaneye yatış oranları, üçüncü sırada ise araştırmamıza benzer şekilde ağır astımlı hastalarda fayda değeri İMEO değerinde değişime neden olmuştur (Morishima ve diğerleri, 2013, s. 34).

Türkiye'de gerçekleştirilen maliyet-etkililik çalışmalarında kullanılmayan Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) araştırma kapsamında uygulanmıştır. Olasılıksal Duyarlılık Analizini gerçekleştirmek için Monte Carlo simülasyonu kullanılmış ve modele girdi sağlayan verilerin alfa, beta ve gamma gibi farklı matematiksel dağılımları kullanılarak standart tedaviye omalizumab'ın eklenmesi ile doğrudan tıbbi maliyetlerdeki ortalama artışın 401.728,28 TL

olduğu ve kazanılan ilave QALY değerinin 3,27 olduğu hesaplanmıştır. Analiz sonucunda elde edilen İMEO değeri ise 122.675,30 TL olarak saptanmıştır. Bu sonuç, girdi parametrelerinin çok fazla belirsizlik içermediğini ifade ederken, omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesinin, bu belirsizlik altında bile kuzey-doğu ekseninde yer alarak maliyet etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca Olasılıksal Duyarlılık Analizinin sonuçları maliyet etkililik eğrisi üzerinde gösterildiğinde, ağır astımlı hastaların standart tedavisine omalizumab'ın eklenmesinin maliyet etkili olma olasılığı 144.000 TL/ QALY eşliğinde % 100 olarak saptanmıştır. Bir başka deyişle ödeme gönüllüğü eşiği, 144.000 TL'nin üstüne çıktığında, ağır astımlı hastalarda standart tedaviye omalizumab'ın eklenmesi %100 olarak maliyet etkili olacaktır.

Litetratürde astımlı hastalarda omalizumab kullanımının maliyet etkililiğine yönelik gerçekleştirilen araştırmalar, mevcut çalışmamız ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Sullivan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada PSA sonucu, 1000 kişi ile gerçekleştirilen simülasyon verisinin kuzey-güney ekseninde yer aldığını ve İMEO değerinin ödeme gönüllüğü eşiğinin altına düştüğünü göstermiştir. Ayrıca PSA sonucunda doğrudan tıbbi maliyetlerdeki ortalama artışın 148,375 \$ olduğu ve kazanılan ilave QALY değerinin 2.0 olduğu hesaplanmıştır. Elde edilen İMEO değeri ise 75,445 \$ olarak saptanmıştır (Sullivan ve diğerleri, 2019, s. 29). Brown ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise PSA sonucu, omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi ile 35 000 € eşliğinde % 69.7 maliyet etkili olduğu belirtilmiştir (Brown ve diğerleri, 2007, s. 151).

Sonuç olarak bu araştırma Türkiye'de şimdiye kadar biyolojik bir ajan olan omalizumab'ın maliyet etkililiğinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Astım gibi ülke ekonomisine ağır yük getiren kronik bir hastalık için kullanılan ilk biyolojik ajanlardan olan omalizumab'ın maliyet etkililiği ile ilgili 10 yılı aşkın süredir İngiltere, Hollanda, Almanya, Amerika gibi gelişmiş ülkelerin çoğunda araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Ancak ülkemizde uzun süredir kullanımda olan, geri ödeme kapsamında yer alan ve yüksek maliyetli omalizumab'ın maliyet etkililiğine yönelik araştırma yapılmamıştır. Bu anlamda araştırma sonuçları

ülkemizde geri ödeme kurumu olan Sosyal Güvenlik Kurumuna önemli bir veri sağlamıştır.

Diğer yandan bu araştırmanın tüm analiz aşamaları TÜBİTAK desteği ile Hollanda RUG Üniversitesi Medikal Araştırma Merkezi klinik farmakoloji bölümünde farmakoekonomi alanında çok değerli çalışmaları bulunan hocaların eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Bu anlamda maliyet etkililik alanında farklı boyutlarda bilgi ve deneyimler kazanılmıştır. Ayrıca ülkemizde gerçekleştirilen maliyet etkililik analizi çalışmalarında daha öncesinde gerçekleştirilmemiş olasılıksal duyarlılık analizi ile sonuçların Monte Carlo simülasyonu ile değişimi gösterilmiştir. Bu nedenle elde edilen kazanımların çalışma içerisinde gerek sunulan bilgiler gerekse yapılan analizler aracılığı ile yansıtıldığını söylemek doğru olacaktır. Bundan sonra maliyet etkililik alanında gerçekleştirilecek diğer çalışmalara ve bu alanda çalışacak araştırmacılara da yol gösterici bir çalışma olduğu düşünülmektedir.

Son olarak aşağıda verilen öneri ve tavsiyeleri de şu şekilde sıralamak mümkün olacaktır;

- ✚ Gerçekleştirilen analizler sonrasında, ağır astımlı hastalarda omalizumab'ın standart tedaviye eklenmesi daha maliyetli olmakla birlikte daha etkilidir denilebilir. Buna göre hastaların yaşam kalitesini artırmak için standart tedaviye omalizumab eklenmesi önerilmektedir.
- ✚ Günümüzde ekonomik değerlendirmeler konusunda farkındalığı yüksek ülkelerde sağlık teknolojileri ve ilaç geri ödemeleri değerlendirilirken, eşik değer kapsamında maliyetler kadar insanların yaşam kalitesine etkisi de dikkate alınmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek maliyetli sağlık teknolojiler ve ilaçlar konusunda sağlık hizmet sunucuları ve politika yapıcıların, maliyetler ile birlikte yaşam kalitesi değerleri ve memnuniyet düzeyleri için de sistematik olarak değerlendirmede bulunmalarının önemli olduğu düşünülmektedir. Bu sayede yeni teknolojilerin/müdahalelerin ve ilaçların ekonomik değerlendirmesi gerçek

veriler üzerinden yapılabileceği gibi, hizmet kalitesinin de düzenli olarak izlenebilmesinin mümkün olacağı söylenebilir.

- ✚ Maliyet etkililik analizinde Türkiye'ye özgü ağırlıklar olmadığından Almanya'ya özgü ağırlıklar kullanılmıştır. Sağlık teknolojisinin Türkiye'ye özgü bir şekilde değerlendirilmesi için Türkiye'ye özgü ağırlıkların hesaplanması gerektiği düşünülmektedir. Türkiye'de toplumun özelliklerine dikkate alan kendine özgü bir yaşam kalitesi ölçütü bulunmamaktadır. Bu nedenle Türkiye'de yaşayan insanların özelliklerine uygun yaşam kalitesi ölçütünün geliştirilmesi ve sağlık hizmetleri özelinde düzenli takip edilmesinin faydalı olacağı söylenebilir.
- ✚ Araştırmada maliyetler hastane otomasyon programından alınmıştır. Hasta kayıtlarının doğru tutulması, kalite ve verimlilik açısından oldukça önemlidir ve bilimsel çalışmaların doğruluğunu etkilemektedir. Diğer yandan yapılacak olan ekonomik değerlendirme analizlerinde, Türkiye'de maliyetler dışında özellikle klinik girdi verilerinin elde edilmesi oldukça güçtür. Her ne kadar literatürde yer alan ve deneysel çalışmalara ait güvenilir verilerin bazıları girdi verisi olarak kullanılsa da ekonomik değerlendirmelerde gerçek sonuçlara ulaşmak için Türkiye'ye özgü yapılmış çalışmaların verilerinin kullanılması daha doğru olacaktır. Bu nedenle ekonomik değerlendirme çalışmalarında klinik etkinliği daha doğru ve detaylı değerlendirmek için gerekli verilerin eksiksiz ve güvenilir bir şekilde doldurulması oldukça önemlidir.
- ✚ Araştırmada Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden bir maliyet etkililik analizi yapılmıştır. Gelecekte dolaylı hasta maliyetlerini dikkate alan araştırmalar yapılarak sosyal açıdan yapılacak maliyet etkililik analizinin daha gerçekçi sonuçlar vereceği düşünülmektedir.
- ✚ Araştırmaya özgü olan örneğin uzun süreli kortizon kullanımının ilerleyen dönemlerde neden olacağı hastalıklar, bu kapsamda yaşam kalitesi ve maliyetler konusunda getireceği yükler gibi durumlara ilişkin Türkiye'de farklı klinik deneysel çalışmaların artırılması, ekonomik değerlendirme



çalışmalarından elde edilecek sonuçların da daha gerçeğe yakın olmasını sağlayacaktır.

- ✚ Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından sağlık hizmetlerine kaynak tahsis kararları verilirken ve geri ödeme bedeli belirlenirken bilimsel esaslar çerçevesinde yürütülen ekonomik değerlendirme çalışmalarından yararlanılması önerilmektedir.
- ✚ Sağlık teknolojisi değerlendirme araştırmalarının niteliksel ve niceliksel olarak gelişmesi için ilgili kurumların veri güvenliği kapsamında verileri paylaşması gerektiği düşünülmektedir.
- ✚ Uluslararası literatüre göre Türkiye'deki farklı sağlık teknolojileri ve ilaç araştırmalarının maliyet etkililiğini değerlendiren bilimsel çalışmaların sayısı oldukça azdır. Özellikle hastalık yükünün yüksek olduğu ve sağlık harcamalarını önemli ölçüde etkilediği alanlarda ekonomik değerlendirme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Öte yandan sağlık ekonomisi alanında çok sayıda akademisyen ve uzman kişilerin bulunmaması da gerçekleştirilen bilimsel çalışmaların sayısını azaltmaktadır.
- ✚ Sağlık harcamalarının kontrol altına alınması ve toplumun sağlık durumunun yükseltilmesi için sağlık teknolojisi değerlendirme çalışmalarının desteklenmesi ve teşvik edilmesi önerilmektedir.
- ✚ Son olarak maliyet etkililik çalışmaları kapsamında yapılacak öncelik, en kısa zamanda Hollanda'ya ait maliyet etkililik rehberleri gibi rehberler dikkate alınarak Türkiye'ye ait rehberlerin hazırlanmasıdır. Öte yandan SGK ve Sağlık Bakanlığı gibi kurumlarda konuyla ilgili uzmanlar da dâhil edilerek bilim kurulu çalışmalarına başlanması gerektiği de bir gerçektir. Ülkemizde Tip 1 SMA konusunda toplum ile Sağlık Bakanlığı arasında yaşanan sorun bunun en basit ve en sağlam örneğidir. Dünyanın hiçbir yerinde, özellikle İngiltere, Hollanda, Almanya gibi yüksek GSYİH'ye sahip gelişmiş ülkelerde, herhangi bir ilacın maliyet etkililiği çalışması olmadan geri ödeme kapsamına dahil edilmemektedir. İnsan yaşamını ve

yaşam kalitesini dikkate almak insan merkezli bir yaklaşım olsa da, ilaç veya sağlık teknolojisi için maliyet etkili olmayan yöntemlerin kullanılması, mevcut ülke koşulları ve kıt kaynaklar dikkate alındığında rasyonel değildir. Bu nedenle Türkiye için maliyet etkililik araştırmalarına önem verilmesi ve bir an önce bunun için çalışmalarına başlanması önem arz etmektedir.

## KAYNAKÇA

- Accordini, S., Corsico, A. G., Braggion, M., Gerbase, M. W., Gislason, D., Gulsvik, A. (2013). The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy and Immunology*, 160(1), 93-101.
- Adams, R., Wilson, D. H., Taylor, A. W., Daly, A., Tursan d'Espaignet, E., Dal Grande, E., Ruffin, R. E. (2006). Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study, *Chest*, 129 (2), 285-291.
- Agency for Healthcare Research and Quality. (2013). *Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK127482/pdf/Bookshelf\\_NBK127482.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK127482/pdf/Bookshelf_NBK127482.pdf)
- Al-Aqeel, S. (2018). Health technology assessment in Saudi Arabia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 18(4), 393-402.
- Alpaydin, A.Ö., Yorgancioğlu, A., Yilmaz, Ö., Bora, M., Göktalay, T., Çelik, P., Yüksel, H. (2011). Asthma quality of life questionnaire yaşam kalitesi anketinin erişkin astımlı türk hasta örneğinde geçerliliği ve güvenilirliği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 59(4), 321-327.
- Ancochea, J., Chivato, T., Casan, P., Picado, C., Herrarez, L., Casafont, J. (2012). Profile of patients treated with omalizumab in routine clinicalpractice in Spain. *Allergologia et Immunopathologia*, 42(2), 102-108.
- Armengot-Carceller, M., Gomez-Gomez, M. J., Garcia-Navalon, C., Domenech-Campos, E., Munoz-Fernandez, N., Garcia-Lliberos de Miguel, A., Pinero, A. G. (2021). Effects of omalizumab treatment in patients with recalcitrant nasal polyposis and mild asthma: a multicenter retrospective study. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 35(4), 516-524.
- Arrobas, A., Barbosa, M. P., Rabiasis, S., Vandewalle, B., Felix, J. (2021). Cost-effectiveness of omalizumab in real world uncontrolled allergic asthma patients. *Pulmonology*, 27(2), 124-133.
- Asthma UK. (2020). *Asthma Facts and Statistics*. Retrieved September 8, 2020, from <https://www.asthma.org.uk/about/media/facts-and-statistics/>
- Attema, A. E., Brouwer, W. B., & Claxton, K. (2018). Discounting in economic evaluations. *PharmacoEconomics*, 36(7), 745-758.
- Backman, H., Hedman, L., Jansson, S.-A., Lindberg, A., Lundbäck, B., & Rönmark, E. (2014). Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking - two cross-sectional studies ten years

- apart among adults in northern Sweden. *World Allergy Organ J*, 7(1), 1-10.
- Baltussen, R., Adam, T., Edejer, T. T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, D. B., & Murray, C. J. (2003). *Making Choices in Health - WHO Guide to Cost Effectiveness Analysis: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization.
- Banta, D. (2003). The Development of health technology assessment. *Health Policy*, 63(2), 121-132.
- Barnett, S. B., & Nurmagambetov, T. A. (2011). Costs of asthma in the United States: 2002-2007. *J Allergy Clin Immunol*, 127(1), 145-152.
- Barton, P., Bryan, S., & Robinson, S. (2004). Modelling in the economic evaluation of health care: selecting appropriate approach. *Journal of Health Service Research and Policy*, 9, 110-118.
- Bateman, E., Hurt, S. S., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., Gibson, P., & Zar, H. J. (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA Executive Summary. *Eur Respir J*, 31(1), 143-178.
- Batura, N., Pulkki-Brännström, A., Agrawal, P., Bagra, A., Haghparast-Bidgoli, H., Bozzani, F., Colbourn, T., Greco, G., Hossain, T., Sinha, R., Thapa, B., & Skordis-Worrall, J. (2014). Collecting and analysing cost data for complex public health trials: Reflections on practice. *Global Health Action*, 7, doi: 10.3402/gha.v7.23257.
- Bavbek, S., Mısırlıgil, Z., & Study Group. (2008). A breath for health: an exploratory study in severe asthma patients in Turkey. *Allergy*. 63, 1218-1227.
- Bavbek, S., Çelik, G., Ediger, D., Mungan, D., Sin, B., Demirel, Y.S., & Mısırlıgil, Z. (2000). Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 85, 134-139.
- Bavbek, S., Malhan, S., Mungan, D., Mısırlıgil, Z., Erdinç, M., Gemicioğlu, B., & Yorgancıoğlu, A. (2021). Economic burden of severe asthma in turkey: A cost of illness study from payer perspective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 53(3), 128-137.
- Bavbek, S., Mungan, D., Türктаş, H., Mısırlıgil, Z., & Bilun, G. (2011). A cost-of-illness study estimating the direct cost per asthma exacerbation in Turkey. *Respiratory Medicine*, 105(4), 541-548.
- Bel, E. H. (2004). Clinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 10(1), 44-50.

- Belhassen, M., Demoly, P., Block-Morot, E., de Pouvourville, G., Ginoux, M., Chartier, A., & Van Ganse, E. (2017). Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy*, *72*(6), 948-958.
- Bertram, M. Y., Lauer, J. A., Joncheere, K. D., Edejer, T., Hutubessy, R., Kieny, M.-P., & Hill, S. R. (2016). Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*, *94*(12), 925-930.
- Bhutani, M., Yang, W. H., Hebert, J., Takacsy, F., & Stril, J. (2017). The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational Study. *Plos One*, *12*(8), e0183869, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183869>.
- Boos, N. (2009). The impact of economic evaluation on quality management in spine surgery. *Eur Spine J*, *18*, 338-347.
- Boulet, L. P. (2009). Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*, *33*(4), 897-906.
- Braman, S. S. (2006). The global burden of asthma. *Chest*, *130*(1), 4-12.
- Brown, R., Turk, F., Dale, P., & Bousquet, J. (2007). Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*, *62*, 149-153.
- British Thoracic Society. (2019). *BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma*. Retrieved June 4, 2020, from <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- Bruselle, G., Michils, A., Louis, R., Dupont, L., Van de Maele, B., Delobbe, A., Abraham, I. (2009). "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine*, *103*, 1633-1642.
- Busse, W. W., Bleecker, E. R., FitzGerald, M., Ferguson, G. T., Barker, P., MMath, S. S., & Goldman, M. (2019). Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, *7*(1), 46-59.
- Camargo, C. A., Rachelefsky, G., & Schatz, M. (2009). Managing asthma exacerbations in the emergency department. *Proc American Thoracic Society*, *6*, 357-366.
- Campell, J. D., Spackman, D. E., & Sullivan, S. D. (2010). The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*, *65*(9), 1141-1148.

- Canonica, G.W., Bartzaghi, M., Marino, R., & Rigoni, L. (2015). Prevalence of perennial severe allergic asthma in Italy and effectiveness of omalizumab in its management: PROXIMA – an observational, 2 phase, patient reported outcomes study. *Clinical and Molecular Allergy*, 13, 1-6. doi 10.1186/s12948-015-0019-7.
- Casele, T. B., Luskin, A. T., Busse, W., Zeiger, R., Trzaskoma, B., Yang, M., & Chipps, B. (2019). Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence from PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(1), 156-164.
- Chatkin, J. M., & Dullius, C. R. (2016). The management of asthmatic smokers. *Asthma Res Pract*, 2-10.
- Chipps, B.E., Haselkorn, T., Paknis, B., Ortiz, B., Bleecker, E.R., Kianifard, F., Foreman, A.J., Szeffler, S.J., Zeiger, R.S., & Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens Study Group. (2017). More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*, 141(5), 1590-1597.
- Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., & Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, 43, 343-373.
- Claxton, K., Sculpher, M., McCabe, C., Briggs, A., Akehurst, R., Buxton, M., & O'Hagan, T. (2005). Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics*, 14, 339-347.
- Corren, J. (2019). New targeted therapies for uncontrolled asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(5), 1394-1403.
- Costa, V., & Ungar, W. J. (2009). Health technology assessment in child health. In W. Ungar (Ed.), *Health technology assessment in child health*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Culyer, A. J., & Chalkidou, K. (2019). Economic evaluation for health investments en route to universal health coverage: Cost-Benefit analysis or cost-effectiveness analysis? *Value in Health*, 22(1), 99-103.
- Çelik, E. G. (2020). *Erişkin ve çocuklarda ağır astım tanı ve tedavi rehberi el kitapçığı*. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık.
- Dakin, R. (2013). Cost minimisation analysis revisited. *Health Econ*, 22(1), 22-34.

- Das, S., Miller, M., & Broide, D. H. (2017). Chromosome 17q21 genes ORMDL3 and GSDMB in asthma and immune diseases. *Advances in Immunology*, 135, 1-52.
- Demir, A. U., Karakaya, G., Bozkurt, B., Sekerel, B. E., & Kalyoncu, A. F. (2004). Asthma and allergic diseases in schoolchildren: Third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*, 15(6), 531-538.
- Dewilde, S., Turk, F., Tambour, M., & Sandström, T. (2006). The Economic value of anti-ige in severe persistent, ige-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Current Medical Research and Opinion*, 22(9), 1765-1776.
- Dima, A. L., Hernandez, G., Cunillera, O., Ferrer, M., & Bruin, M. (2015). Dima AL, Hernandez G, Cunillera O, Ferrer M, De Bruin M. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. *Eur Respir J*, 45, 994-108.
- Douglas, J., & Elward, K. (2020). *Asthma: Clinician's Desk Reference*. Taylor & Francis Group.
- Downs, S. H., Marks, G. B., Sporik, R., Belosouva, E. G., Car, N. G., & Peat, J. K. (2001). Continued Increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child*, 84(1), 20-23.
- Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L., Calvo, E., Brosa, M., & Robert, J. (2013). The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulmonary Medicine*, 15, 15-30.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Vol. 4). Oxford: Oxford University Press.
- Drummond, M. F., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (1987). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press.
- Duong-Quy, S., Todoric, K. (2019). Childhood Asthma. In M. Mahmoudi, *Allergy and asthma the basics to best practices* (pp. 305-352). San Francisco: Springer.
- Duru, S., & Kurt, E. B. (2014). Astım, çevre ve epigenetik. *Tuberk Toraks*, 62(2), 165-169.
- Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi., T.C. Sağlık Bakanlığı. (2018). *Türkiye Hanehalki Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri*. Üner, S., Balçılar, M., Ergüder, T. (Ed.). Ankara: Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi.

- Edejer, T.-T. T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, D. B., & Murray, C. J. (Eds.). (2003). *Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE)*. Retrieved September 4, 2020, from <https://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/>
- Edlin, R., McCabe, C., Hulme, C., Hall, P., & Wright, J. (2015). *Cost effectiveness modelling for health technology assessment: A Practical Course*. London: Springer International Publishing.
- Edoka, I. P., & Stacey, N. K. (2020). Estimating a cost-effectiveness threshold for health care decision-making in South Africa. *Health Policy and Planning, 35*(5), 546-555.
- Eldar, R. (2002). Health technology assessment and quality of care. *Croatian Medical Journal, 43*(4), 510-512.
- Evans, D. B., Lim, S. S., Adam, T., Edejer, T. T., & WHO CHOICE Millennium Development Goals Team. (2005). Evaluation of current strategies and future priorities for improving health in developing countries. *BMJ, 331*, 1457-1461.
- Garrido, V. M., Kristensen, F. B., Nielsen, C. P., & Busse, R. (2008). *Health technology assessment and health policy-making in Europe: Current status, challenges and potential* (Vol. Observatory Studies Series No 14). Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. Retrieved November 3, 2020, from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107911/9789289042932-eng.pdf?sequence=8&isAllowed=y>
- Gaviola, C., Miele, C. H., Wise, R. A., Gilman, R. H., Jaganath, D., Miranda, J. J., Bernabe-Ortiz, A., Hansel, N. N., & Checkley, W. (2016). Urbanisation but not biomass fuel smoke exposure is associated with asthma prevalence in four resource-limited settings. *Thorax, 71*(2), 154-160.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med, 5*(9), 691-706.
- Genentech, Inc. Prospective study to evaluate predictors of clinical effectiveness in response to omalizumab (PROSPERO). Retrieved July 18, 2020, from <https://lungresearch.arizona.edu/study/prospero>
- Georas, S. N., Lee, E.-H. F., & Kuruvilla, M. (2020). Scope of the Problem, Definition and Pathophysiology. In S. Khurana, F. Holguin, *Difficult to Treat Asthma Clinical Essentials* (pp. 1-23). Switzerland: Humana Press.



- Gevaert, P., Calus, L., Van Zele, T., Blomme, K., De Ruyck, N., Bauters, W., & Bachert, C. (2013). Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 131, 110-6.e.1.
- Global Asthma Network. (2018). *The Global Asthma Report 2018*. Retrieved 09 15, 2020, from <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
- Global Asthma Network. (2019). *Global initiative for asthma global strategy for asthma management and prevention*. Retrieved February 2020, 18, from <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
- Global Asthma Network. (2019). *World Asthma Day 2019*. Retrieved February 17, 2020, from <http://www.globalasthmanetwork.org/news/WAD2019.php>
- Global Asthma Network. (2020). *Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved May 8, 2020, from <https://ginasthma.org/>
- Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. (2019). Past, present, and future of global health financing: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995–2050. *Lancet*, 393, 2233-2260.
- Global Initiative for Asthma. (2020). *Definition, description and diagnosis of asthma -Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 Update*. Retrieved from <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
- Goodacre, S., & McCabe, C. (2002). An introduction to economic evaluation. *Emerg Med J*, 19, 198-201.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2012). *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*. Oxford: Oxford University Press.
- Halbar, P., Pavord, I. D., Shaw, D. E., Berry, M. A., Thomas, M., Brightling, C.E., Wardlaw, A.J., & Green, R.H. (2008). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(3), 218-224.
- Hayashi, H., Mitsui, C., Nakatani, E., Fukutomi, Y., Kajiwara, K., Watai, K., Sekiya, K., Tsuburai, T., Akiyama, K., Hasegawa, Y., Taniguchi, M. (2016). Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9alpha,11beta-prostaglandin F2 overproduction in aspirin exacerbated. *J Allergy Clin Immunol*, 137, 1585-1587.

- Heaney, L. G., Conway, E., Kelly, C., Johnston, B. T., English, C., Stevenson, M., & Gamble, J. (2003). Predictors of therapy resistant asthma: Outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*, *58*(7), 561-566.
- Hekking, P.-P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clinical Immunology*, *135*(4), 896-902.
- Hendelese, L., Sorkness, C. A. (2007). Anti-Immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *The Annals of Pharmacotherapy*, *41*, 1397-1410.
- Higgins, A. M., & Harris, A. H. (2012). Health economic methods: Cost-Minimization, cost effectiveness, cost-utility and cost-benefit evaluations. *Critical Care Clinics*, *28*(1), 11-24.
- Hirano, T., & Matsunaga, K. (2018). Late-onset asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*, *11*, 19-27.
- HM Treasury. (2018). The Green Book: Central Government Guidance On Appraisal and Evaluation. London. Retrieved November 18, 2020, from [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/938046/The\\_Green\\_Book\\_2020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/938046/The_Green_Book_2020.pdf)
- Holgate, S. T., & Douglass, J. (2010). *Fast Facts: Asthma* (Third edition ed.). Oxford: Health Press Ltd.
- Ichikawa, T., & Sugiura, H. (2019). Essence of the Japanese guidelines for adult asthma. In A. Yokoyama, *Advances in Asthma: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (pp. 117-132). Singapore: Springer.
- INAHTA. (2020). Retrieved November 3, 2020, from The International Network of Agencies for Health Technology Assessment: <https://www.inahta.org/>
- Integria, D., & Mazzoni, E. (2017). *Health Technology Assessment in the European Union State of Art and Future Scenarios*. Roma: I-Com – Istituto per la Competitività. Retrieved November 3, 2020, from <http://www.astrid-online.it/static/upload/7787/7787e169a7f0afc63221153a6636c63f.pdf>
- Iwanaga, T., Sano, A., Osamu, N., Sano, H., & Tohda, Y. (2019). Bronchial Thermoplasty: Japanese Experiences. In A. Yokoyama, *Advances in Asthma: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (pp. 157-166). Singapore: Springer.
- Jahnz-Rózyk, K., Lis, J., Warchol, M., & Kucharczyk, A. (2018). Clinical and economic impact of a one-year treatment with omalizumab in patients with severe allergic asthma within a drug programme in Poland. *BMC Pulmonary Medicine*, *18*(48), 1-9.

- Jansson, S.-A., Backman, H., Andersson, M., Telg, G., Anne, L., Stridsman, C., & Rönmark, E. (2020). Severe asthma is related to high societal costs and decreased health related quality of life. *Respir Med*, 162, 1-6. doi:t <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105860>.
- Johnson, J., Abraham, T., Sandhu, M., Jhaveri, D., Hostoffer, R., & Sher, T. (2019). Differential Diagnosis of Asthma. In M. Mahmoudi, *Allergy and Asthma the Basic to Best Practices* (pp. 383-400). Switzerland: Springer.
- Juniper, E.F., Guyatt, G.H., Epstein, R.S., Ferrie, P.J., Jaeschke, R., & Hiller, T.K. (1992). Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: Development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*, 47(2), 76-83.
- Kamae, I. (2019). *Health technology assessment in Japan: Policy, pharmaco-economic methods and guidelines, value, and beyond*. Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- Kárpáti, K., & Sándor, J. (2009). Development of health technology assessment in Central Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(4), 596-597.
- Kar, A. (2016). *Rüptüre olmamış serebral anevrizmaların tedavisinde cerrahi kliplleme ve endovasküler koil yöntemlerinin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi* (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı.
- Kartush, A. G., Schumacher, J. K., Shah, R., & Patadia, M. O. (2019). Biologic agents for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 33(2), 203-211.
- Kerkhof, M., Tran, T. N., Soriano, J. B., Golam, S., Gibson, D., Hillyer, E. V., & Price, D. B. (2018). Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*, 73(2), 116-124.
- Khurana, S., Brusselle, G., Bel, E. H., FitzGerald, M. J., Masoli, M., Korn, S., Kato, M., Albers, F. C., Bradford, E. S., Gilson, M. J., Price, R. G., & Humbert, M. (2019). Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: The COSMEX Study. *Clinical Therapeutics*, 41(10), 2041-2065.
- Kılınc, O., & Akgün, M. (Eds.). (2016). *Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016 Güncellemesi*. 1-96. Ankara, Turkey.
- Kim, M. H., Kim, S. H., Park, S. Y., Ban, G. Y., Kim, J. H., Jung, J. W., Moon, J. Y., Song, W. J., Kwon, H. S., Kwon, J. W., Lee, J. H., Kang, H. R., Park, J. S., Kim, T. B., Park, H. W., Yoo, K. H., Oh, Y. M., Koh, Y. I., Jang, A. S., Lee, B. J., Cho, Y., J., Cho, H. S., Park, S. H., Park, C. S., Yoon, H.

- J., & Cho, Y. S. (2019). Characteristics of adult severe refractory asthma in Korea analyzed from the severe asthma registry. *Allergy Asthma Immunol Res*, 11(1), 43-54.
- King-Briggs, M. B. (2019). Asthma. *Annals of Internal Medicine*, 171(7), 50-66.
- Kobelt, G. (2013). Health economic evaluation: why? When? How? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(2), 33-37.
- Koul, P., & Dhar, R. (2018). Economic burden of asthma in India. *Lung India*, 35(4), 281-283.
- Kristensen, F. B. (2006). EUnetHTA and health policy-making in Europe. *Eurohealth*, 12(1), 36-38.
- Kurt, E., Metintaş, S., Başıyigit, I., Bulut, I., Çoşkun, E., Dabak, S., Deveci, F., Fidan, F., Kaynar, H., Uzaslan, E. K., Onbası, K., Özkurt, S., Karakiş, G. P., Sahan, S., Şahin, U., Oğuzülgen, K., Yıldız, F., Mungan, D., Yorgancıoğlu, A., Gemicioğlu, & B. Kalyoncu, A. F. (2009). Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of A multicenter cross-sectional study in adults. *European Respiratory Journal*, 33(4), 724-733.
- Labrosse, R., Graham, F., Roches, A. D., & Begin, P. (2017). The use of omalizumab in food oral immunotherapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 65, 189-199.
- Lafeuille, M.-H., Dean, J., Zhang, J., Duh, M. S., Gorsh, B., & Lefebvre, P. (2012). Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 109, 59-64.
- Ledford, R. (2019). Adult Asthma. In M. Mahmoudi, *Allergy and Asthma the Basic to Best Practices* (pp. 289-304). San Francisco: Springer.
- Levy, A. N., Ruiz, A. J., Soler, N. G., & Sanjuan, M. V. (2015). Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: A real-life perspective. *Journal of Asthma*, 52(2), 205-210.
- Levy, M. L., Andrews, R., Buckingham, R., Evans, H., Francis, C., Houston, R., Lowe, D., Nasser, S., Paton, J., Puri, N., Stewart, K., & Thomas, M. (2014). *Why asthma still kills: The National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry Report*. London: Royal College of Physicians.
- Li, J. T., Pearlman, D. S., Nicklas, R. A., Lowenthal, M., Rosenthal, R. R., Bernstein, L. I., & Spector, S. L. (1998). Algorithm for the diagnosis and management of asthma: a practice parameter update. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 81(5), 415-420.

- Liao, S., Zeki, A. A., & Jarjour, N. (2020). Difficult Asthma: Unmet Needs and Future Directions. In S. Khurana, & F. Holguin, *Difficult to Treat Asthma* (pp. 313-324). Switzerland: Humana Press.
- Littlewood, K.J., Greiner, W., Baum, D., & Zoellner, Y. (2007). Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A Cost-Effectiveness analysis. *BMC Nephrology*, 8(9), <https://doi.org/10.1186/1471-2369-8-9>
- Lloyd, A., Price, D., & Brown, R. (2007). The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*, 16(1), 22-27.
- Loza, M. J., Djukanovic, R., Chung, K. F., Horowitz, D., Keying, M., Branigan, P., Barnathan, E.S., Susulic, V.S., Silkoff, P.E., Sterk, P.J. & Baribaud, F. (2016). Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respiratory Research*, 17(165), 1-21. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0482-9>
- Lötvall, J., Akdis, C. A., Bacharier, L. B., Bjermer, C., Casale, T. B., Custovic, A., Lemanske, R. F., Wardlaw, A. J., Wenzel, S. E. & Greenberger, P. A. (2011). Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(2), 355-360.
- Maddox, D. E. (2016). Adult Asthma. In M. Mahmoudi, *Allergy and Asthma: Practical diagnosis and management* (pp. 223-240). Switzerland: Springer.
- Maiorano, S., Baldacci, S., Bresciani, M., Simoni, M., Lattore, M., Murgia, N., Spinozzi, F., Braschi, M., Antonicelli, L., Brunetto, B., Lacovacci, P., Roazzi, P., Pini, C., Pata, M., Grasta, L. L., Paggiaro, P., Viegi, G., & AVAGE group. (2018). RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy*, 73(3), 683-695.
- Maltby, S., Gibson, P. G., Powell, H., McDonald, V. M., & Burs, B. (2017). Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest*, 151(1), 78-89.
- Marishima, T., Ikai, H., & Imanaka, Y. (2013). Cost-Effectiveness analysis of omalizumab for the treatment of severe asthma in Japan and the value of responder prediction methods based on a multinational trial. *Value in Health Regional*, 2(1), 29-36.
- Martínez-Moragón, E., Climent, M., Chiner, E., Fernández-Aracil, C., Sánchez-Toril, F., & Lluch-Tortajada, I. (2019). Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farmacia Hospitalaria*, 43(3), 101-109.

- Matsumoto, H. (2019). Treatment with Anti-IgE Monoclonal antibody and free IgE. In A. Yokoyama, *Advances in Asthma Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (pp. 145-156). Singapore: Springer.
- McCabe, C., Claxton, K., & Culyer, A. J. (2008). The NICE cost-effectiveness threshold: What it is and what that means. *Pharmacoeconomics*, 26(9), 733-744.
- Mitchell, P. D., El-Gammal, A. I., & O'Byrne, P. M. (2004). Anti-IgE and biologic approaches for the treatment of asthma. In C. P. Page, & P. J. Barnes, *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD* (pp. 131-152). Switzerland: Springer.
- Moffatt, M. F., Kabesch, M., Linag, L., Liang, L., Dixon, A.L., Strachan, D., Heath, S., Depner, M., von Berg, A., Bufe, A., Retschel, E., Heinzmann, A., Simma, B., Frischer, T., Wills-Owen, S.A., Illig, T., Vogelberg, C., Weiland, S.K., von Mutius, E., Abecasis, G.R., Farral, M., Gur, I.G., Lathrop, G.M., & Cookson W.O.C. (2007). Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *NATURE*, 448(7152), 470-474.
- Moffatt, M. F., Phill, D., Gut, I. G., Demenais, F., & Strachan, D. P., Bouzigon, E., Heath, S., von Mutius, E., Farral, M., Lathrop, M., Cookson W.O.C.M & GABRIEL Consortium. (2010). A Large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *The New England Journal of Medicine*, 363(13), 1211-1221.
- Moore, C. W., Deborah, A. M., Sally, E. W., Teague, W. G., Li, H., & Xingman, L. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*, 181(4), 315-323.
- Muennig, P., & Bounthavong, M. (2016). *Cost-Effectiveness analysis in health: A practical approach*. San Francisco: Jossey-Bass.
- Mungan, D., Mahboud, B., Albader, M., Tarraf, H., Doble, A., Lahlou, A., El Hasnaoui, A. (2018). Burden of disease associated with asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: Results of the SNAPSHOT program. *Resir Med*, 139, 55-64.
- Musgrove, P. (Ed.). (2003). *Health Economics in Development*. Washington: The World Bank Publications.
- Nanda, A., & Wasan, A. N. (2019). Treatment of asthma in older adults with significant medical comorbidities. In T. E. Ebstein, & S. M. Nyenhuis, *Treatment of asthma in older adults a comprehensive, evidence-based guide* (pp. 71-78). Cham: Springer.

- Narendra, D. K., Cheema, A., & Hanania, N. A. (2019). Novel and alternative therapies for asthma in older adults. In T. E. Epstein, & S. M. Nyenhuis, *Treatment of asthma in older adults: A comprehensive, evidence-based guide* (pp. 135-154). Switzerland: Springer.
- National Asthma Education and Prevention Program. (2007). Expert panel report 3 (epr-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma summary report 2007. *J Allergy Clinical Immunol.*, 120, 94-138.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2020, September 6). Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes>
- Nathan, R.A., Sorkness, C. A., Kosinski, M., Schatz, M., Li, J. T., Marcus, P., Murray, J. J., & Pendergraft, T. B. (2004). Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1). 59-65.
- Nazik, H., Mülâyim, M. K., & Öztürk, P. (2019). Omalizumab usage in chronic urticaria and atopic dermatitis: data from South-East province of Turkey. *Adv Dermatol Allergol*, 36(6), 734-738.
- Nordon, C., Grimaldi-Bensouda, L., Pribil, C., Nachbaur, G., Amzal, B., Thabut, G., & COBRA Study Group. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respiratory Medicine*, 144, 42-49.
- Nooten, F., Stern, S., Braunstahl, G., Thompson, C., Groot, M., & Brown, R.E. (2013). Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*, 16(3), 342-348.
- Novelli, F., Latorre, M., Vergura, L., Caiaffa, M. F., Camiciottoli, G., Guarnieri, G., & Xolair Italian Study Group. (2015). Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: A cross-sectional observational study in Italy. *Pulm Pharmacol Ther*, 31, 123-129.
- Nunes, C., Pereira, A. M., & Morais-Almeida, M. (2017). Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*, 6, 2-11.
- Nurmagambetov, T., Kuwahara, R., & Garbe, P. (2018). The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008–2013. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(3), 348-356.
- Office of Technology Assessment. (1980). The implications of cost effectiveness of medical technology. Retrieved January 13, 2021, from <https://catalog.hathitrust.org/Record/000771079>
- Office of Technology Assessment Congressional Board. (1975). *Annual Report to the Congress by the Office of Technology Assessment*. Washington. Retrieved November 3, 2020, from <https://ota.fas.org/reports/7500.pdf>

- Oluwole, O., Arinola, G. O., Huo, D., & Olopade, C. O. (2017). Household biomass fuel use, asthma symptoms severity, and asthma underdiagnosis in rural schoolchildren in Nigeria: A cross-sectional observational study. *BMC Pulmonary Medicine*, 17(1), 17-23.
- Olsen, J.A., & Smith, R. D. (2001). Theory versus practice: A review of willingness-to-pay in health and health care. *Health Economics*, 10(1), 39-52.
- Öksüz, E., & Malhan, S. (2005). *Sağlığa bağlı yaşam kalitesi kalitemetri*. Ankara: Başkent Üniversitesi.
- Özgen Alpaydın, A., Yorgancıoğlu, A., Yılmaz, Ö., Bora, M., Göktalay, T., Çelik, P., & Yüksel, H. (2011). Validity and reliability of "asthma quality of life questionnaire" in a sample of turkish adult asthmatic patients. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 59(4), 321-327.
- Özsarı, H. (2020, October 5). Sağlık Ekonomisi. İstanbul. Retrieved from [http://auzefkitap.istanbul.edu.tr/kitap/saglikkurumlariisletmeciligi\\_ao/saglikekonomisi.pdf](http://auzefkitap.istanbul.edu.tr/kitap/saglikkurumlariisletmeciligi_ao/saglikekonomisi.pdf)
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, E. S., & Reddel, K. H. (2018). Asthma. *Lancet*, 391(10122), 783-800.
- Pelaia, G., Vatrella, A., & Maselli, R. (2017). *Asthma: Targeted biological therapies*. Switzerland: Springer International Publishing.
- Perisson, C., Destruys, L., Grenet, D., Bassinet, L., Derelle, J., Sermet-Gaudelus, I., & Corvol, H. (2017). Omalizumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in young patients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, 133, 12-15.
- Peters, U., Dixon, A., Forno, E. (2018). Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 141(4), 1169-1179.
- Portelli, M. A., Hodge, E., & Sayers, I. (2014). Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(1), 21-31.
- Price, D. (2008). The use of omalizumab in asthma. *Primary Care Respiratory Journal*, 17(2), 62-72.
- Rank, M. A., Liesinger, J. T., Ziegenfuss, J. Y., Branda, M. E., Lim, K. G., Yawn, B. P., & Shah, N. D. (2012). Asthma expenditures in the United States comparing 2004 to 2006 and 1996 to 1998. *Am J Manag Care*, 18(9), 499-504.
- Rascati, K. L. (2014). *Essentials of Pharmacoeconomics*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer.



- Reddel, H. K., Taylor, R. D., Bateman, E. D., Boulet, L.-P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., Jongste, J. C., Kerstjens, A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., Stoloff, S. W., Sullivan, S. D., Szeffler, S. J., Thomas, M. D., & Wenzel, S. E. (2009). An official american thoracic society/european respiratory society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, *180*(1), 59-99.
- Reddel, H., Ware, S., Marks, G., Salome, C., Jenkins, C., & Woolcock, A. (1999). Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*, *353*(9150), 364-369.
- Robinson, R. (1993). Costs and cost-minimisation analysis. *BMJ*, *307*(6906), 726-728.
- Royal Collage of Physicians. (2014, May). *Why asthma still kills: The national review of asthma deaths (NRAD)*. Retrieved December 2, 2020, from <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
- Rubin, A. S., Souza-Machado, A., Souza-Machado, A., Andradre-Lima, M., Ferreira, F., Honda, A., & Matozo, T. M. (2012). Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a brazilian study (QUALITX). *Journal Asthma*, *49*(3), 288-293.
- Sabik, L. M., Lie, & R. K. (2008). Priority setting in health care: Lessons from the experiences of eight countries. *International Journal for Equity in Health*, *7*(4), 1-13.
- Saji, J., Yamamoto, T., Arai, M., Mineshita, M., & Miyazawa, T. (2017). Efficacy of long-term omalizumab therapy in patients with severe asthma. *Respiratory Investigation*, *55*, 114-120.
- Sakamoto, T., & Hizawa, N. (2019). Genetics in Asthma. In A. Yokoyama (Ed.), *Advances in Asthma Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (p. 4). Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- Santerre, R. E., & Neun, S. P. (2010). *Health economics: Theory, insights and industry studies*. USA: South Western Cengage Learning.
- Serra-Batlles, J., Plaza, V., Morejon, E., Comella, A., & Bruges, J. (1998). Costs of asthma according to the degree of severity. *European Respiratory Journal*, *12*, 1322-1326.
- Shaw, D. E., Sousa, A. R., Fowler, S. J., & Fleming, L. J. (2015). Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *European Respiratory Journal*, *46*, 1308-13021.

- Shore, S. A., Schwartzman, I. N., Mellema, M. S., Flynt, L., Imrich, A., & Johnston, R. A. (2005). Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(1), 103-109.
- Sigmund, H., Kristensen, F. B., & Bonnevie, B. (2008). HTA – Clarifications and planning. In F. B. Kristensen, & H. Sigmund (Eds.), *Health Technology Assessment Handbook* (pp. 14-31). Copenhagen, Denmark: National Board of Health.
- Silkoff, P. E., Strambu, I., Laviolette, M., & Singh, D., (2015). Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respiratory Research*, 16(142), 2-15.
- Siroux, V., Boudier, A., Anto, J. M., Cazzoletti, L., Accordini, S., Alonso, J., & Pin, I. (2008). Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: Results of the ECRHS II study. *Allergy*, 63(5), 547-554.
- Spencer, A., Tomeny, E., Mujica-Mota, R. E., Robinson, A., Covey, J., & Pinto-Prades, J. L. (2019). Do time trade-off values fully capture attitudes that are relevant to health-related choices? *The European Journal of Health Economics*, 20(4), 559-568.
- Sposato, B., Scalese, M., Latorre, M., Novelli, F., Scichilone, N., & Milanese, M., on behalf of the Xolair Italian Study Group. (2017). Can the response to Omalizumab be influenced by treatment duration? A real-life study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 44, 38-45.
- Stokes, J. R., & Casale, T. B. (2016). Anti-immunoglobulin E (IgE) therapy. In *Allergy and Asthma Practical Diagnosis and Management* (pp. 623-638). Switzerland: Springer.
- Sullivan, P. W., Li, Q., Bilir, P. S., Dang, J., Kavati, A., Yang, M., Rajput, Y. (2020). Cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of moderate-to-severe uncontrolled allergic asthma in the United States. *Current Medical Research and Opinion*, 36(1), 23-32.
- Şahin, B. & Tatar, M. (2006). Factors affecting use of resources for asthma patients. *Journal of Medicine Systems*, 30(5), 395-403.
- Şekerel, B. E., Gemicioğlu, B., & Soriano, J. B. (2006). Asthma Insights and reality in Turkey (AIRET) Study. *Respiratory Medicine of Journal*, 100(10), 1850-1854.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2014). *Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı (2014-2017)*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Tajiri, T., Matsumoto, H., Gon, Y., Ito, R., Hashimoto, S., Izuhara, K., & Mishima, M. (2016). Utility of serum periostin and free IgE levels in

- evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy*, 71(10), 1472-1479.
- Tajiri, T., Matsumoto, H., Hiraumi, H., Ikeda, H., Morita, K., Izuhara, K., & Mishima, M. (2013). Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma*, 110, 387-388.
- Takagi, K., Machida, K., & Inoue, H. (2019). Cellular mechanisms of allergic airway inflammation. in A. Yokoyama (Ed.), *Advances in Asthma: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (p. 27). Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- Tanno, L. K., & Martin, B. (2020). Biologic agents for the treatment of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*, 40(4), 625-633.
- Tarraf, H., Aydın, Ö., Albader, M., Mahboub, B., Doble, A., Lahlou, A., & El Hasnaoui, A. (2018). Prevalence of asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program. *BMC Pulmonary Medicine*, 18, 68-81.
- Tatar, M., & Wertheimer, A. I. (2010). *Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi*. Ankara: MN Medical & Nobel.
- Tekin, M., Uzuner, S., Önal, H., & Şiraneci, R. (2016). *Atopik Hastalık Tanısıyla Takipli Hastalarda İmmünglobülin A Eksikliği İnsidansı*, 2(1), 176-186.
- Tiro, J.J. L., Contreras, E. A., del Pazo, M. E. R., Vera, J. G., & Linnemann, D. L. (2013). Real Life Study of Three Years Omalizumab in Patients with Difficult-To-Control Asthma. *Allergologia et Immunopathologia*, 43(2), 120-126.
- Thomson, N. C., & Chaudhuri, R. (2012). Omalizumab: Clinical use for the management of asthma. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 6(1), 27-40.
- To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet, L.-P. (2012). Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 12, 204-213.
- Toskala, E., & Kennedy, D. W. (2015). Asthma Risk Factors. *Int Forum Allergy*, 5, 11-16.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2020). *TÜİK istatistik veri portalı*, Retrieved September 8, 2020, from [data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=2](http://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=2)
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2016). Retrieved January 19, 2020, from <http://www.tuik.gov.tr/PreTabloArama.do>

- Türkiye İstatistik Kurumu. (2018). *Ölüm nedeni istatistikleri, 2018*. Retrieved January 17, 2020, from <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Saglik-ve-Sosyal-Koruma-101>
- Türk Toraks Derneği. (2016). *Astım tanı ve tedavi rehberi, 2016 Güncellemesi*. Retrieved January 12, 2019, from <https://toraks.org.tr/site/community/library/2212>
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2017, December 12). *Solunum yolu hastalıklarında kullanılan inhaler tedavilerin maliyetlerinin değerlendirilmesi: 1998-2015 Dönemi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK.
- Türktaş, H., Bavbek, S., & Malhan, S. (2014). The direct cost of asthma in Turkey. *Value in Health, 17*, A593.
- Türktaş, H., Mungan, D., Uysal, M.A., Oğuzülgen, K., & The Turkish Asthma Control Survey (TACS) Study Group (2010). Determinants of Asthma Control in Tertiary Level in Turkey: A Cross-Sectional Multicenter Survey. *Journal of Asthma, 47*, 557-562.
- Türktaş, H., Bavbek, S., Şekerel, B., Öksüz, E., & Malhan, S. (2018). Economic burden of adult asthma in Turkey: a cost of illness study from payer perspective. *Journal of Respiratory Medicine, 2*(1), 1-6.
- Türktaş, H., Bavbek, S., & Malhan, S. (2014). The direct cost of asthma in Turkey. *Value in Health, 17*, A593.
- Vellopoulou, K., Bakakos, P., Loukides, S., Maniadakis, N., & Kourlaba, G. (2019). The economic burden of asthma in greece: A cross-sectional study. *Applied Health Economics and Health Policy, 17*(5), 629-640.
- Vemer, P., Corro Ramos, I., van Voorn, G. A., Al, M. J., & Feenstra, T. L. (2016). AdViSHE: A validation-assessment tool of health-economic models for decision makers and model users. *PharmacoEconomics, 34*, 349-361.
- Vennera, M.C., Valero, A., Uria, E., Forne, C., & Picado, C. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig, 36*, 567-578.
- Von Bülow, A., Kriegbaum, M., Backer, V., & Porsbjerg, C. (2014). The Prevalence of Severe Asthma and Low Asthma Control Among Danish Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract, 2*(6), 759-767.
- Watson, L., Turk, F., James, P., & Holgate, S. T. (2017). Factors associated with mortality after an asthma admission: A National United Kingdom Database Analysis. *Respiratory Medicine, 101*, 1659-1664.

- Weiss, K. B., Gergen, P. J., & Hodgson, T. (1992). An Economic Evaluation of Asthma in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 326(13), 862-866.
- Wenzel, S. E. (2013). Complex Phenotypes in Asthma: Current Definitions. *Pulm Pharmacol Ther*, 26(6), 710-715.
- Wertheimer, A., & Pradelli, L. (2012). Modeling Frameworks. In L. Pradelli, A. Wertheimer, *Pharmacoeconomics: Principles and Practice* (pp. 39-58). Torino: Seed.
- Willson, J., Bateman, E.D., Pavord, I., Lloyd, A., Krivasi, T., & Esser, D. (2014). Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting b-Agonists. *Appl Health Econ Health Policy*. 12(4), 447-449.
- Whitehead, S. J., & Ali, S. (2010). Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities. *British Medical Bulletin*, 96, 5-21.
- Wonderling, D., Gruen, R., & Black, N. (2005). *Introduction to health economics*. Berkshire, England: Open University Press, McGraw-Hill Education.
- Wong, R., Wong, M., Robinson, P. D., & Fitzgerald, D. A. (2013). Omalizumab in the management of steroid dependent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) complicating Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, 14, 22-24.
- World Health Organization. (2015). *2015 Global survey on health technology assessment by national authorities. Main findings*. WHO Department of Essential Medicines and Health Products (EMP). Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Retrieved November 3, 2020, from [https://www.who.int/health-technology-assessment/MD\\_HTA\\_oct2015\\_final\\_web2.pdf](https://www.who.int/health-technology-assessment/MD_HTA_oct2015_final_web2.pdf)
- Wu, A. C., Paltiel, D., Kuntz, K.M., Weiss, S.T., & Fuhlbrigge, A.L. (2007). Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: Results from the Asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol*, 120(5), 1146–1152.
- Zafari, Z., Sadatsafavi, M., Chen, W., & FitzGerald, M. (2018). The projected economic and health burden of sub-optimal asthma control in Canada. *Respiratory Medicine*, 138, 7-12.
- Zein, J. G., & Erzurum, S. C. (2015). Asthma is different in women. *Curr Allergy Asthma Rep*, 15, 28-44.
- Zorginstituut Nederland. (2016, 16 June). Guideline for Economic Evaluations in Healthcare. Retrieved May 12, 2020, from <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcar>.

## EKLER

## EK 1. ORJİNALLİK RAPORU

 <p><b>HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ</b> <b>SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ</b> <b>DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU</b></p>
<p><b>HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ</b> <b>SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ</b> <b>SAĞLIK YÖNETİMİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA</b></p> <p style="text-align: right;">Tarih: 07/01/2022</p> <p>Tez Başlığı : <i>Ankara İlinde Dört Farklı Hastanede Astımlı Erişkin Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi İle Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi</i></p> <p>Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 257 sayfalık kısmına ilişkin, 07/01/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda işaretlenmiş filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 4'tür.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- <input checked="" type="checkbox"/> Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç</li> <li>2- <input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç</li> <li>3- <input type="checkbox"/> Alıntılar hariç</li> <li>4- <input checked="" type="checkbox"/> Alıntılar dâhil</li> <li>5- <input type="checkbox"/> 5 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç</li> </ol> <p>Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <p><b>Adı Soyadı:</b> Deniz TUGAY YANGI</p> <p><b>Öğrenci No:</b> _____</p> <p><b>Anabilim Dalı:</b> Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı</p> <p><b>Programı:</b> Sağlık Yönetimi</p> <p><b>Statüsü:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/> Bütünleşik Dr.</p>
<p><b>DANIŞMAN ONAYI</b></p> <p>UYGUNDUR.</p> <p>_____ Prof. Dr. Mehmet TOP</p>



**HACETTEPE UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF SOCIAL SCIENCES  
Ph.D. DISSERTATION ORIGINALITY REPORT**

**HACETTEPE UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF SOCIAL SCIENCES  
HEALTH MANAGEMENT DEPARTMENT**

Date: 07/01/2022

Thesis Title : Evaluation of Cost Effectiveness of Standard Combined Therapy and Supplemental Combined Treatment use of Omalizumab in Asthmatic Patients Adults in Four Different Hospitals in Ankara

According to the originality report obtained by myself/my thesis advisor by using the Turnitin plagiarism detection software and by applying the filtering options checked below on 07/01/2022 for the total of 257 pages including the a) Title Page, b) Introduction, c) Main Chapters, and d) Conclusion sections of my thesis entitled as above, the similarity index of my thesis is 4 %.

Filtering options applied:

1.  Approval and Declaration sections excluded
2.  Bibliography/Works Cited excluded
3.  Quotes excluded
4.  Quotes included
5.  Match size up to 5 words excluded

I declare that I have carefully read Hacettepe University Graduate School of Social Sciences Guidelines for Obtaining and Using Thesis Originality Reports; that according to the maximum similarity index values specified in the Guidelines, my thesis does not include any form of plagiarism; that in any future detection of possible infringement of the regulations I accept all legal responsibility; and that all the information I have provided is correct to the best of my knowledge.

I respectfully submit this for approval.

**Name Surname:** Deniz TUGAY YANGI  
**Student No:** \_\_\_\_\_  
**Department:** Health Management Department  
**Program:** Health Management  
**Status:**  Ph.D.  Combined MA/ Ph.D.

**ADVISOR APPROVAL**

APPROVED

Prof. Dr. Mehmet TOP '

## EK 2. ETİK KURUL İZİNİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU								
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON	0312 202 69 58						
	FAKS	0312 202 46 73						
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankara İlinde Dört Farklı Hastanede Astımlı Erişkin Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Kıvılcım OĞUZÜLGEN						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Göğüs Hastalıkları AD. / G.Ü.T.F.						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)							
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları- Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Doktora tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.11.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	22.11.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>						
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>						
	DİĞER	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 582		Toplantı tarihi: 27.11.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>



Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD, Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğr. ve Araşt. Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyostatistik AD.	H.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

\* Araştırma ile İlişki

### EK 3. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI HASTANELERİN BAŞHEKİMLİKLERİNE AİT İZİN YAZILARI

#### İLGİLİ BAŞHEKİMLİĞİN BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

#### GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr. İ. Kıvılcım ÖĞUZÜLGEN'nin sorumlu araştırmacısı olduğu "Ankara İlinde Dört Farklı Hastanede Astımlı Erişkin Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:
Tarih: 13.11.2017



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ BAŞHEKİMLİĞİN  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Dr. Gül Karakaya'nın yardımcı araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:	319
Tarih:	09.11.2017



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ BAŞHEKİMLİĞİN  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Dr. Ebru Çelebioğlu'nun yardımcı araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:	319
Tarih:	09.11.2017



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ BAŞHEKİMLİĞİN  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Dr. A. Fuat Kalyoncu'nun yardımcı araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:	319
Tarih:	09.11.2017



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ BAŞHEKİMLİĞİN  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr Sevim Bavbek ve Doç Dr Ömür Aydın'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:
Tarih: 09.11.2017

İlgili Anabilim Dalı Başkanının Bilgilendirildiğine Dair Belge

Rev. Tarihi / No-İç:	Sayfa
09.05.2013/01	1/2

**T.C.**  
**ANKARA VALİLİĞİ**  
**İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi**  
**Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURUL KARARI**

KARAR NO: 572  
KARAR TARİHİ:07/11/2017

“Ankara İlinde dört farklı hastanede astımlı erişkin hastaların tedavisinde standart kombine tedavi ile kombine tedaviye ek omalizumab kullanımının maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi” çalışmasının Doç. Dr. Ferda ÖNER ERKEKOL tarafından hastanemizde yapılabilmesine (retrospektif ve etik kurul onayından sonra başlanacak) karar verilmiştir.

## EK 4. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI HASTANELERİN ANABİLİM DALLARINA AİT İZİN YAZLARI



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

### İLGİLİ ANABİLİM DALI BAŞKANLARININ BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr. İ. Kıvılcım ÖĞUZÜLGEN'nin sorumlu araştırmacısı olduğu "Ankara İlinde Dört Farklı Hastanede Astımlı Erişkin Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:
Tarih: 13.11.2017





T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ ANABİLİM DALI BAŞKANLARININ  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Dr. Gül Karakaya'nın yardımcı araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:	320
Tarih:	09.11.2017



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**İLGİLİ ANABİLİM DALI BAŞKANLARININ  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA**

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Dr. A. Fuat Kalyoncu'nun yardımcı araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:	320
Tarih:	09.11.2017

İlgili Anabilim Dalı Başkanının Bilgilendirildiğine Dair Belge	Rev. Tarihi / No.Su:	Sayı/Ş.
	09.05.2013/01	1/1



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ ANABİLİM DALI BAŞKANLARININ  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Dr. Ebru Çelebioğlu'nun yardımcı araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:	320
Tarih:	09.11.2017



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**İLGİLİ ANABİLİM DALI BAŞKANLARININ  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA**

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr Sevim Baybek ve Doç Dr Ömür Aydın'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

Sayı:
Tarih: 09.11.2017

İlgili Anabilim Dalı Başkanının Bilgilendirildiğine Dair Belge	Rev. Tarihi / No.su: 09.05.2013/01	Sayfa 1/1
--	---------------------------------------	--------------



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İLGİLİ ANABİLİM DALI BAŞKANLARININ  
BİLGİLENDİRİLDİĞİNE DAİR BELGE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Allerji ve İmmünoloji Kliniğimiz öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ferda Öner Erkekol'un sorumlu araştırmacısı olduğu "Astım Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Standart Kombine Tedavi ile Kombine Tedaviye Ek Omalizumab Grubu İlaç Kullanımının Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi hakkında bilgilendirildim.

Bilgilerinize arz ederim.

## EK 5. OLGU RAPOR FORMU

Anket Tarihi:

### OLGU RAPOR FORMU

Hasta Ad Soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy /kg: ..... cm / ..... kg

Eğitim düzeyi:

Meslek:

Evli/Bekar:

Astım tanı yaşı:

Hastalık süresi:

Sigara öyküsü (aktif içici, bırakmış, içmemiş, pasif maruziyet, paket/yıl):

#### Solunum Testi Sonucu Fotoğrafi:

Tanı kriteri (Öyküye ek olarak) PEF değişkenliği/ erken reversibilite/ geç reversibilite/ BHR:

Biomass maruziyeti ve süresi:

Ailede astım öyküsü (birinci derece akrabalar):

Atopi varlığı (deri prick testi ile saptanan) (yapıldıysa serum spesifik IgE):

Astımla ilişkili komorbiditeler ve tedaviler:

GÖRH  Rinit  Sinüzit  Nazal polip  İlaç alerjisi

Besin alerjisi  OSAS

FEV1'de bronkodilatöre yanıt değerleri belirtiniz: % ..... ml

Total IgE düzeyi (yapılmış ise, IU/L ya da mg/dl):

Kan eozinofili (yüzde/sayı):

Astımla ilişkili komorbiditeler için kullandığı ilaçlar:

Diğer sistemik komorbiditeler ve bunlar için kullandığı ilaçlar:

Xolair öncesi yatış acil başvuru poliklinik rutin düzenli, inhale cihaz ventolin prednol kullanımı

## EK 6. EQ-5D-5L ÖLÇEĞİ KULLANIM İZİN ONAYI

[Reply](#) [Reply All](#) [Forward](#)

Dear Deniz,

Thank you for your reply.

I'd like to inform you that the crosswalk is a standardized tool, which allows one to analyze 5L data when a 3L value set is already available. I believe a 3L value set for Turkey doesn't exist.

In the past, there 

Kind regards,

**Gerben Bakker**  
User Support Off  
EuroQol Research



Marten Meeswe



EQ-5D Download Portal
UMCG | 38697

**Dear Customer,**

This is your download portal. Here you can download the EQ-5D versions you requested, together with the translation certificates. This portal will be accessible until 24-11-2023, after which it be closed.

Please note that the EQ-5D versions listed in this portal are always the latest, current versions.

Requested Version(s) Download All

Version Name	Version No.	Download
Turkey (Turkish) EQ-5D-5L Paper Telephone	1.1	<a href="#">Download</a>

Translation Certificate 1 Download All

Name	Download
	<a href="#">Download</a>

## EK 7. EQ-5D-5L ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE VERSİYONU

### EQ-5D FORMUNA GİRİŞ

Sağlığınız hakkında ne düşündüğünüzü bilmek istiyoruz. Size BUGÜNKÜ sağlığınıza yönelik kısa ve kolay bazı sorular soracağım. Daha sonra sizden bir ölçüm cetveli üzerinde sağlığınızı derecelendirmenizi isteyeceğim. Ankette yerleri geldikçe ne yapılacağını açıklayacağım, fakat siz de söylediklerimi yeterince anlamıyorsanız veya yeterince açık bulmuyorsanız sözümü kesip sormaya çekinmeyin. Vereceğiniz cevapların doğru veya yanlış olmaları söz konusu değildir. Bu ankette sadece sizin kişisel görüşlerinizi bilmek istiyoruz.

### EQ-5D TANIMLAMA SİSTEMİ: GİRİŞ

İlk önce, bazı sorular okuyacağım. Her soru beş cevap seçeneğine sahiptir. Hangi cevabın BUGÜNKÜ sağlığınızı en iyi tanımladığını lütfen bana belirtin. Hiçbir soru grubunda birden fazla cevap seçmemelisiniz.

### EQ-5D TANIMLAMA SİSTEMİ

#### HAREKET EDEBİLME

İlk önce size hareket edebilme hakkında sormak istiyorum. Şunlardan hangisini söylersiniz?

1. Yürüyerek dolaşırken bir sorun yaşamazsınız.
2. Yürüyerek dolaşırken hafif sorunlar yaşarsınız.
3. Yürüyerek dolaşırken orta derecede sorunlar yaşarsınız.
4. Yürüyerek dolaşırken şiddetli sorunlar yaşarsınız.
5. Yürüyerek dolaşabilecek durumda değilsiniz.

#### KENDİ KENDİNE BAKABİLME

Şimdi size kişisel bakımınıza dair sormak istiyorum. Şunlardan hangisini söylersiniz?

1. Kendi kendinize yıkanırken veya giyinirken bir sorun yaşamazsınız.
2. Kendi kendinize yıkanırken veya giyinirken hafif sorunlar yaşarsınız.
3. Kendi kendinize yıkanırken veya giyinirken orta derecede sorunlar yaşarsınız.
4. Kendi kendinize yıkanırken veya giyinirken şiddetli sorunlar yaşarsınız.
5. Kendi kendinize yıkanabilecek veya giyinebilecek durumda değilsiniz.



**OLAĞAN İŞLER**

Şimdi size olağan işlerle ilgili sormak istiyorum, örneğin; iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri. Şunlardan hangisini söylersiniz?

1. Olağan işlerinizi yaparken herhangi bir sorun yaşamazsınız.
2. Olağan işlerinizi yaparken hafif sorunlar yaşarsınız.
3. Olağan işlerinizi yaparken orta derecede sorunlar yaşarsınız.
4. Olağan işlerinizi yaparken şiddetli sorunlar yaşarsınız.
5. Olağan işlerinizi yapabilecek durumda değilsiniz.

**AĞRI / RAHATSIZLIK**

Şimdi size ağrı veya rahatsızlıkla ilgili sormak istiyorum. Şunlardan hangisini söylersiniz?

1. Ağrı veya rahatsızlığınız yok.
2. Hafif derecede ağrı veya rahatsızlığınız var.
3. Orta derecede ağrı veya rahatsızlığınız var.
4. Şiddetli derecede ağrı veya rahatsızlığınız var.
5. Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlığınız var.

**ENDİŞE / MORAL BOZUKLUĞU**

Son olarak size endişe veya moral bozukluğu ile ilgili sormak istiyorum. Şunlardan hangisini söylersiniz?

1. Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilsiniz.
2. Hafif derecede endişelisiniz veya moraliniz bozuk.
3. Orta derecede endişelisiniz veya moraliniz bozuk.
4. Şiddetli derecede endişelisiniz veya moraliniz bozuk.
5. Aşırı derecede endişelisiniz veya moraliniz çok bozuk.

/



**EQ VAS: GİRİŞ**

*(Görüşmeciye not: Eğer mümkünse, telefon görüşmesinden önce, cevap verene görsel olarak yardımcı olacak bir araç (yani EQ VAS) gönderilmesi, soruyu cevaplarken onun önünde olması açısından faydalı olabilir)*

**Şimdi, sağlığınızın BUGÜN ne kadar iyi veya kötü olduğunu söylemenizi istiyorum.**

**Zihninizde termometreye benzer bir ölçek canlandırmanızı rica ediyorum. Bunu yapabilir misiniz? Hayal edebileceğiniz en iyi sağlık ölçeğin en üstünde 100 (yüz) ile işaretli, hayal edebileceğiniz en kötü sağlık ise en altta 0 (sıfır) ile işaretli.**

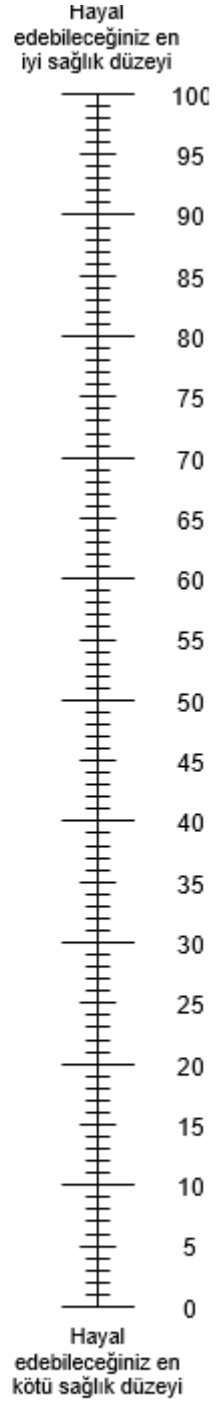
**EQ VAS: GÖREV**

**Şimdi sizden, bugünkü sağlığınızı bu ölçek üzerinde hangi noktaya koyacağınızı bana söylemenizi rica ediyorum.**

*(Görüşmeciye not: ölçeğin, cevap verenin 'bugünkü sağlığını' gösteren noktasını işaretleyin. Şimdi de lütfen ölçekte işaretlediğiniz sayıyı aşağıdaki kutuya yazın)*

CEVAP VERENİN BUGÜNKÜ SAĞLIĞI


**Sorularımızı cevaplandırmak için vakit ayırdığınız için teşekkür ederim.**



## EK 8. ALMANYA YAŞAM KALİTESİ AĞIRLIKLARI

		To calculate EQ-5D-5L index values, complete the following four steps							
		1. How many observations do you have? (type in the box)							
		2. For which value set would you like to calculate EQ-5D-5L index values? (pick from drop down menu)							
		3. Copy and paste your EQ-5D-5L dimension scores to the cells below the dimension headers							
		4. Press 'Calculate Values' (the EQ-5D-5L index values will appear in the column to the right)							
		Available Value Sets							
		Denmark							
		France							
		Germany							
		Japan							
		Netherlands							
		Spain							
		United Kingdom							
		United States							
		Zimbabwe							
PATIENT NO	Usual Activities	Pain/Discomfort	Depression	Anxiety/Problems	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L
	Mobility	Self-Care	Usual Activities	Pain/Discomfort	Depression	Anxiety/Problems	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L
1	3	2	3	1	2	32312	0,828		
2	2	3	3	2	3	23323	0,741		
3	2	2	3	1	1	22311	0,845		
4	2	1	2	2	3	21223	0,828		
5	2	1	2	2	3	21223	0,828		
6	1	1	1	1	4	11114	0,809		
7	1	1	2	2	2	11222	0,909		
8	4	1	4	4	2	41442	0,488		
9	2	3	2	1	4	23214	0,640		
10	2	2	3	3	3	22333	0,733		
11	2	1	4	1	1	21411	0,812		
12	2	3	3	3	1	23331	0,719		
13	2	1	1	1	1	21111	0,918		
14	1	1	1	1	1	11111	1,000		
15	1	1	1	1	4	11114	0,809		
16	2	1	2	1	2	21212	0,918		
17	2	1	2	2	1	21221	0,828		
18	3	2	4	2	4	32424	0,493		
19	1	1	1	1	1	11111	1,000		
20	2	1	2	1	3	21213	0,918		
21	3	1	3	1	1	31311	0,900		
22	3	1	3	3	4	31334	0,598		
23	1	1	1	1	3	11113	0,999		
24	3	3	4	4	1	33441	0,427		
25	2	2	2	2	1	22221	0,755		
26	2	1	3	2	1	21321	0,828		
27	3	1	3	1	1	31311	0,900		
28	2	1	2	2	3	21223	0,828		
29	3	3	4	3	4	33434	0,457		
30	1	1	3	1	1	11311	0,999		
31	5	4	5	4	5	54545	-0,017		
32	1	2	3	4	4	12344	0,477		
33	2	1	2	2	1	21221	0,828		
34	1	1	1	1	1	11111	1,000		
35	2	1	3	1	2	21312	0,918		
36	2	1	2	2	1	21221	0,828		
37	1	1	1	1	1	11111	1,000		
38	3	2	3	1	3	32313	0,828		
39	1	1	1	1	1	11111	1,000		
40	2	2	3	3	4	22334	0,543		
41	1	1	1	1	1	11111	1,000		
42	1	1	1	1	1	11111	1,000		
43	3	2	4	3	3	32433	0,610		
44	3	3	4	3	5	33435	0,313		
45	2	2	2	1	1	22211	0,845		
46	1	1	1	1	1	11111	1,000		
47	1	1	1	1	1	11111	1,000		
48	3	1	3	1	4	31314	0,710		
49	2	1	2	1	1	21211	0,918		
50	2	1	2	1	1	21211	0,918		
51	1	1	1	1	1	11111	1,000		
52	1	1	2	1	1	11211	0,999		
53	1	1	1	1	1	11111	1,000		
54	1	1	1	1	1	11111	1,000		
55	1	1	3	1	2	11312	0,999		
56	1	1	1	1	1	11111	1,000		
57	3	3	4	2	2	33422	0,617		
58	4	4	5	4	4	44544	0,227		
59	4	4	5	3	5	44535	0,275		
60	3	1	3	2	3	31323	0,810		
61	4	4	5	4	5	44545	0,194		
62	2	2	3	1	1	22311	0,845		
63	1	1	2	1	3	11213	0,999		
64	1	1	2	1	2	11212	0,999		
65	3	2	3	2	2	32322	0,738		
66	2	1	2	2	2	21222	0,828		
67	1	1	1	1	1	11111	1,000		
68	2	2	3	2	1	22321	0,755		
69	2	2	3	2	3	22323	0,755		
70	4	4	4	3	4	44434	0,386		
71	2	2	4	2	4	22424	0,511		
72	1	1	2	2	2	11222	0,909		
73	2	1	2	2	3	21223	0,828		
74	1	1	1	2	2	11122	0,909		
75	3	3	4	1	3	33413	0,707		
76	1	1	1	2	2	11122	0,909		
77	3	2	3	3	3	32333	0,716		
78	4	4	4	4	4	44444	0,274		
79	3	2	4	4	4	32444	0,346		
80	1	1	2	1	1	11211	0,999		

## EK 9. AQLQ ÖLÇEĞİ KULLANIM İZİN ONAYI

Re: AQLQ Package ordering 



 İngilizce > Türkçe  İletiyi çevir

[İngilizce için](#)

Dear Ms Tugayyangi,

Thank you for your email requesting the AQLQ. We are happy to provide the Turkish translation for Turkey or Dutch translation for the Netherlands and I will send the package by airmail and free of charge for non-commercial use to you at the following address:

Before I prepare can you please confirm this is the correct postal address?

Please note that all Professor Juniper's questionnaires are covered by strict copyright law so no attempts at any translation, amendments or modifications are allowed, nor uploading onto any electronic device. Thank you for your understanding.

I look forward to hearing from you.

With best wishes

## EK 10. AQLQ ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE VERSİYONU

---

---

# STANDARDİZE FAALİYETLER İÇEREN ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (AQLQ(S))

---

---

HASTANIN KENDİ KENDİNE UYGULAYACAĞI  
(SELF-ADMINISTERED)  
TURKISH VERSION FOR TURKEY

© 2017  
QOL TECHNOLOGIES LTD.



Daha fazla bilgi için:

© Standardize Faaliyetler İçeren Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (AQLQ(S)) telif hakkı ile korunmaktadır ve tüm hakları saklıdır. Bu ölçeğin hiçbir bölümü, QOL Technologies Limited adına Elizabeth Juniper'in açık izni olmadan satılamaz, değiştirilemez veya hiçbir şekilde çoğaltılamaz.

MAY 2017

ASTİM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (S)  
(TURKISH VERSION FOR TURKEY)  
KENDİ KENDİNE UYGULANAN

HASTA NO: \_\_\_\_\_

TARİH: \_\_\_\_\_

Sayfa 1 / 5

Lütfen, **son 2 hafta** içinde **astımınız nedeniyle** yaşadıklarınızı en iyi tanımlayan numarayı yuvarlak içine alarak **bütün** soruları yanıtlayınız.

**ASTİMINİZA BAĞLI OLARAK SON İKİ HAFTA İÇİNDE AŞAĞIDAKİ FAALİYETLERİNİZ NE ÖLÇÜDE KISITLANDI?**

	Bütünüyle kısıtlandı	Çok fazla kısıtlandı	Fazla kısıtlandı	Orta derecede kısıtlandı	Hafif derecede kısıtlandı	Oldukça az kısıtlandı	Hiç kısıtlanmadı
1. ZORLAYICI FAALİYETLER (koşuşturma, jimnastik, merdivenden koşarak çıkma, spor yapma gibi)	1	2	3	4	5	6	7
2. İLİMLİ FAALİYETLER (Yürüme, ev işi, bahçe işi, alışveriş, merdiven tırmanma gibi)	1	2	3	4	5	6	7
3. SOSYAL FAALİYETLER (Konuşma, ev hayvanları/çocuklarla oynama, arkadaş/akraba ziyareti gibi)	1	2	3	4	5	6	7
4. İŞE İLİŞKİN FAALİYETLER (İşyerinde yürütmeniz gereken görevler*)	1	2	3	4	5	6	7
* Eğer bir işyerinde veya kendi işyerinizde çalışıyor değilseniz, hemen her gün yerine getirdiğiniz işler.							
5. UYUMA	1	2	3	4	5	6	7

**SON 2 HAFTA BOYUNCA NE KADAR SIKINTI VE RAHATSIZLIK DUYDUNUZ?**

	Çok büyük ölçüde	Çok fazla	Oldukça fazla	Orta derecede	Hafif derecede	Oldukça az	Hiç duymadım
6. Son iki hafta boyunca GÖĞÜS SIKIŞMASI nedeniyle ne kadar sıkıntı ve rahatsızlık duydunuz?	1	2	3	4	5	6	7

ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (S)  
(TURKISH VERSION FOR TURKEY)  
KENDİ KENDİNE UYGULANAN

HASTA NO: \_\_\_\_\_

TARİH: \_\_\_\_\_

Sayfa 2 / 5

**SON 2 HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
7. ASTIMLI OLMAKTAN DOLAYI KAYGI DUYMA	1	2	3	4	5	6	7
8. Astımınız yüzünden NEFES DARLIĞI çekme	1	2	3	4	5	6	7
9. SİGARA DUMANINA MARUZİYET SONUCU astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
10. Göğüste HIRILTI duyma	1	2	3	4	5	6	7
11. SİGARA DUMANI NEDENİYLE BİR YERDEN YA DA ORTAMDAN KAÇINMA gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7

**SON 2 HAFTA BOYUNCA NE KADAR SIKINTI VE RAHATSIZLIK DUYDUNUZ?**

	Çok büyük ölçüde	Çok fazla	Oldukça fazla	Orta derecede	Hafif derecede	Oldukça az	Hiç duymadım
12. Son iki hafta boyunca ÖKSÜRÜK nedeniyle ne kadar sıkıntı ve rahatsızlık duydunuz?	1	2	3	4	5	6	7

**SON İKİ HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
13. Astımınız nedeniyle kendini ÜZGÜN, GERGİN VE SİNİRLİ hissetme	1	2	3	4	5	6	7
14. GÖĞSÜNÜZDE AĞIRLIK HİSSİ duyma	1	2	3	4	5	6	7

ASTİM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (S)  
(TURKISH VERSION FOR TURKEY)  
KENDİ KENDİNE UYGULANAN

HASTA NO: \_\_\_\_\_

TARİH: \_\_\_\_\_

Sayfa 3 / 5

**SON İKİ HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
15. Astım İLACI KULLANMA GEREKSİNİMİNDEN KAYGI duyma (keşke ilaç kullanmaya ihtiyacım olmasaydı diye düşünme)	1	2	3	4	5	6	7
16. BOĞAZINIZI TEMİZLEME gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7
17. TOZA MARUZ KALMA SONUCUNDA astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
18. Astımınız nedeniyle SOLUK ALMA VE SOLUK VERME GÜÇLÜĞÜ yaşama	1	2	3	4	5	6	7
19. TOZ NEDENİYLE BULUNDUĞUNUZ KONUM VEYA ORTAMDAN UZAKLAŞMA gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7
20. SABAHLARI UYKUNUZDAN ASTİM BELİRTİLERİYLE UYANMA	1	2	3	4	5	6	7
21. ASTİM İLAÇLARINIZI EL ALTINDA BULAMAMA KORKUSU yaşama	1	2	3	4	5	6	7
22. SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ nedeniyle rahatsız olma	1	2	3	4	5	6	7
23. Dışarı çıktığınızda, HAVA DURUMU VE HAVA KİRLİLİĞİ NEDENİYLE astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
24. Astımınız nedeniyle GECE UYKUNUZDAN UYANMA	1	2	3	4	5	6	7
25. HAVA DURUMU VE HAVA KİRLİLİĞİ NEDENİYLE DIŞARI HIÇ ÇIKMAMA YA DA SINIRLI ÇIKMA	1	2	3	4	5	6	7



ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (S)  
(TURKISH VERSION FOR TURKEY)  
KENDİ KENDİNE UYGULANAN

HASTA NO: \_\_\_\_\_

TARİH: \_\_\_\_\_

Sayfa 4 / 5

**SON İKİ HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
26. AĞIR KOKU VEYA PARFÜME MARUZ KALMA SONUCU astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
27. NEFESSİZ KALMA KORKUSU duyma	1	2	3	4	5	6	7
28. AĞIR KOKU VEYA PARFÜM KOKUSU NEDENİYLE BİR YERDEN VEYA ORTAMDAN UZAKLAŞMA gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7
29. Astımınızın GECE İYİ UYUMANIZI ENGELLEMESİ	1	2	3	4	5	6	7
30. HAVASIZ KALMAYA KARŞI MÜCADELE etme	1	2	3	4	5	6	7

**SON 2 HAFTA BOYUNCA NE ÖLÇÜDE KISITLANDINIZ?**

	Çok şiddetli ölçüde kısıtlandı – Çoğu faaliyetleri yürütemedim	Çok fazla kısıtlandı	Fazla kısıtlandı	Orta derecede kısıtlandı	Hafif derecede kısıtlandı	Oldukça az kısıtlandı	Hiç kısıtlanmadı
31. Son iki hafta boyunca YAPMIŞ OLMAYI İSTEDİĞİNİZ FAALİYETLERİN HEPSİNİ BİRDEN düşününüz. Bu faaliyetler astımınız nedeniyle ne kadar kısıtlandı?	1	2	3	4	5	6	7

**SON 2 HAFTA BOYUNCA NE ÖLÇÜDE KISITLANDINIZ?**

	Bütünüyle kısıtlandı	Çok fazla kısıtlandı	Fazla kısıtlandı	Orta derecede kısıtlandı	Hafif derecede kısıtlandı	Oldukça az kısıtlandı	Hiç kısıtlanmadı
32. Son iki hafta boyunca YAPMIŞ OLDUĞUNUZ TÜM FAALİYETLERİNİZ astımınız yüzünden ne kadar kısıtlandı?	1	2	3	4	5	6	7

**ALAN KODU:**

Belirtiler: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30  
Faaliyet Kısıtlaması: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32  
Duygusal İşlev: 7, 13, 15, 21, 27  
Çevresel Uyarılar: 9, 17, 23, 26

## EK 11. ASTIM KONTROL TESTİ SORU FORMU

**Asthma**  
CONTROL TEST

English

[← Önceki sayfaya geri dönün](#)

**Soru 1**  
Geçtiğimiz 4 hafta içinde, ne sıklıkla astımınız sizi işte, okulda ya da evde yaptıklarınızdan alıkoydu?

Her zaman      Çoğu zaman      Bazen      Seyrek olarak      Hiçbir zaman

**Soru 2**  
Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkta nefes darlığınız oldu?

Günde bir kereden daha sık      Günde bir kere      Haftada 3 – 6 kere      Haftada bir ya da iki kere      Hiç olmadı

**Soru 3**  
Geçtiğimiz 4 hafta boyunca astımınızın belirtileri (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma ya da ağrı) ne sıklıkta sizi gece uyandırdı ya da sabah her zamankinden önce kaldırdı?

Haftada 4 gece ya da daha sık      Haftada 2 – 3 gece      Haftada bir kere      Bir ya da iki kere      Hiç olmadı

**Soru 4**  
Geçtiğimiz 4 hafta boyunca, acil nefes açıcı spreyinizi veya buhar makinesi ilacınızı (Combivent, Flixotide, Ventolin, Atrovent, Foradil, Oxis, Seravent, Bricanyl ya da Pulmicort gibi) ne sıklıkta kullandınız?

Günde 3 kere ya da daha sık      Günde 1 – 2 kere      Haftada 2 – 3 kere      Haftada bir ya da daha seyrek      Hiç kullanmadım

**Soru 5**  
Geçtiğimiz 4 hafta boyunca astımınızın ne derecede kontrol altında olduğunu düşünüyorsunuz?

Hiç kontrol altında değildi      Hemen hemen hiç kontrol altında değildi      Bir ölçüde kontrol altındaydı      İyi derecede kontrol altındaydı      Bütünüyle kontrol altındaydı