



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE'DE HPV AŞISININ ULUSAL BAĞIŞIKLAMA PROGRAMINA  
DAHİL EDİLMESİNİN MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ**

**Dr. Pınar DİLBAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2026**





T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE'DE HPV AŞISININ ULUSAL BAĞIŞIKLAMA PROGRAMINA  
DAHİL EDİLMESİNİN MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ**

**Dr. Pınar DİLBAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Mahmut Saadi YARDIM**

**ANKARA**

**2026**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki rehberliği, sabrı ve nezaketi için değerli danışman hocam Doç. Dr. Mahmut Saadi Yardım'a,

Öğrencisi olma şansına sahip olduğum Prof. Dr. Levent Akın hocama,

Kadın sağlığı çalışmaları ile bana ilham veren hocalarım Prof. Dr. Şevkat Bahar Özvarış ve Prof. Dr Nüket Paksoy Erbaydar'a

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Hakan Altıntaş olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalının tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine,

Tüm çalışma arkadaşlarıma,

Destekleri için Dr. Osman Serdar Türkoğlu, Prof. Dr. Hasan Özen, Dr. Necmiye Durlu, annem, babam, yol arkadaşım Serdarcan ve tüm aileme,

En çok da Cumhuriyetimizin kurucusu Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimle...

**Dr. Pınar Türkoğlu Dilbaz**

## ÖZET

**Türkoğlu Dilbaz P., Türkiye’de HPV Aşısının Ulusal Bağışıklama Programına Dahil Edilmesinin Maliyet Etkililik Analizi, Halk Sağlığı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2025**

Çalışmada; Türkiye verileri kullanılarak HPV (human papillomavirüs) aşılarının Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında ulusal aşı takvimine eklenmesi amacıyla maliyet-etkililiğinin belirlenmesi ve farklı senaryolarda oluşabilecek maliyetleri ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışma Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen ve daha sonra tek doz bağışıklama senaryolarının değerlendirilebilmesi amacıyla güncellenen PRIME (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics) kullanılarak yürütülen, ulusal düzeyde kamuya açık verileri ve literatüre dayalı bir modelleme temelli maliyet-etkililik analizidir. Demografi için Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ve nüfus projeksiyonları için Birleşmiş Milletler Dünya Nüfus Projeksiyonları (UN WPP), hastalık yükünde Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü (IHME), serviks kanseri insidans-mortalite girdilerinde GLOBOCAN, aşı maliyetlerinde Pan Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO) verileri temel alınmıştır. Baz analizlerde hedef yaş 12, kapsayıcılık %55, iskonto oranı %3 olarak alınmıştır. Değerlendirilen senaryolar; S1 (quadriyalan aşı, 1 doz), S2 (quadriyalan aşı, 2 doz), S3 (nonavalan aşı, 1 doz) ve S4 (nonavalan aşı, 2 doz) olarak tanımlanmıştır. Belirsizlik; tek yönlü duyarlılık analizleri, en iyi-en kötü durum senaryoları ve olasılıksal duyarlılık analizleri yaklaşımları ile değerlendirilmiştir. %3 iskonto ile indirgenmiş sonuçlarda; S1 için net maliyet 5.558.397 \$, önlenecek toplam DALY 3.436 ve ICER 1.617,93 \$/DALY; S2 için net maliyet 11.719.027 \$, önlenecek DALY 3.840 ve ICER 3.052,08 \$/DALY bulunmuştur. Aynı koşulda S3 için net maliyet 6.877.207 \$, önlenecek DALY 4.677 ve ICER 1.470,46 \$/DALY; S4 için net maliyet 14.631.953 \$, önlenecek DALY 4.937 ve ICER 2.963,89 \$/DALY olarak hesaplanmıştır. Tek yönlü analizlerde sonuçlar özellikle maliyet ve fayda iskonto oranları, aşı etkinliği, engellenebilir oran ve hedef yaş varsayımlarına duyarlıdır. Tek doz stratejiler için eşik analizlerde, aşı birim fiyatı 2n-5n düzeylerine çıkarıldığında dahi her iki tek doz senaryosu için ICER<1×GSYİH koşulunun korunduğu gösterilmiştir. Modelleme bulguları, Türkiye’de 12 yaş kız çocuklarına yönelik HPV aşılamaının incelenen dört stratejinin tamamında sağlık kazanımı ürettiğini ve ekonomik açıdan uygulanabilir bir müdahale olduğunu göstermektedir; özellikle tek doz senaryolar, daha düşük program maliyetiyle daha elverişli ICER düzeylerine ulaşmaktadır. Çalışmanın sonuçları, PRIME modelinin statik yapısı nedeniyle toplumsal bağışıklık ve dolaylı koruma etkilerinin dışarıda kalması, kapsamın yalnızca serviks kanseri ile sınırlı olması ve dolaylı maliyetlerin dahil edilememesi gibi sınırlılıklar çerçevesinde değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Papillomavirüs Aşıları, Bağışıklama Programları, Servikal (Uterin Serviks) Neoplazmlar, Maliyet-Etkililik Analizi, Ekonomik Modeller

## ABSTRACT

**Türkoğlu Dilbaz P. Cost-Effectiveness Analysis of Including the HPV Vaccine in Turkey's National Immunization Program. Public Health Specialization Thesis, Ankara, 2025.** This study aimed to determine the cost-effectiveness of including human papillomavirus (HPV) vaccines to Türkiye's national vaccination schedule. The analysis was a model-based cost-effectiveness study conducted using PRIME (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics), a WHO-developed tool later updated to enable the evaluation of single-dose immunization scenarios and was grounded in nationally available public data and the published literature. Demographic inputs were obtained from Turkish Statistical Institute (TURKSTAT), population projections from the United Nations World Population Prospects (UN WPP), disease burden parameters from World Health Organization/Institute for Health Metrics and Evaluation (WHO/IHME), cervical cancer incidence and mortality inputs from Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), and vaccine costs from Pan American Health Organization (PAHO) price lists. In the base-case analysis, the target age was set at 12 years, vaccine coverage at 55%, and the discount rate at 3%. The evaluated strategies were defined as S1 (quadrivalent vaccine, 1 dose), S2 (quadrivalent vaccine, 2 doses), S3 (nonavalent vaccine, 1 dose), and S4 (nonavalent vaccine, 2 doses). Uncertainty was assessed using one-way sensitivity analyses, best-worst case scenarios, and probabilistic sensitivity analyses. Using a 3% discount rate, the results were as follows: for S1, net cost was 5,558,397 \$, total DALYs averted were 3,436, and the ICER was 1,617.93 \$ per DALY averted; for S2, net cost was 11,719,027 \$, DALYs averted were 3,840, and the ICER was 3,052.08 \$ per DALY averted. Under the same assumptions, for S3 net cost was 6,877,207 \$, total DALYs averted were 4,677, and the ICER was 1,470.46 \$ per DALY averted; for S4 net cost was 14,631,953 \$, DALYs averted were 4,937, and the ICER was 2,963.89 \$ per DALY averted. One-way sensitivity analyses indicated that results were particularly sensitive to the discount rates, vaccine effectiveness, the attributable fraction (preventable proportion), and assumptions regarding the target age. In the threshold analysis for single-dose strategies, the condition  $ICER < 1 \times GDP$  per capita remained satisfied for both single-dose scenarios even when the vaccine unit price was increased to 2n-5n levels. HPV vaccination of 12-year-old girls in Turkey generates health gains across all assessed strategies and is economically feasible. Limitations include the PRIME model's static structure (excluding herd immunity), a scope limited to cervical cancer, and the exclusion of indirect costs.

**Keywords:** Papillomavirus Vaccines; Immunization Programs, Cervical (Uterine Cervix) Neoplasms, Cost-Effectiveness Analysis, Economic Models.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER .....	ix
TABLolar .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Amaç.....	5
1.1.1. Kısa Dönemli Amaçlar .....	5
1.1.2. Orta-Uzun Dönemli Amaçlar .....	6
2. GENEL BİLGİLER .....	7
2.1. Aşıların üretimi ve geliştirilme süreci .....	7
2.2. Human papillomavirüs .....	9
2.2.1. Human papillomavirüs'ün sınıflandırılması.....	10
2.2.2. Human papillomavirüs'ün bulaşma şekli .....	11
2.2.3. Human papillomavirüs enfeksiyonunda klinik seyir.....	12
2.2.4. Human papillomavirüs enfeksiyonunda immün yanıt .....	13
2.2.5. Human papillomavirüs enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler .	13
2.2.6. Human papillomavirüs ilişkili lezyonlar .....	15
2.2.7. Human papillomavirüs ilişkili kanserler .....	16
2.2.8. Human papillomavirüs ilişkili lezyonların tedavisi .....	25
2.3. Human papillomavirüs enfeksiyonunu ve ilişkili hastalıkları önleme .....	28

2.3.1.	Human papillomavirüs'e maruz kalımı azaltabilecek davranış önerileri	28
2.3.2.	Human papillomavirüs bağışıklaması.....	28
2.4.	Human papillomavirüs - Human immunodeficiency virüs ilişkisi .....	33
2.5.	Sağlık ekonomisi değerlendirme yöntemleri.....	34
2.5.1.	Maliyet Minimizasyon Analizi (CMA) .....	34
2.5.2.	Maliyet Etkililik Analizi (CEA).....	35
2.5.3.	Maliyet Fayda Analizi (CUA) .....	37
2.5.4.	Maliyet Kazanç Analizi (CBA).....	38
2.6.	Modelleme .....	39
2.6.1.	İndirgeme (iskonto) oranı (Discount Rate) .....	42
2.7.	Duyarlılık analizleri .....	44
2.7.1.	Belirsiz parametrelerin belirlenmesi .....	45
2.7.2.	Belirsizlik düzeyinin belirlenmesi .....	45
2.7.3.	Duyarlılık analizi türünün seçimi .....	45
2.8.	Model temelli ekonomik değerlendirmelerde kontrol listesi.....	47
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1.	Araştırmanın Evreni, Örnekleme ve Araştırma Grubu.....	48
3.2.	Araştırmanın Tipi .....	48
3.3.	Araştırmanın Değişkenleri .....	48
3.3.1.	Maliyet Değişkenleri (Modellerin Girdileri).....	48
3.3.2.	Sonuç Değişkenleri (Modelin Çıktıları) .....	50
3.4.	Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Aracı .....	50
3.5.	Araştırmada Kullanılan Terimler ve Kısaltmalar .....	51
3.6.	Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi .....	52

3.7.	Araştırma İçin Gerekli İnsan Gücü .....	53
3.8.	Etik Konular ve Kurumsal İzinler .....	53
3.9.	Araştırmanın Sınırlılıkları .....	53
3.10.	Araştırmanın Güçlü Yanları .....	55
3.11.	Araştırmanın Bütçesi .....	55
3.12.	Araştırmanın Zaman Çizelgesi .....	56
4.	BULGULAR .....	57
4.1.	Senaryo temelli parametre tabloları .....	63
5.	TARTIŞMA .....	109
5.1.	Tek Doz Aşılama Stratejisi .....	110
5.2.	Eşik Analizi .....	112
5.3.	Duyarlılık Analizleri ve Belirsizliklerin Etkisi .....	113
5.4.	Türkiye Bağlamında Bulguların Anlamı ve Politika Gündemi .....	114
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER .....	117
6.1.	Politika Önerileri .....	118
6.2.	Uygulama Önerileri .....	119
6.3.	Araştırma Önerileri .....	120
7.	KAYNAKLAR .....	123
8.	EK'LER .....	141
8.1.	Ek-1: Veri Toplama Formu .....	141
8.2.	Ek-2: Etik Kurul İzin Belgesi .....	142

## ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Senaryo 1 İçin Tornado Diyagramı .....	72
Şekil 4.2. Senaryo 2 İçin Tornado Diyagramı .....	75
Şekil 4.3. Senaryo 3 İçin Tornado Diyagramı .....	78
Şekil 4.4. Senaryo 4 İçin Tornado Diyagramı .....	81
Şekil 4.5. Senaryo 1 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi .....	88
Şekil 4.6. Senaryo 2 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi .....	90
Şekil 4.7. Senaryo 3 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi .....	92
Şekil 4.8. Senaryo 4 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi .....	94
Şekil 4.9. Tüm Senaryolar (S1-4) için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet- Etkililik Düzlemi .....	96
Şekil 4.10. Senaryo 1 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit) .....	98
Şekil 4.11. Senaryo 2 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit) .....	100
Şekil 4.12. Senaryo 3 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit) .....	102
Şekil 4.13. Senaryo 4 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit) .....	104
Şekil 4.14. Tüm Senaryolar (S1-4) için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet- Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit) .....	106

## TABLOLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. Araştırmaya Ait Gider Kalemleri ve Harcama Tutarları .....	55
Tablo 3.2. Araştırmanın Zaman Çizelgesi.....	56
Tablo 4.1. Modelin Girdileri.....	57
Tablo 4.2. Senaryoların Genel Özellikleri.....	62
Tablo 4.3. Senaryo 1: 4-valanlı Aşı, 1 Doz, Sadece Kadınlar .....	63
Tablo 4.4. Senaryo 2: 4-valanlı Aşı, 2 Doz, Sadece Kadınlar .....	64
Tablo 4.5. Senaryo 3: 9-valanlı Aşı, 1 Doz, Sadece Kadınlar .....	65
Tablo 4.6. Senaryo 4: 9-valanlı Aşı, 2 Doz, Sadece Kadınlar .....	67
Tablo 4.7. Senaryo 1 ve Senaryo 2 için İndirgenmemiş ve İndirgenmiş Maliyet-Etkililik Analizi Sonuçları .....	68
Tablo 4.8. Senaryo 3 ve Senaryo 4 için İndirgenmemiş ve İndirgenmiş Maliyet-Etkililik Analizi Sonuçları .....	70
Tablo 4.9. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S1 – 4v-1).....	72
Tablo 4.10. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S2 – 4v-2) .....	75
Tablo 4.11. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S3 – 9v-1) .....	78
Tablo 4.12. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S4 – 9v-2) .....	81
Tablo 4.13. En İyi – En Kötü Durum Senaryoları (S1–S4).....	84
Tablo 4.14. Tek Doz Stratejiler için Eşik Aşı Fiyatı Analizi.....	86

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACIP</b>	Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi ( <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> )
<b>AHBS</b>	Aile Hekimliği Bilgi Sistemi
<b>AIDS</b>	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu ( <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
<b>AIN</b>	Anal İntraepitelyal Neoplazi ( <i>Anal Intraepithelial Neoplasia</i> )
<b>AIS</b>	Adenokarsinoma <i>in situ</i>
<b>Ar-Ge</b>	Araştırma ve Geliştirme
<b>ART</b>	Antiretroviral Tedavi ( <i>Antiretroviral Therapy</i> )
<b>ASİ</b>	Alerjen Spesifik İmmünoterapi
<b>ASM</b>	Aile Sağlığı Merkezi
<b>BCG</b>	Bacillus Calmette-Guérin
<b>CBA</b>	Maliyet Kazanç Analizi ( <i>Cost-Benefit Analysis</i> )
<b>CDC</b>	Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
<b>CEA</b>	Maliyet Etkililik Analizi ( <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
<b>CMA</b>	Maliyet Minimizasyon Analizi ( <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
<b>CIN</b>	Servikal İntraepitelyal Neoplazi ( <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> )
<b>COVID-19</b>	Koronavirüs Hastalığı 2019 ( <i>Coronavirus Disease 2019</i> )
<b>CUA</b>	Maliyet Fayda Analizi ( <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>DALY</b>	Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı ( <i>Disability-Adjusted Life Years</i> )
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EV</b>	Epidermodisplazi Verruciformis
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FIGO</b>	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ( <i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> )
<b>GAVI</b>	Gavi, Aşı İttifakı ( <i>Gavi, the Vaccine Alliance</i> )
<b>GBD</b>	Küresel Hastalık Yüğü ( <i>Global Burden of Disease</i> )

<b>GBP</b>	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
<b>GMC</b>	Geometrik Ortalama Konsantrasyon ( <i>Geometric Mean Concentration</i> )
<b>GMT</b>	Geometrik Ortalama Titre ( <i>Geometric Mean Titer</i> )
<b>GÖRH</b>	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
<b>GSYİH</b>	Gayrisafi Yurt İçi Hasıla
<b>HBV</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HC</b>	Hibrit Yakalama ( <i>Hybrid Capture</i> )
<b>HCII</b>	Hibrit Yakalama II ( <i>Hybrid Capture II</i> )
<b>HCT</b>	Hibrit Yakalama Tüp Testi ( <i>Hybrid Capture Tube</i> )
<b>Hib</b>	<i>Haemophilus Influenzae</i> tip b
<b>HIV</b>	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HNSCC</b>	Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomu ( <i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</i> )
<b>HPV</b>	İnsan Papilloma Virüsü ( <i>Human Papillomavirus</i> )
<b>HSIL</b>	Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon ( <i>High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> )
<b>ICER</b>	Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>IgE</b>	İmmünoglobulin E
<b>IHME</b>	Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü ( <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> )
<b>KETEM</b>	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
<b>KPA</b>	Konjuge Pnömonokok Aşısı
<b>LEEP</b>	Halka Şeklinde Elektrocerrahi Eksizyon İşlemi ( <i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i> )
<b>LLETZ</b>	Geniş Halka Şeklinde Elektrocerrahi Eksizyon İşlemi ( <i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i> )
<b>LSIL</b>	Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon ( <i>Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> )
<b>mRNA</b>	Mesajcı Ribonükleik Asit ( <i>Messenger Ribonucleic Acid</i> )

<b>MSM</b>	Erkeklerle Seks Yapan Erkekler ( <i>Men Who Have Sex With Men</i> )
<b>OECD</b>	Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü ( <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i> )
<b>PAHO</b>	Pan Amerikan Sağlık Örgütü ( <i>Pan American Health Organization</i> )
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PPP</b>	Satın Alma Gücü Paritesi ( <i>Purchasing Power Parity</i> )
<b>PRIME</b>	Papillomavirüs Modelleme ve Ekonomi için Hızlı Arayüz ( <i>Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics</i> )
<b>PSA</b>	Olasılıksal Duyarlılık Analizi (Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>QALY</b>	Kalite Ayarlı Yaşam Yılı ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomize Kontrollü Çalışma ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RIA</b>	Rahim İçi Araç
<b>SAGE</b>	Bağışıklama ile İlgili Stratejik Danışma Grubu ( <i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunization</i> )
<b>SARS-CoV-2</b>	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 ( <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> )
<b>SCC</b>	Skvamöz Hücreli Karsinom (Squamous Cell Carcinoma)
<b>SGK</b>	Sosyal Güvenlik Kurumu
<b>SHM</b>	Sağlıklı Hayat Merkezi
<b>TCA</b>	Trikloroasetik Asit ( <i>Trichloroacetic Acid</i> )
<b>TSM</b>	Toplum Sağlığı Merkezi
<b>TÜİK</b>	Türkiye İstatistik Kurumu
<b>UNICEF</b>	Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu ( <i>United Nations Children's Fund</i> )
<b>VaIN</b>	Vajinal İntraepitelyal Neoplazi ( <i>Vaginal Intraepithelial Neoplasia</i> )
<b>VIN</b>	Vulvar İntraepitelyal Neoplazi ( <i>Vulvar Intraepithelial Neoplasia</i> )
<b>WTP</b>	Ödemeye İsteklilik ( <i>Willingness to Pay</i> )

## 1. GİRİŞ

15. yüzyıldan itibaren, dünyanın farklı bölgelerinde sağlıklı bireyler bilinçli olarak çiçek (*variola*) hastalığına maruz bırakılarak bu hastalığa karşı korunma sağlanmaya çalışılmıştır. Bu, *variolasyon* olarak bilinen uygulamadır. Bu uygulama metodunun milattan önce 200 gibi erken bir tarihten itibaren gerçekleştiği düşünülmektedir. Mayıs 1796'da İngiliz doktor Edward Jenner bu keşfi ileriye taşıyarak 8 yaşındaki James Phipps'e çiçek virüsü ile enfekte olmuş bireyin lezyonlarından toplanan maddeyi inoküle etmiştir. James Phipps çiçek hastalığına karşı aşılanan ilk insan olmuştur ve aşı (vaccine) terimi Latince inek anlamına gelen '*vacca*' kelimesinden türetilmiştir (1).

Jenner'in başarısının ardından ilerleyen çalışmalarda Pasteur, Toussaint ve diğer bazı araştırmacılar hayvanlarda ve insanlarda diğer bulaşıcı hastalıklar için zayıflatılmış (attenüe) patojenlerin (ör. antraks [şarbon], rabies [kuduz]) tür içi aktarımı ile (hayvandan hayvana, insandan insana) modern aşı keşfi ve gelişiminde öncü olmuşlardır. Bu başarılar küresel olarak bulaşıcı hastalıklarla mücadelede en önemli halk sağlığı müdahalelerinin başında gelen bağışıklamanın ortaya çıkmasını sağlamıştır (2).

Eliminasyon; bilinçli çabalar sonucunda bir hastalığın insidansının, prevalansının, morbiditesinin veya mortalitesinin halk sağlığı üzerindeki yükün ihmal edilebilir bir düzeye indirilmesi olarak tanımlanmaktadır ve bu düzey genellikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenmektedir. Rahim ağzı (serviks) kanseri, Chagas hastalığı, kolera, gonore, hepatit B ve C, human immunodeficiency virüs (HIV), trypanosomiyaz, viseral leishmaniasis, lenfatik filariyaz, anne ve yenidoğan tetanozu, kızamık, menenjit, kuduz, kızamıkçık, şistozomiyaz, strongiloidoz, sifiliz, trahom, tüberküloz, vektör kaynaklı hastalıklar ve sarıhumma gibi pek çok hastalığın eliminasyon çalışmaları günümüzde yürütülmektedir (3).

DSÖ tarafından, çiçek hastalığının eradikasyon çabalarının ivmesinden yararlanılarak Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP - Expanded Programme on Immunization; EPI), küresel düzeyde tüm çocukların hayat kurtaran aşılardan

yararlanmasını sağlamak amacıyla 1974 yılında başlatılmıştır. Bu program yaygın olarak Temel Bağışıklama Programı (Essential Programme on Immunization) olarak bilinen programa dönüşmüştür. Günümüzde dünyadaki her ülkede bir ulusal aşılama programı bulunmakta ve aşılardan ölümleri önleme ve yaşamları iyileştirme için en güvenli, en uygun maliyetli ve başarılı halk sağlığı müdahalelerinden biri olarak görülmektedir. Güncel olarak DSÖ tarafından Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında yer alan 13 aşı bulunmaktadır. Bunlar: BCG, difteri, boğmaca, tetanoz, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), hepatit B (HBV), polio, kızamık, kızamıkçık, pnömokok, rotavirüs, human papillomavirüsü (HPV) ve yetişkinler için koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) aşılardır (4).

Ülkemizde de aynı isimli Genişletilmiş Bağışıklama Programı T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmektedir. Bu program aşı ile önlenebilir hastalıkları ve ölümleri azaltarak bu hastalıkları kontrol altına almayı hatta eradike etmeyi amaçlamaktadır. Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında, hastalık kontrol programı hedeflerine uygun olarak aşılama, hastalık izlemi, aşı ve aşılama uygulamaları için gerekli malzemelerin sağlanması gibi temel bileşenler bulunmaktadır (5).

Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında Ulusal Çocukluk Dönemi Aşıları'nın yanı sıra erişkinlere yönelik aşı uygulamaları da bulunmaktadır. Çocukluk döneminde hepatit B, BCG, konjuge pnömokok aşısı (KPA), difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio, *Hemofilus İnfluenza* tip B, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve hepatit A aşılardan uygulanmaktadır. Erişkin dönemde ise; erişkin tetanoz-difteri aşılması, doğurganlık çağında veya gebe olan kadınlarda tetanoz-difteri aşılması, mesleğe bağlı riskler nedeniyle aşılama (örneğin sağlık personelleri, kanalizasyon işçileri, tıbbi atık yönetiminde çalışan bireyler gibi), askerlik dönemi aşılması, temaslı aşılması, altta yatan hastalık ve diğer riskler nedeniyle aşılama, 65 yaş üstü bireylerin aşılması ve seyahat sağlığı kapsamında uygulanan aşılardan bulunmaktadır (5).

Ülkemizde Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019 raporunda "9-13 yaş arası kız çocuklarına yapılan HPV aşılması serviks kanserinin önlenmesinde en maliyet-etkili

halk sağlığı korunma önlemdir.” İfadesi bulunmaktadır. 24 Aralık 2022 tarihinde de Sağlık Bakanından; *“18 yaşı üzerinde olanlara rahim ağzı kanseri aşıısı yapılması için çalışmamızı son noktaya getirdik”* açıklaması yapılmıştır (6).

Human papillomavirüs, cildi ve genital bölgeyi etkileyebilen yaygın olarak cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon etkenidir. Cinsel açıdan aktif olan hemen hemen tüm bireyler, hayatlarının bir noktasında, genellikle asemptomatik olarak enfeksiyonu geçirmektedir. 150'den fazla HPV alt tipinin neden olduğu çoğu enfeksiyon, immün sistem tarafından vücuttan temizlenir. Yüksek riskli HPV'nin kalıcı enfeksiyonu, anormal hücrelerin gelişmesine, epitelyal malignitelere ve lezyonların kansere dönüşmesine neden olabilir.

Tipik olarak anormal hücrelerin kansere dönüşmesi 15-20 yıl alır, ancak doğuştan veya edinilmiş (tedavi edilmemiş HIV gibi) bağışıklık sistemini zayıflatan durumlar bu sürecin daha hızlı olmasına neden olabilir ve süreç 5-10 yıla inebilir. Kanser ilerlemesine ilişkin risk faktörleri arasında HPV tipinin onkojenite derecesi, bağışıklık durumu, cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların varlığı, doğum sayısı, ilk gebeliğin genç yaşta olması, yüksek parite, uzun süreli hormonal kontraseptif kullanımı ve tütün ürünlerinin kullanımı yer almaktadır (7).

Her yıl dünya çapında görülen 660.000 rahim ağzı (serviks) kanser vakasının %95'inden fazlası HPV'den kaynaklanmaktadır. Her iki dakikada bir, dünya çapında bu önlenabilir hastalıktan bir kadın ölmektedir ve bu ölümlerin %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Rahim ağzı (serviks) kanserinden en çok etkilenen 20 ülkenin 19'u Afrika kıtasında yer almaktadır (8).

2023 yılı itibarıyla dünya çapında altı farklı HPV aşısı mevcuttur. Bunların üçü bivalan (iki değerli), ikisi quadrivalan (dört değerli) ve biri nonavalandır (dokuz değerli). Hepsi, çoğu rahim ağzı (serviks) kanserine neden olan ve HPV enfeksiyonunu ve rahim ağzı (serviks) kanserini önlemede güvenli ve etkili olduğu gösterilen yüksek riskli HPV tipleri 16 ve 18'e karşı koruma sağmaktadır (9). Günümüzde, Avrupa Birliği ülkelerinde üç farklı HPV aşısı uygulanmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration; FDA) tarafından 2006 yılında onaylanan Gardasil 4,

HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerini önleyen quadrivalan aşıdır. Cervarix ise servikal kanser ve prekanseröz lezyonlara neden olabilen HPV tip 16 ve 18'i önleyen bivalan aşı olarak 2009'da üretilmiştir. HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 içeren nonavalan bir aşı olan Gardasil 9, FDA tarafından 2014'te onaylanmıştır. Cervarix, Gardasil 4 ve Gardasil 9 kadınlara; Gardasil 4 ve Gardasil 9 ise erkeklere önerilmiştir (10). Öncelikli olarak HPV aşılarının 9-14 yaş arasındaki tüm kız çocuklarına cinsel olarak aktif hale gelmeden önce yapılması gerekmektedir. Aşı bir veya iki doz olarak verilebilir. 15-20 yaş aralığındaki kız çocukları ve genç kadınlara da güncel olarak bir veya iki doz aşı önerilmektedir. 21 yaşından büyük kadınlar altı ay ara ile iki doz aşılanmalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler ise ideal olarak en az iki, mümkünse üç doz almalıdır. Bazı ülkeler ayrıca toplumdaki HPV prevalansını daha da azaltmak ve erkeklerde de HPV'nin neden olduğu kanserleri önlemek için erkek çocuklarını da aşılama programına dahil etmektedir (7).

15 Temmuz 2024'te yayımlanan küresel veriler 9-14 yaş aralığındaki kız çocukları arasında tek doz HPV aşı kapsayıcılığının 2022'de %20'den 2023'te %27'ye çıktığını göstermektedir. 2023'te 37 ülke tek doz aşı programını uygularken 10 Eylül 2024 itibarıyla 57 ülke tek doz aşı programını uygulamaktadır ve DSÖ tek doz aşılama programının benimsenmesi ile 2023'te en az 6 milyon kız çocuğuna HPV aşısının ulaştırıldığını tahmin etmektedir (8).

DSÖ 4 Ekim 2024 tarihinde ön-yeterliliği bulunan HPV aşısı Cercolin'in de tek dozluk bir uygulama programında kullanılmak üzere onaylandığını duyurmuştur. 2 Ağustos 2024 tarihinde ise Walrinwax'ın DSÖ tarafından iki dozluk bir aşılama program için ön yeterliliği onaylanmıştır. Kullanılabilir aşı çeşitliliğinin artışı HPV aşılarının daha sürdürülebilir şekilde tedarik edilmesine katkıda bulunacak ve daha fazla bireyin aşı olmasına katkı sağlayacaktır (8).

Maliyet-etkililik analizi (cost-effectiveness analysis; CEA) kısıtlı kaynakların etkili şekilde kullanımını tanımlayan bir tekniktir. Bu yöntem, müdahalelerin sağladığı sağlık düzeyini ve bu sonuçların maliyetini birlikte değerlendirir. Maliyet-etkililik analizi, sağlık faydalarını daha sade ve tanımlayıcı şekilde, örneğin kazanılan sağlıklı

yaşam yılı, kurtarılan yaşamlar, önlenen komplikasyonlar, ağrısız ve semptomsuz günler veya önlenebilen vaka sayısı ile ifade eder. Maliyet-etkililik analizinde, zaman dilimi, karşılaştırılan müdahaleler arasındaki maliyet ve sonuçlardaki farkları yansıtacak kadar uzun olmalıdır. Diyabet, kalp hastalıkları ve kanser gibi kronik hastalıklar için yaşam boyu zaman dilimi seçilmesi ve bu hesaplamalar için modelleme yapılması gereklidir. Ancak, akut enfeksiyonlar gibi durumlar için daha kısa zaman dilimleri kullanılabilir (11).

Ayrıca, maliyetler ve sonuçlar farklı zaman dilimlerinde ortaya çıkabileceği için, her iki unsurun gelecekteki parasal değerlerinin hesaplanması gereklidir; bu sürece "indirgeme" denir. Böylece tedavi seçimi sırasında bu değerler göz önünde bulundurulabilir. Klinik ve ekonomik analizlerde belirsizlikler ve riskler her zaman mevcut olduğundan, duyarlılık analizlerinin yapılması gereklidir. Maliyet-etkililik analiz sonuçları genellikle iki temel oranla ifade edilir: maliyet-etkililik oranı ve artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER). artımlı maliyet-etkililik oranı, müdahaleler arasında doğrudan karşılaştırma yapılmadığında kullanılır ve bir tedavi ya da müdahale için sonuç başına maliyeti tanımlar. Birden fazla müdahale karşılaştırıldığında ise, politika yapıcılar için artımlı maliyet-etkililik oranı daha yararlı bir araçtır (12).

## **1.1. Amaç**

### **1.1.1. Kısa Dönemli Amaçlar**

- HPV aşısından faydalanabilecek hedef kitleyi belirlemek,
  - HPV aşısının değişik uygulama senaryolarında oluşabilecek maliyetleri belirlemek,
  - Türkiye verileri kullanılarak HPV aşılarının Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında ulusal aşı takvimine eklenmesinin maliyetini ve sağlık sistemine getireceği ekonomik yükü ve maliyet etkililiğini belirlemek,
- amaçlanmıştır.

### 1.1.2. Orta-Uzun Dönemli Amaçlar

- HPV (human papillomavirüs) aşısının ulusal aşı takvimine eklenerek toplumsal bağışıklığın (herd immunity) gelişimine katkı sunmak,
- Sağlık politikası yapıcılarına bilimsel ve ekonomik temelli kanıtlar sağlayarak aşının ulusal programa dahil edilmesine yönelik karar sürecine katkıda bulunmak,
- Serviks kanseri ve diğer HPV ile ilgili malign ve benign lezyonların insidansını ve kansere bağlı mortalitenin azaltılması çalışmalarına katkıda bulunmak,
- Malign ve benign lezyonların tanı, tedavi ve takip maliyetlerini düşürerek sağlık sistemine uzun vadede ekonomik kazanç sağlanmasına katkı sunmak,
- HPV (human papillomavirüs) ve HPV aşısı konusunda toplumun bilinçlenmesine ve aşı kabul oranlarının artmasına katkı sunmak,
- Gelecekte ulusal aşı takvimine ilave edilebilecek diğer potansiyel aşılar için literatüre katkı sağlamak,

amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aşıların üretimi ve geliştirilme süreci

Aşılar, halk sağlığı alanındaki en büyük başarı örneklerinden biridir ve şimdiye dek diğer tüm tıbbi girişimlerden daha fazla hayat kurtardığı bildirilmektedir. Temel etki mekanizmaları, hedef patojene karşı bağışıklık sisteminde önceden bir hafıza oluşturmak yoluyla, kişi o patojenle doğal olarak karşılaştığında patojeni hızla kontrol altına almak ve böylelikle hastalık belirtilerinin ortaya çıkışını engellemektir. Aşılama programları, küresel ölçekte enfeksiyon hastalıklarının yükünü dramatik biçimde azaltarak toplum sağlığını korumada vazgeçilmez bir rol oynamaktadır (13).

Aşı geliştirme süreci laboratuvarındaki temel araştırmalarla başlar ve prelinik aşamada aday aşı, hücre kültürü ve hayvan modellerinde etkinlik ile güvenlik açısından değerlendirilir. Prelinik çalışmalarda yeterli başarı elde edildiğinde, sırayla Faz I, Faz II ve Faz III klinik denemelerine geçilir; bu aşamalarda sırasıyla az sayıda sağlıklı gönüllüde başlangıç güvenliği, ardından daha geniş gruplarda immünojenisite ve doz optimizasyonu, son olarak binlerce kişi üzerinde daha nadir yan etkiler araştırılır. Faz III sonuçları başarılı bulunup ürün lisans aldıktan sonra ise Faz IV adı verilen takip dönemine geçilir; bu aşama aşı yaygın kullanıma girdikten sonraki güvenlik ve etkililik verilerinin toplanarak izlenmeye devam edildiği süreçtir. Bu çok aşamalı sürecin her basamağı, nihai aşının güvenli, immünojen ve etkili olmasını sağlamak üzere tasarlanmıştır ve aşının ruhsatlanmasından sonra da hedef gruplarda etkinlik ile olası yan etkilerin sürekli izlenmesi, aşılama programlarına duyulan güvenin korunması açısından şarttır (14).

Geleneksel aşılar genellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı geliştirilmiş olup üretim yöntemleri bakımından çeşitli kategorilere ayrılır. Tam patojenin kullanıldığı canlı-atenüe (zayıflatılmış) veya inaktive (öldürülmüş) aşılar ile patojenin bir parçasını içeren subunit (alt birim) ve toksoid aşılar, tarihsel olarak yaygın uygulama alanı bulmuştur. Bu yaklaşımların her birinde, aşı kaynaklı istenmeyen reaksiyon riski ile oluşturulan bağışıklık yanıtının gücü (immünojenisite) arasında bir denge gözetilir. Örneğin canlı atenüe aşılar genel olarak güçlü bir immün yanıt oluştururken,

immünojenitesi düşük olabilecek subunit aşuların etkisini artırmak için formülasyonlarına adjuvan maddeler eklenmektedir (15).

Enfeksiyon hastalıklarına karşı geliştirilen aşulara ek olarak, kanser immunoprofilaksisi ve immünoterapisi alanında da aşı yaklaşımları önemli bir araştırma konusudur. Kanser aşuları temel olarak iki kategoriye ayrılabilir. Bunlar sağlıklı bireylerde belirli enfeksiyonları önleyerek kansere gidişi engellemeyi hedefleyen profilaktik aşular (örneğin HPV enfeksiyonunu önleyen rahim ağzı kanseri aşuları) ve kanser hastalarında tümöre özgü bağışık yanıtı uyarmayı amaçlayan terapötik aşulardır. Özellikle terapötik kanser aşuları alanında son on yılda belirgin bir ilerleme kaydedilmiştir; tümör ilişkili antijenlerin ve tümörün immün sistemden kaçış mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, antijen sunumu için yeni teknolojilerin geliştirilmesi ile birleşerek aşı tasarımlarının iyileştirilmesine olanak tanımıştır. Terapötik kanser aşularının amacı, tümör yükünü geriletmek veya hastalığı ortadan kaldırmak, uzun süreli antitümör immün hafıza oluşturarak nüksü önlemek ve bunu başarırken ciddi yan etkilere yol açmaktan kaçınmaktır; ancak kanserli dokunun oluşturduğu güçlü immünosüpresif mikro çevre ve tümörün immün direnci, bu hedeflere ulaşılmasını önemli ölçüde güçleştirmektedir (16).

Alerjik hastalıklar alanında da bağışıklık sistemini yeniden programlamaya yönelik "aşı" yaklaşımları uzun yıllardır uygulanmaktadır. Alerjen spesifik immünoterapi (ASİ, yaygın tabirle alerji aşısı), Ig E aracılı alerjik rinit, astım veya arı/venom alerjisi gibi durumlarda, hastanın duyarlı olduğu alerjenin düzenli ve kontrollü artan dozlarda verilmesi yoluyla bağışıklık toleransı geliştirmeyi hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemin avantajı, alerjiye yol açan immün yanıtı kalıcı şekilde değiştirip uzun süreli koruma sağlaması ve hastalığın daha ağır klinik tablolara (örneğin astıma) ilerlemesini engelleyebilmesidir. ASİ potansiyel olarak birincil (primer) koruma amacıyla da uygulanabileceği için diğer tedavilere kıyasla maliyet-etkili bir yaklaşım olarak görülmektedir. Öte yandan, alerjen immünoterapisinin geniş ölçekte uygulanmasının önünde bazı pratik engeller bulunmaktadır. Alerjen preparatlarının standardizasyonundaki teknik zorluklar ve tedavinin anafilaksi gibi yan

etki riskleri nedeniyle protokollerin oldukça uzun ve zahmetli oluşu, hasta uyumunu güçleştiren başlıca faktörlerdir (17).

2020'de başlayan COVID-19 pandemisi, daha önce araştırma aşamasında olan yeni nesil aşı teknolojilerinin hızlı bir şekilde geliştirilip uygulanmasını sağlamıştır. Özellikle mesajcı ribonükleik asit (messenger ribonucleic acid; mRNA) aşı teknolojisi, pandemiye ilk kez geniş kitlelere uygulanmış ve kısa sürede etkili ve kabul edilebilir bir güvenlik profili sergileyebileceğini göstermiştir. mRNA aşılarının antijen dizaynındaki esneklik ve üretim kolaylığı, bu platformun sadece Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2'ye (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - SARS-CoV-2) karşı değil, çok çeşitli diğer virüsler hatta bazı bakteri ve parazitlere karşı da hızla aşı geliştirilmesine olanak tanıdığını ortaya koymuştur (18). COVID-19 pandemisi sırasında ayrıca deoksiribonükleik asit (deoxyribonucleic acid; DNA) aşıları da önemli bir eşiği aşmıştır; örneğin SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen Hindistan kökenli ZyCoV-D, 2021 yılında insanlar için onay alan ilk DNA aşısı olmuştur (19). Viral vektör tabanlı aşı teknolojileri de pandemi sürecinde büyük bir atılım gerçekleştirmiştir. Genetik mühendislikle tasarlanan viral vektör aşıları, patojen antijenini kodlayan DNA veya RNA dizilerini konak hücrelere taşıyarak çoğu inaktif veya subunit aşılardan daha güçlü hücresel ve humoral bağışıklık yanıtları oluşturabilmektedir. Nitekim COVID-19 sırasında bu aşılardan benzeri görülmemiş bir hızla geliştirilip küresel ölçekte kullanıma girmiştir. Sonuç olarak COVID-19 deneyimi, gelecekteki pandemilerde aşı Ar-Ge ve klinik değerlendirme süreçlerinin hızlandırılması için aşı platform teknolojisinin kritik olduğunu göstermiş; edinilen dersler ışığında birçok ülkede aşı araştırmaları için hızlandırılmış düzenleyici yol haritaları oluşturulmuştur (13).

## 2.2. Human papillomavirüs

HPV, Papillomaviridae ailesinde yer alan, küçük, zarfsız, yaklaşık 52-55 nm çapında, ikozahedral kapsidli ve sirküler çift sarmallı DNA (dsDNA) genomu taşıyan bir virüstür. Papillomaviridae ailesi, güncel sınıflandırmada iki alt aileyi kapsayan ve çok sayıda cins ile türden oluşan geniş bir virüs grubudur. Human papillomavirüsleri, L1

kapsid proteinini kodlayan L1 geninin dizi benzerliği/filogenetik analizine göre başlıca beş cinste sınıflandırılır. Bunlar: Alfa-, Beta-, Gama-, Mu- ve Nu- papillomavirsleridir. (20). Alfa proteini, cildi ve mukozal epiteli enfekte eden HPV tiplerini içerir ve düşük riskli ve yüksek riskli HPV olarak ikiye ayrılır. Yüksek riskli HPV, özellikle tip 16 ve 18, çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel veriyle desteklenen, serviks kanserinin etiyolojisindeki kritik rolleriyle bilinmektedir. Bu tipler ayrıca diğer anogenital kanserlerin çoğunda ve orofaringeal skuamöz hücreli karsinomda da rol oynamaktadır (21–23).

HPV cinsel yolla bulaşan en sık enfeksiyon etkenlerinden biridir. Cinsel olarak aktif olan insanların neredeyse tamamı hayatlarının bir noktasında genellikle HPV ile enfekte olur. Ancak enfeksiyon genellikle asemptomatik seyreder. Etken cildi, genital bölgeyi ve oro-farngo-laringeal bölgeyi etkileyebilir. Enfeksiyon çoğunlukla tedavi olmaksızın kendiliğinden sınırlanır. Bazı HPV enfeksiyonları ise genital siğillere neden olurken diğerleri anormal hücrelerin gelişmesine neden olarak kansere dönüşebilir (24).

### **2.2.1. Human papillomavirüs’n sınıflandırılması**

HPV’ler temel olarak DNA yapılarına göre sınıflandırıldıkları için temel olarak genotiplerine ve keşfedildikleri sraya göre numaralandırılmaktadır. Günümüzde HPV’nin 200’den fazla tipi tanımlanmıştır. DNA sekanslarına göre de papillomavirslerin filogenetik sınıflandırması yapılmıştır. Papillomavirslerin tiplerinin, alt tiplerinin ve varyantlarının taksonomik sınıflandırılmasında ise major viral protein L1 gen bölgesinin homolojisi göz önünde bulundurulmuştur. Birbirinden en uzak tiplerde dahi %40 benzerlik görülmektedir (25). HPV tipleri klinik olarak da kanser açısından düşük riskli (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62) ve yüksek riskli (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır (26). Düşük riskli tipler genital siğiller ve laringeal papillomatozise neden olurken yüksek riskli tipler serviks kanseri başta olmak üzere kadınlarda vajen, vulva, anal ve orofaringeal kanserlere; erkeklerde ise penis, anal ve orofaringeal kanserlere neden olmaktadır (27).

### 2.2.2. Human papillomavirüs'ün bulaşma şekli

HPV'ler epiteliyotropiktir ve skuamöz epitel (deri ve mukozalar) hücrelerini enfekte eder. HPV'lerin bulaşma yolu esas olarak deri-deri veya deri-mukoza temasıdır. Cinsel yolla bulaşma kanıt düzeyi en yüksek bulaşma şekli olmakla birlikte cinsel temasla olmayan bulaşma yollarını destekleyen çalışmalar da mevcuttur.

HPV yatay bulaşma yolları arasında kontamine nesnelere (fomitler), parmaklar ve ağız ile temas ve cinsel temas olmayan diğer cilt teması yer alır. Otoinokülasyon da potansiyel bir bulaşma yolu olarak literatürde tanımlanmıştır. Jinekolojik muayenede kullanılan ekipmanlar HPV enfeksiyon kaynaklarının değerlendirilmesinde dikkat çeken bir konu olmuştur. HPV'lerin oldukça dirençli virüsler olduğu, ısıya ve kuruluğa dayanıklı oldukları bilinmektedir (yedi günlük dehidratasyon sonrası %30 etkinlikte göstermektedirler) (28). Jinekolojik ekipmanlardan alınan örneklerle yapılan bir çalışmada, 179 örneğin 32'sinde (%17,9) HPV DNA'sı saptanmıştır. Hastanelerde bu sıklığın %11,8, özel muayenehanelerde ise hastanelere göre 2,7 kat daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Başka bir çalışmada muayenede kullanılan eldivenlerin yaklaşık %9,4'ünün kontamine olduğu ve kolposkopi odalarının HPV açısından poliklinik odalarına göre daha yüksek risk taşıdığı ortaya konmuştur (29). HPV ile enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olduğundan enfeksiyondan habersizdir. Üniversite ve hastane ortamında yürütülen iki çalışmada HPV ile enfekte bireylerin parmaklarında yüksek düzeyde HPV DNA bulunduğunu ve bunun yetersiz veya hiç uygulanmayan el hijyenine işaret ettiği gösterilmiştir (30).

HPV'nin diğer bir bulaşma yolu ise anneden çocuğa dikey bulaşmadır. Dikey bulaşma olasılığı ilk kez 1950'li yıllarda infantil anogenital siğiller, konjenital konjonktival papillom ve juvenil laringeal papillomatozis üzerine yapılan bir çalışmada tartışılmıştır (31). Çeşitli çalışmalar, enfeksiyonun amniyotik sıvı, plasenta veya vajinal doğum esnasında maternal genital mukoza ile temas yoluyla gerçekleşebileceğini vurgulamaktadır. Anne-yenidoğan çiftlerinde HPV DNA uyumu %23,6 oranında saptanmıştır. Kız yenidoğanlarda (%17,7) erkeklere (%11,6) göre daha yüksek HPV DNA prevalansı görülmüş ayrıca doğum şeklinin bu sonuç üzerinde etkili olmadığı

belirlenmiştir. Aynı çalışma, tip 16 HPV'nin gebelerde ve yenidoğanlarda en sık görülen tip olduğunu ve doğum şekline bakılmaksızın enfeksiyonun gebelik sırasında, transplasental yolla da gerçekleşebileceğini ortaya koymuştur (31). Veriler, annedeki HPV DNA yükü ile yenidoğana bulaşabilme olasılığı arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Danimarka'da 20 yıl süren bir popülasyon temelli çalışmada, siğili olan kadınların çocuklarında juvenil laringeal papillomatozis gelişme riskinin 200 kat arttığı gösterilmiştir (30).

HPV'nin subulaşık (waterborne) hastalık etkeni olduğu kesin olarak gösterilememiştir; ancak, su ortamlarında HPV DNA'sının saptandığı bildirilmiştir. 2008'de Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada arıtılmamış kanalizasyon örneklerinde ilk kez HPV tiplerine rastlanmış ancak arıtılmış atık sularda tespit edilememiştir. 2013'te yapılan başka bir çalışmada kanalizasyon çamurunda onkojenik tipte papillomavirüsler (tip 16, 18, 53) tespit edilerek subulaşık etken olduğu hipotezi desteklenmiştir (32,33).

Rutin hijyen önlemleri HPV'yi önlemede yetersiz kalmaktadır; zira konvansiyonel dezenfeksiyon sonrası kontamine tıbbi ekipmanlardan alınan örneklerde özellikle tip 16 için HPV DNA'sı pozitif bulunmuştur. HPV 16'nın alkol bazlı dezenfeksiyona (etanol ve izopropanol) dirençli ancak hipoklorit ve yüksek konsantrasyondaki perasetik asit-gümüş bazlı dezenfektanlara duyarlı olduğu gösterilmiştir (30,34).

### **2.2.3. Human papillomavirüs enfeksiyonunda klinik seyir**

HPV enfeksiyonu latent, subklinik veya klinik formda seyredebilir. Viral yük diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi HPV enfeksiyonunun klinik seyrinde de önem taşır. Düşük viral yük klinik hastalık oluşturmazken yüksek viral yük klinik hastalığa neden olabilir (35). Klinik hastalık tablosunda genital siğiller, düşük ya da yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlar görülebilir. Virüs ilk olarak bazal laminaya yakın stratum germinativumdaki hücreleri enfekte eder, bu da en çok cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların olduğu bölgede oluşur. Latent dönemde hastalığın sitolojik ya da morfolojik hiçbir bulgusu yoktur, sadece ultrasensitif polimeraz zincir reaksiyonu

(polymerase chain reaction; PCR) teknikleri ile HPV DNA'sı gösterilebilir (36). Subklinik dönemde HPV'ye bağlı sitolojik-mikroskopik değişiklikler veya kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar söz konusudur. Servikal intraepitelyal neoplazi (cervical intraepithelial neoplasia; CIN) ve intraepitelyal neoplaziler genelde bu dönemde oluşur. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem ise klinik dönemdir. Yüksek veya düşük riskli HPV ile enfekte kişilerin %90 kadarında enfeksiyonun yaklaşık iki yıl içinde temizlendiği bilinmektedir (37,38).

#### **2.2.4. Human papillomavirüs enfeksiyonunda immün yanıt**

HPV'ler, insan skuamöz epitellerine tropizm gösteren ve epitel proliferasyonlarına neden olabilen virüslerdir. Bu virüslerin iki temel biyolojik özelliği vardır: konak yelpazeleri çok dardır ve doku tropizmleri yüksektir; enfeksiyon ve replikasyon yalnızca insan skuamöz epiteliyle sınırlıdır. HPV enfeksiyonları genellikle belirgin bir klinik hastalık tablo oluşturmadan temizlenir, ancak immün yetmezlik durumlarında enfeksiyon yaygınlaşarak kalıcı hale gelebilir. Lezyon gelişen bireylerde ise çoğu vakada etkili bir hücre aracılı (CD4+ T hücreler) immün yanıt oluşur ve bu lezyonlar geriler. HPV enfeksiyonunda; sitoliz ya da sitopatik ölüm olmadığında konakta inflamatuvar yanıt tetiklenmez ve virüs uzun süre bağışıklık sisteminden gizli kalabilir, ayrıca tip 1 interferon yolakları baskılanarak doğal bağışıklık yanıtı bozulabilir ve adaptif bağışıklık aktivasyonu gecikebilir. Etkili bir immün yanıtın oluşmaması, doğal bağışıklığın etkin bir şekilde aktive edilememesi ve adaptif bağışıklık yanıtının yeterince başlatılamaması ile ilişkilidir. Bu durum viral persistansta rol oynar ve genellikle yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının temel özelliğidir (39).

#### **2.2.5. Human papillomavirüs enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler**

HPV varlığının belirlenmesi için temelde iki teknik bulunmaktadır. Bunlar PCR ve hibrit yakalama (hybrid capture; HC) yöntemleridir. Polimeraz zincir reaksiyonu, nükleik asitlerin in-vitro koşullarda replikasyonu için geliştirilmiş çok yaygın olarak kullanılan bir test tüp sistemidir. Hedef DNA'nın selektif olarak amplifikasyonuna izin verir. PCR amplifikasyonu sonunda hedef DNA eksponansiyel olarak artar ve 30 döngü

sonrasında 1 milyondan fazla hedef DNA oluşturulur. Hibrit yakalama testinin iki çeşidi bulunmaktadır. Bunlar birinci jenerasyon hibrit yakalama tüp testi (hybrid capture tube; HCT) ve yeni olan hibrit yakalama II (hybrid capture II; HCT II) testidir. Her iki test de kullanılarak yüksek riskli HPV tipleri saptanabilir ancak bu yöntemle gruplar halinde tanımlama yapılabilmektedir. Yüksek riskli HPV tiplerinde E6/E7 mRNA tespitinin, HPV DNA testinden daha duyarlı olduğu bilinmektedir. E6/E7 mRNA'nın kullanılarak HPV'nin onkojenik aktivitesinin tespiti, taramanın etkinliğinin artmasında ve servikal lezyonun prognozunun belirlenmesinde bu tekniğin kullanılmasının yararlı olabileceği sonucunu ortaya koymuştur (40).

Moleküler teknikler dışında çıplak gözle muayene, kolposkopi, sitoloji ve histoloji gibi teknikler kullanılarak da HPV tanısına gidilebilir. Bu yöntemler arasında değerlendirilen, sitoloji ve histoloji taramaları ile HPV'nin varlığı arasında bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. Özellikle sitolojinin kullanımı servikal kanser için bir seçim aracı olarak kabul edilmiştir.

Çıplak gözle muayene; asetik asit veya lügol iyot kullanılarak yeterli ışık kaynağı altında serviksin incelenmesi esasına dayanmaktadır. Asetik asit, HPV içeren epitel hücrelerinin beyazlatılmasını sağlarken, iyot ise hücrelerin koyulaşmasına yol açar (41).

Kolposkopi ise bir mikroskop ve ışık yardımıyla serviksin görüntülediği bir işlemdir. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal Pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir. Kolposkopi uygulanmadan önce servikse %3-5'lik asetik asit uygulanarak, hücrelerin sitoplazmasında dehidratasyona neden olunur. Benign metaplastik veya malign epitelyum gibi daha fazla nükleer yoğunluğu olan bölgeler, ısıyı alttaki stromaya geçirmek yerine daha fazla yansıtarak, pembe veya kırmızı yerine beyaz (asetobeyaz) olarak görünür. Nükleer dansitenin arttığı, yüksek dereceli CIN lezyonlarında epitel, diğer lezyonlarda görüldüğünden daha opak olarak gözlenir (42).

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği alabilme açısından elverişlidir. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer tekniklerle birlikte (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir tanı yöntemidir (43). Viral enfeksiyonun varlığını gösteren sitolojik değişikliklerin Papanicolaou boyası ile saptanması servikovajinal hücrelerde tarama amacı ile bugün kullanılmaktadır. Dr. Papanicolaou tarafından geliştirilen bu yöntem kısaca Pap-smear olarak bilinmektedir (44). Bu test dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle sitolojik olarak değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Gecikmiş maturasyon nükleer atipi, parakeratozis, hiperkeratozisin yanı sıra yüksek dereceli sitolojik değişiklikleri yansıtması açısından invaziv serviks kanserlerinde tanı koydurucudur. Histolojik incelemelerde kesin tanı için gerekli olan bu yöntem; tarama ve muayene sonucunda şüpheli görülen bölgeden konizasyon, halka şeklinde elektrocerrahi eksizyon işlemi (loop electrosurgical excision procedure; LEEP), endoservikal küretaj, geniş halka şeklinde elektrocerrahi eksizyon işlemi (large loop excision of the transformation zone; LLETZ) veya punch biyopsi yöntemleriyle alınan doku örneğinin patolojik olarak incelenmesi esasına dayanır. Ancak bu tekniklerin duyarlılığı düşük olduğundan kesin tanı için immünojenik veya nükleik asit tanı yöntemleri kullanılmaktadır (45).

#### **2.2.6. Human papillomavirüs ilişkili lezyonlar**

Siğiller (verruca), düz siğiller (verruca plana), Epidermodisplazi Verruciformis (EV) prekanseröz ve kanseröz lezyonlar HPV'nin neden olduğu çeşitli lezyonlardır. Siğiller, HPV ile ilişkili en yaygın cilt lezyonlarıdır ve genellikle ellerde, ayaklarda ve vücudun diğer bölgelerinde görülür. Bu lezyonlar genellikle HPV tip 1, 2, 4, 27 ve 57'den kaynaklanmaktadır. Düz siğiller genellikle yüz, boyun, el ve bileklerde görülen ve HPV tip 3 ve 10'dan kaynaklanan pürüzsüz, ten renginde lezyonlardır.

Epidermodisplazi Verruciformis (EV), HPV enfeksiyonlarına aşırı duyarlılıkla karakterize, nadir görülen kalıtsal bir durumdur. EV'li hastaların vücutlarında pek çok siğil gelişir ve kanseröz lezyonlara ilerleme riski artar. EV ile ilişkili HPV tipleri, özellikle

tip 5 ve 8'dir. HPV genital bölge ve mukozalarda ise kondiloma akuminatum adı verilen lezyonlara yol açmaktadır.

Günümüze kadar 200'den fazla HPV tipi tanımlanmış olup bunların yaklaşık 40'ı genital sistemini enfekte etme potansiyeline sahiptir. Dünya genelinde yaklaşık 630 milyon kişinin HPV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Virüsün prevalansının da küresel ölçekte %9-13 arası olduğu tahmin edilmektedir (46). Her yıl dünya genelinde yaklaşık altı milyon kişinin genital siğil ile enfekte olduğu ve bu vakaların yaklaşık üçte ikisinin kadın olduğu kabul edilmektedir. HPV enfeksiyonunun inkübasyon süresi değişkenlik gösterir; genital siğiller açısından bu süre tipik olarak iki hafta ile sekiz ay arasında olup genellikle bulaşma sonrasında iki-üç ay içinde belirti ortaya çıkar (47). Genital siğiller için üç hafta-aylar arası, atipik hücresel anormallikler için birkaç ay-yıllar arası, kanser gelişimi için birkaç dekatlık süre geçmesi gerekir (48,49).

## **2.2.7. Human papillomavirüs ilişkili kanserler**

### **2.2.7.1 Baş-boyun kanserleri**

HPV 6 ve 11'in juvenil laringeal papillomatoziste ve bazı erişkin laringeal papillomatozis vakalarında etiyolojik faktör olduğu bilinmektedir (50–52). Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları (head and neck squamous cell carcinoma; HNSCC) ise aerodigestif yolun mukozal epitelinden kaynaklanan kanserlerdir. Tütün ürünleri ve alkol kullanımı bu kanserlerin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde yüksek riskli HPV tipleriyle enfekte olmanın da bu kanserlerin patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Kreimer ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada farklı anatomik bölgelerden kaynaklanan baş-boyun kanser örneklerinde PCR ile HPV DNA'sı tespit etmişlerdir (53). HPV tip 16, HPV DNA pozitif baş-boyun kanser vakalarının %90'ında saptanan baskın türdür. HPV-16'nın tümör hücrelerinde yaygın biçimde bulunduğu çeşitli çalışmalarda in-situ hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiştir (54–56). Güncel olarak farinks kanserlerinin en az %12'sinin, oral kanserlerin %3'ünün ve orofaringeal karsinomların da %30-60 kadarının HPV enfeksiyonu ile bağlantılı olduğu

bilinmekte ve bu kanserlerde HPV ilişkili insidans artışı son yıllarda dikkat çekmektedir (57,58).

### **2.2.7.2 Penis kanseri**

Penis kanseri, nadir görülen bir malignite olup özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek sıklıklarda görülmektedir. Olguların yaklaşık %30-50'sinde HPV enfeksiyonu saptanmakta olup, HPV 16 en sık izole edilen serotiptir. HPV ile ilişkili penis kanserleri özellikle bazaloid ve verrüköz alt tiplerde daha sık görülür ve genellikle p16INK4a pozitifliği ile tanımlanır. Bu alt tipler, lenf nodu tutulumu ve metastaz açısından daha agresif seyretmekle birlikte, bazı çalışmalarda tedaviye daha iyi yanıt verdikleri ve prognozlarının daha olumlu olabileceği bildirilmiştir. HPV, onkoproteinleri E6 ve E7 aracılığıyla tümör baskılayıcı genleri baskılayarak karsinogeneze katkıda bulunur. Bu nedenle HPV'nin tanısız, prognostik ve tedavi edici hedef olarak önemi giderek artmakta, HPV'ye yönelik immünoterapötik yaklaşımlar ve aşılar gelecekteki tedavi stratejileri arasında değerlendirilmektedir (59).

### **2.2.7.3 Anal kanal kanseri**

Anal kanal ve perianal bölgedeki malign neoplaziler nadir görülmekte olup, tüm kolorektal tümörlerin yalnızca %1-4'ünü oluşturmaktadır. Bu bölgede en sık rastlanan malignite epidermoid, yani skuamöz hücreli karsinomdur. Daha nadir olarak glandüler yapılardan köken alan adenokarsinomlar, malign melanomlar ve sarkomlar da gözlenebilmektedir. Bu tümörler en sık 40-60 yaş aralığında ortaya çıksa da daha genç yaş gruplarında da görülebilir. Anal kanal malignitelerinin insidansında son yıllarda artış gözlenmektedir. Bu artışın önemli nedenlerinden biri HIV enfeksiyonunun yaygınlığıdır.

Özellikle HIV ile enfekte bireylerde ve erkeklerle seks yapan erkeklerde (men who have sex with men; MSM), anal HPV enfeksiyonlarının sıklığı artmakta ve bu durum malign dönüşüm riskini artırmaktadır. Anal intraepitelyal neoplazi (anal intraepithelial neoplasia; AIN), anal kanal kanserlerinin tanımlanmış öncül lezyonu olarak kabul edilir. AIN, özellikle yüksek riskli HPV tipleri (örneğin tip 16 ve 18) ile ilişkili bulunmuştur. HPV'nin anal kanser gelişiminde rolü, serviks kanserine benzer

şekilde, viral E6 ve E7 onkoproteinlerinin p53 ve Rb gibi tümör baskılayıcı proteinleri inaktive etmesine dayanmaktadır. Bu mekanizma hücre döngüsünün bozulmasına ve malign transformasyona yol açmaktadır. HPV enfeksiyonu çoğunlukla cinsel yolla bulaşır. Anal cinsel temas, çok sayıda cinsel partner, konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik (HIV pozitifliği) gibi risk faktörleri, HPV enfeksiyonuna zemin hazırlayarak anal kanal kanseri gelişim riskini artırmaktadır. Bu nedenle, yüksek riskli bireylerde HPV taraması ve anal intraepitelyal lezyonların erken tanısı büyük önem taşımaktadır (60).

#### **2.2.7.4 Vulva kanseri**

Vulva kanserleri, kadın genital sistem malignitelerinin yaklaşık %4'ünü oluşturan nadir görülen tümörlerdir. En sık postmenopozal dönemde görülür ve insidansı 70-79 yaş aralığında pik yapar. Ancak son yıllarda daha genç yaş grubundaki kadınlarda da vaka sayılarındaki artış, HPV enfeksiyonunun bu kanserlerin etiolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (61–63). Çeşitli çalışmalarda vulvar intraepitelyal neoplazilerin (vulvar intraepithelial neoplasia; VIN) %70-90'ının ve invaziv vulva kanserlerinin %40-60'ının yüksek riskli HPV tipleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (64). HPV ile ilişkili olgular genellikle genç yaşta tanı alır, multifokal lezyonlarla birliktedir ve onkojenik HPV tip 16 başta olmak üzere yüksek riskli tiplerle ilişkilidir. Bu durum serviks kanseri ile benzer moleküler mekanizmaların (E6 ve E7 onkoproteinleri aracılı p53 ve Rb baskılanması) vulvar kanserde de rol oynadığını göstermektedir.

Vulva kanserlerinin en sık görülen histolojik tipi, olguların yaklaşık %80-90'ını oluşturan skuamöz hücreli karsinomlardır. Daha nadir olarak melanom, adenokarsinom, bazal hücreli karsinom ve sarkom gibi diğer histolojik alt tipler de bildirilmektedir. Vulvar kanserler nadir görülmesine rağmen erken tanı prognoz açısından büyük önem taşır. Lenf nodu metastazı varlığı ve uygun cerrahi evreleme hastalığın seyrini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (65).

### 2.2.7.5 Vajinal kanserler

Vajinal kanserler, kadın genital sisteminin nadir görülen malignitelerindendir ve tüm jinekolojik kanserlerin yalnızca %1-2'sini oluşturur. Primer vajinal kanser tanısı, servikal veya vulvar kanser öyküsünün ya da bu bölgelere ait lezyonların bulunmadığı durumlarda konulur. En sık görülen histolojik tipi olan skuamöz hücreli karsinom (squamous cell carcinoma; SCC), özellikle yüksek riskli HPV enfeksiyonlarıyla, özellikle de HPV 16 ile yakından ilişkilidir. Vajinal SCC, HPV enfeksiyonunun kalıcı hale gelmesiyle düşük dereceli lezyonlardan (low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL), yüksek dereceli lezyonlara (high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL) ve ardından invaziv kansere dönüşebilir. Bu süreç servikal kanserle benzerlik gösterir. Özellikle HIV ile yaşayan kadınlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, HPV enfeksiyonunun kalıcılığı daha sık görülmekte ve bu da daha genç yaşlarda vajinal kanser görülme sıklığını artırmaktadır (66).

### 2.2.7.6 Serviks kanseri

Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. 2022 yılında yaklaşık 662.000 yeni vaka tespit edilmiş ve 349.000 kadın serviks kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu kanser türü özellikle 15-44 yaş arası kadınlarda sık görülmekte ve bu yaş grubunda ikinci sırada yer almaktadır (7). 2022 yılı itibarıyla dünyada en yüksek insidansa sahip ülke, yüz binde 95,9 ile Eswatini olmuştur. Bu ülkeyi Zambiya (71,5), Malawi (70,9), Zimbabwe (68,2) ve Tanzania (64,8) takip etmektedir (67). Servikal kanser kaynaklı ölümlerin yaklaşık %94'ü düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. HPV Bilgi Merkezi'nin Human Papillomavirüs ve İlgili Hastalıklar Raporu 2020'ye göre Dünya'da serviks insidansının en yüksek olduğu bölge Güney Afrika ülkeleri; Türkiye, diğer ülkelere kıyasla serviks kanserinde daha düşük insidansa sahiptir. 2020 yılı verilerine göre Türkiye'deki serviks kanseri tanısı alan kişi sayısı 2.532'dir ve 1.245 kadın bu hastalıktan ölmüştür. Serviks kanserinin Türkiye'deki insidansı yüz binde 5,93'tür. Serviks kanseri Türkiye'de kadınlarda görülen kanserler arasında 12. sıradayken; 15-44 yaş arası kadınlarda görülen kanserlerde beşinci sıradadır. Kanserden kaynaklı ölümler arasında kadınlarda 12. sıradayken; 15-44 yaş arası kadınlarda sekizinci sıradadır (68).

### 2.2.7.6.1 Serviks kanserlerinde risk faktörleri

#### 2.2.7.6.1.1 Serviks kanserlerinde değiştirilebilir risk faktörleri

- HPV enfeksiyonu, serviks kanseri için en önemli risk faktörüdür. HPV cilt yüzeyindeki hücreleri enfekte eder ve insandan insana vajinal, anal, oral cinsel ilişki sırasında bulaşabilir.
- Cinsel ilişki öyküsü; genç yaşta cinsel aktif olmak (özellikle 18 yaşından önce), çok sayıda cinsel partnerle olmak, HPV açısından yüksek riskli bir partnerle olmak risk oluşturmaktadır.
- Tütün ürünleri kullanan kadınlar kullanmayan kadınlara göre serviks kanseri açısından daha yüksek risk altındadır. Tütün ürünlerinin serviks hücrelerinde DNA hasarına yol açtığı ve bağışıklığı zayıflattığı düşünülmektedir.
- Zayıflamış immün sistem; özellikle HIV enfeksiyonu olan bireyler, immüniteyi baskılayan ilaç kullanan bireyler, otoimmün hastalığı olan bireyler, organ transplantasyonu yapılmış bireyler HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri gelişimine daha yatkındır.
- Bazı çalışmalar, geçirilmiş veya devam eden klamidya enfeksiyonu olan kadınlarda HPV'nin daha sık serviks kanserine yol açtığını göstermiştir.
- Uzun süre oral kontraseptif kullanımı; oral kontraseptif kullanımı bırakıldıktan sonra yıllar içinde risk azalmaktadır.
- Çok sayıda term gebelik geçirmek; üç ya da daha fazla term gebelik geçiren kadınlarda hormonal değişiklikler ve gebelik sırasında zayıflayan immün sistemden dolayı servikal kanser gelişim riski artmaktadır.
- Erken yaşta term gebelik; 20 yaşından önce term gebelik geçiren kadınlarda 25 yaş ve üzeri term gebelik geçiren kadınlara göre risk artmıştır.
- Ekonomik koşullar; düşük sosyoekonomik düzey aynı zamanda sağlığın genel bir belirleyicisidir ve serviks kanseri tarama programına, teşhis ve tedaviye erişimi zorlaştırabilmektedir.
- Meyve-sebze gibi lifli besinlerden fakir diyet ile beslenmek.

### **2.2.7.6.1.2 Serviks kanserlerinde değiştirilemeyen risk faktörleri**

- Diethylstilbestrol 1938-1971 yılları arasında abortusu önlemek amacıyla gebelere verilmiş, kız çocuklarında binde bir düzeyinde vajen ya da servikste adenokarsinoma neden olduğu görülmüştür. Vajende serviksten daha sık adenokarsinoma neden olmaktadır. Bu kişiler, HPV ile skuamöz hücreli serviks kanseri gelişmesi açısından da daha riskli gruptur.
- Aile öyküsü; bireyin annesinde ya da kız kardeşinde serviks kanseri varsa ailesinde serviks kanseri öyküsü olmayan bireylere göre risk artmıştır.

### **2.2.7.6.1.3 Serviks kanser riskini azaltan faktörler**

- Rahim içi araç (RİA) kullanılmasının, bir yıldan az süre kullanan kadınlarda bile RİA çıkarıldıktan sonra da serviks kanseri gelişmesine karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (69).

### **2.2.7.6.2 Serviks kanserinde semptom, teşhis, evreleme ve tedavi**

#### **2.2.7.6.2.1 Serviks kanserinde semptomlar**

Erken evrede serviks kanseri genellikle asemptomatiktir ve rutin tarama veya pelvik muayene ile tanı alabilir (70). Görülen semptomlar post-koital veya anormal vajinal kanamadır (71). Bol miktarda kötü kokulu vajinal akıntı da semptom olarak görülebilir ama tek başına nadiren olur (72). Alt ekstremitelerde ödem, yan ağrısı ve siyatik hastalığı üçlemesi pelvik duvar lezyonu olduğunu düşündürebilir. Vajinadan idrar gelişi, vezikovajinal fistülün bir semptomu olup mesane invazyonunu, vajinadan gaita çıkışı rektovajinal fistülün bir semptomudur ve rektum invazyonunu göstermektedir (73).

#### **2.2.7.6.2.2 Serviks kanseri teşhisi**

Teşhis, servikal biyopsinin histopatolojik değerlendirmesine dayanmaktadır. Serviks kanseri semptomlarıyla gelen kadınlara pelvik muayene, serviks ve vajinal mukoza değerlendirmesi ve servikal sitoloji yapılmalıdır. Serviks ve vajinal mukoza değerlendirmesi spekulumla yapılmalıdır. Kanser mikroinvazivse veya endoservikal kanaldaysa serviks normal görünebilir. Serviks kanseri lenfatik dolaşım yoluyla metastaz yapabilir ve ileri evrelerde büyümüş, sertleşmiş inguinal ve supraklavikular

lenf nodları palpe edilebilir. Semptomatik hastalarda veya görünürde lezyon olmaksızın sitolojisi invazyonu işaret eden kadınlarda kolposkopi ve biyopsi yapılmalıdır. Klinik veya servikal sitolojide kanser şüphesi olan ama servikal biyopsilerin histopatolojik değerlendirmelerinde doğrulanmamış durumlarda koni biyopsi yapılması gerekmektedir (74).

#### **2.2.7.6.2.3 Serviks kanseri evrelemesi**

Serviks kanseri evrelemesi klinik olarak yapılır ancak klinik bulgulara ilaveten tümör büyüklüğü ve boyutunu öğrenmek için mevcutsa görüntüleme ve patoloji kullanılabilir. 2018'de sunulan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (International Federation of Gynaecology and Obstetrics; FIGO) evrelemesine göre (74);

Evre I: Karsinom, tamamen serviksle sınırlıdır. (Korpusa uzanım ihmal edilmelidir.) İnvaziv kanserin sadece mikroskopla teşhis edilip maksimum invazyon derinliğinin 5 mm ve altında olduğu durumlarda IA; 5 mm'nin üzerindeyse IB'ye karşılık gelir.

Evre II: Uterus invazyonu vardır ama vajinanın alt 1/3'üne veya pelvik duvara uzanım yoktur. Parametrial invazyon olmaksızın tutulum vajinanın üst 2/3'üyle sınırlıysa IIA, parametrial invazyonun olduğu ama pelvik duvara uzanımın olmadığı durumlarda IIB olarak sınıflandırılır.

Evre III: Karsinom vajinanın alt 1/3'üne uzanır ve/veya pelvik duvara uzanır ve/veya hidronefroz-afonksiyone böbreğe sebep olur ve/veya pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu yapar. Pelvik duvara uzanımı olmaksızın vajinanın alt 1/3'üne uzanıyorsa IIIA, pelvik duvara uzanım var ve/veya bilinen başka bir sebep olmaksızın hidronefroz veya afonksiyone böbrek varsa IIIB, tümör büyüklüğü ve boyutundan bağımsız olarak paraaortik ve/veya pelvik lenf nodu tutulumu varsa IIIC'ye karşılık gelir.

Evre IV: Kanser, gerçek pelvisin ötesine yayılmış veya mesane veya rektum mukozası tutulmuştur ve bu tutulum biyopsiyle doğrulanmıştır. IVA, kitlenin komşu organlara yayıldığını; IVB uzak organlara yayıldığını ifade eder.

#### **2.2.7.6.2.4 Serviks kanseri tedavisi**

Çok küçük boyuttaki evre I servikal tümörler çeşitli cerrahi prosedürlerle tedavi edilebilir. Fertilitenin korunmasını isteyen genç kadınlarda radikal trakelektomiyle serviks alınıp üst vajina-korpus anastomozu yapılır ancak bu işlem ileriki gebeliklerde komplikasyona yol açabilir. Servikse sınırlı büyük boyuttaki evre I (4 cm) ve evre II-IV kanseri olan hastalar Sisplatin tabanlı kemoterapiyle birlikte radyoterapi alırlar. Bu multimodal tedavi ileri evre hastalara klinik koşullara bağlı olarak %40-80 kür sağlayabilir. Paclitaksel ve Bevacizumab ile kombine olarak Sisplatin veya Karboplatin metastatik serviks kanseri hastalarında genellikle en iyi palyatif seçenek olarak düşünülmektedir. Sekonder kemoterapi çoğu hastada minimal iyileşme sağlar. İmmünoterapi seçeneği olarak Pembrolizumab (PD-1 inhibitörü) PD-L1 taşıyan, kemoterapi esnasında ve sonrasında ilerleyen metastatik veya nüks eden servikal kanserlerde kullanımı FDA tarafından 2018 yılında onaylanmıştır (75,76).

#### **2.2.7.6.3 Serviks kanseri taraması**

Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu ile serviks kanseri gelişimi arasındaki uzun latent dönem, tarama programlarının hem insidansı hem de mortaliteyi azaltmada etkili bir halk sağlığı müdahalesi olmasını sağlamıştır. Serviks kanseri taramalarının birincil amacı, ileride invaziv kansere dönüşme potansiyeli taşıyan tedavi edilebilir lezyonların (CIN2, CIN3 ve adenokarsinoma in situ [AIS]) erken dönemde tespit edilmesidir. İkincil ancak önemli bir hedef ise, erken evredeki invaziv serviks kanserlerinin saptanmasıdır. Bu yaklaşım hem hastalığa bağlı mortalitenin hem de tedaviye bağlı morbiditenin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (77).

Türkiye’de serviks kanseri taraması KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi), Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM), Toplum Sağlığı Merkezlerinde (TSM) ve Sağlıklı Hayat Merkezlerinde (SHM) 30-65 yaş arasındaki kadınlara beş yılda bir Pap-smear ve HPV DNA testiyle yapılmaktadır (78)

Bu taramalarda öncelikle HPV DNA testi yapılmaktadır.

- HPV DNA testi negatif ise beş yıl sonra kontrol önerilir.
- HPV DNA testi pozitif ise HPV tiplendirmesi yapılır. Sonuç raporlarında 16 ve 18 belirtilmekte, geri kalan 11 tip diğer HPV tipi ise (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) “Diğer” diye belirtilmektedir. Bunlar yüksek riskli HPV tipleridir (79).

#### **2.2.7.6.3.1 Testlerin değerlendirilmesi**

Türkiye’de toplum tabanlı serviks kanseri tarama test sonuçları ASM’lerde Aile Hekimliği Bilgi Sistemi’ne (AHBS), TSM Birimlerinde ise haftada bir Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Programlar ve Kanser Birimi’nce AHBS’ye kaydedilmek üzere ASM’lere bildirilir. Pap-smear yöntemiyle yapılan taramalarda Bethesda raporlama sistemi (2001) kullanılır. İncelenen negatif lamlar beş yıl, pozitif lamlar 20 yıl olmak üzere arşivlenir. Kişiler, en geç 20 gün içinde sonuç ve bundan sonraki süreç hakkında bilgilendirilir, gerekli yönlendirmeler yapılır.

#### **2.2.7.6.3.2 Normal sonucu olan hastalarda uygulanacak yönetim**

HPV testinin negatif olması veya Pap-smear’in patoloji raporunun normal gelmesi durumunda kişi bilgilendirilir. HPV testine göre, serviks kanseri yapan virüsü taşımadıkları, Pap-smear testine göre, alınan sürüntüde kanser öncülü hücrelerin olmadığı söylenir. Kişiye beş yıl sonra tekrar serviks kanseri taraması yaptırması söylenir. Yetersiz örnek alımı durumunda bireylerin tarama testleri tekrar edilir.

#### **2.2.7.6.3.3 Anormal sonucu olan hastalarda uygulanacak yönetim**

Anormal sonuç HPV testinin pozitif olması veya Pap-smear’de anormal hücrelerin görülmesidir (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, Atipik glandüler hücreler vb.). Bu sonuçlar, kanser tanısı değildir, ancak kişinin tekrar değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. HPV testi pozitif çıkarsa Pap-smear testi yaptırmak için, Pap-smear sonucu anormal çıkarsa, tedavi gerektiren bir sorun olup olmadığını belirlemek için serviksin daha ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesi gerekir. Bunun için birey ileri merkezlerdeki kadın doğum uzmanlarına yönlendirilir. Sevk edilecek ileri merkezler ve kolposkopi çekim merkezleri (kamu ya da özel merkezlere ait merkezler), Türkiye Halk

Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı'nca belirlenir ve kalite standartları açısından denetlenir. HPV Testi pozitif olanlara; Türkiye Halk Sağlığı Kurumunca da refleks sitoloji bakılabilir ve sonuçlar HPV testini çalışan birime bildirilir.

#### **2.2.7.6.3.4 Tarama testlerinin kabul edilmemesi durumunda yönetim**

Bireylere serviks kanseri ve taraması hakkında gerekli eğitim verildikten sonra, kişi taramayı reddedebilir. Bu durumda bireyin kendi isteği ile HPV veya Pap-smear testini istemediği ASM'lerde AHBS'ye, TSM birimlerinde ise bireylerin kişisel dosyasına işlenir ve imzalı beyanları alınır. Bir yıl sonra taramaya tekrar davet edilir (68).

#### **2.2.8. Human papillomavirüs ilişkili lezyonların tedavisi**

HPV ile ilişkili servikal hastalıkların tamamen tedavi edildiğine dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır; tedavinin birincil amacı, semptomları hafifletmek, siğillerin bulunduğu transformasyon zonunu ortadan kaldırmak ve gelecekte gelişebilecek invaziv serviks kanseri riskini azaltmaktır. Bununla birlikte, tedavinin etkinliği; enfekte partnerden yeniden bulaşma, latent virüsün reaktivasyonu veya çevredeki enfekte hücrelerden kaynaklanan viral yayılım nedeniyle sık görülen nükslerle sınırlanabilmektedir. HPV ile ilişkili hastalıkların yönetimi ve tedavisi, büyük ölçüde enfeksiyona neden olan HPV tipine, mevcut tedavi seçeneklerine ve hastalığın evresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (80).

Tedavi seçenekleri (81):

**Podofilotoksin:** Mikrotübüllere bağlanıp mitoz bölünmeyi inhibe ederek siğil nekrozunu indükleyen topikal bir tedavidir. Pahalı olmadığı ve kolaylıkla hasta kendine uygulayabildiği için pek çok doktor tarafından ilk sırada tercih edilmektedir. Tedavi başarısı %45-77 arasında değişir. Kızarıklık, ağrı, yanma, kaşıntı, şişme tipik yan etkileridir.

**İmiquimod (>%5 veya %3,75 krem):** Toll benzeri reseptörlere bağlanarak inflamatuvar yanıt oluşturan, immün hücreleri aktive ettiği düşünülen, hastanın kendi kendine topikal yolla uyguladığı immünmodülatör bir ajandır. Siğiller, %5'lik İmiquimod krem ile haftada 3 defa 16 haftaya kadar uygulanabilen tedavi rejiminde

hastaların %56'sından temizlenir bu sıklık kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Nüks oranı %13'e yakındır. Lokal inflamatuvar advers etkiler yaygındır. %3,75'lik formülasyonda temizlenme sıklığı daha düşük olmakla birlikte tedavi süresi daha kısadır (günde 1 kez, en fazla 8 hafta) ve daha az lokal veya sistemik advers etki görülür. Vajinal, servikal veya anal lezyonların tedavisinde kullanılmamalıdır ve gebelikte güvenliği henüz kanıtlanmamıştır.

**Sinekateşin:** 2006 yılında FDA tarafından dış genital ve perianal siğiller için kullanımı onaylanan, hasta tarafından uygulanan topikal bir tedavi şeklidir. Üç farklı çift kör, randomize kontrollü çalışmada tedavi başarısının %54-65 ve nüks sıklığının %5,9-12 arasında olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri genelde hafiftir ve lokal kızarıklık, yanma, kaşıntı ve ağrıyı içerir.

**İnterferon:** Rekombinant interferon alfa perianal lezyonlar dahil genital siğillerin intralezyonel tedavisinde kullanılırken vajinal, servikal ve anal lezyonların tedavisinde kullanılmamalıdır. Baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, yorgunluk gibi advers etkileri vardır. Maliyetli bir tedavi olduğu için daha ucuz tedavilere cevap vermeyen ağır vakalar için saklanmalıdır.

**Kriyoterapi (Sıvı azot tedavisi):** HPV ile ilişkili lezyonların tedavisinde kullanılan kriyoterapi (sıvı nitrojen uygulaması), hücre ölümüne yol açarak etki gösterir. Genital siğiller genellikle iki veya üç haftalık seans sonrasında kaybolur, ancak sıklıkla tekrar eder. Toksik olmaması ve ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmemesi nedeniyle kriyoterapi, hastalıklı servikal doku tedavisinde de kullanılabilir. Lokal ağrı sık görülen bir yan etkidir. Nüks sık görülebilir.

**Trikloroasetik asit (Trichloroacetic Acid - TCA):** Doku proteinlerinin kimyasal koagülasyonu yoluyla siğillere zarar veren koroziv bir asittir. Vulva ve vajinaya uygulanabilir ve gebelik esnasında kullanılabilir.

**Cerrahi metodlar:** Ekzofitik lezyonlar, %1 Lidokain ile intradermal enjeksiyon sonrası cerrahi olarak çıkarılabilir. Bu tedavi genellikle iyi tolere edilir; ancak skar oluşumuna neden olabilir ve hemostaz gerektirir.

**Elektrokoter:** Vulvar ve vajinal lezyonların ablasyonu için kullanılabilir. Kriyoterapiye göre avantajı siğilleri yok etmede tek tedavi seansının genellikle yeterli olmasıdır. Dezavantajı; anestezi uygulanmasının ve ameliyathanede yapılmasının gerekmesidir. Eğer mümkünse, lazer tedavisi genellikle elektrokotere tercih edilir çünkü işlem sonrası daha az kanama ve ağrıya sebep olur.

**Lazer tedavisi:** Lazer tedavisi, ekzofitik lezyonların ve HPV ile enfekte olmuş diğer dokuların yok edilmesini sağlarken normal dokunun korunmasına olanak tanır. Genellikle lokal anestezikler yeterli olur. Genital lezyonlar için etkinliği diğer tedavilere en az eşit düzeydedir (%60-90) ve nüks sıklığı düşüktür (%5-10). Komplikasyonlar arasında lokal ağrı, vajinal akıntı, periüretal şişlik ile penis veya vulvada şişlik yer alır. Lazer tedavisi, HPV'nin neden olduğu servikal displazi ve anal hastalıkların tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır.

**Terapötik aşılar:** HPV ile ilişkili kanserlere sahip hastalarda konjenital ve edinilmiş (adaptif) bağışıklık sistemleri değişime uğramıştır. Antitümör bağışıklık yanıtları, virüse özgü bazı mekanizmalarla baskılanır. Geliştirilmekte olan çok sayıda terapötik (tedavi edici) aşı, HPV ile ilişkili kanserlerde ifade edilen E6 ve E7 onkoproteinlerine karşı hücre aracılı bağışıklık yanıtını artırmak üzere tasarlanmıştır. Bu tür aşılar, mevcut tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınması oldukça zor olan HPV ile ilişkili kanserlerin tedavi edilebilme potansiyelini arttıracaktır. Ancak bugüne dek kaydedilen ilerlemelere rağmen, HPV enfeksiyonu veya HPV ile ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik onaylı bir HPV aşısı henüz mevcut değildir.

Yüksek etkinlik, düşük toksisite, düşük maliyet ve düşük nüks oranlarını bir araya getiren; HPV ilişkili genital hastalıkların optimal tedavi metodu hâlihazırda yoktur. Kriyoterapi; penis ve vulvanın genital siğilleri için en güvenli, en ucuz ve en etkili yöntemdir. Ancak genital siğiller için yapılan tüm tedavi yöntemleri yüksek nüks oranına sahiptir. Vajinal lezyonu olan kadınlar, kolposkopi ve bu lezyonların tedavisinde deneyimli bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanına sevk edilmelidir. Anal ve perianal lezyonlar için kriyoterapi ve cerrahi yöntemler en güvenli ve en etkilidir.

Perianal lezyonu olan hastalara anoskopi veya sigmoidoskopi yapılmalı ve şüpheli lezyonlardan kanser ekartasyonu için biyopsi alınmalıdır.

### **2.3. Human papillomavirüs enfeksiyonunu ve ilişkili hastalıkları önleme**

#### **2.3.1. Human papillomavirüs'e maruz kalımı azaltabilecek davranış önerileri**

HPV enfeksiyonları; enfekte genital deri, mukozal yüzeyler veya salgılarla doğrudan temas yoluyla bulaşır. Hem kadınlarda hem erkeklerde yapılan çok sayıda çalışma, HPV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların yaşam boyu cinsel partner sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle cinsel ilişkiden kaçınmak (abstinans) HPV enfeksiyonlarını azaltabilir. Hiç cinsel ilişki yaşamamış bireylerde HPV saptanma sıklığı daha da düşüktür. Katılımcı sayısı sınırlı bazı çalışmalar, penetratif olmayan cinsel aktivitelerin de HPV bulaşmasında etkili olabileceğini ortaya koymuştur. HPV sadece cinsel ilişki ile değil, genital bölgeye dokunma gibi farklı temas biçimlerinde de bulaşabilmektedir. Bu nedenle cinsel ilişki öyküsü olmayan bireylerin de HPV ile enfekte olabilmesi mümkündür.

Lateks kondom kullanımı, HPV enfeksiyonu ve genital siğiller ya da servikal prekanseröz lezyonlar gibi HPV ile ilişkili hastalık riskini azaltır. Kondomun doğru ve tutarlı şekilde kullanımı, kadınlarda CIN ve erkeklerde HPV'ye bağlı penis lezyonlarının gerilemesi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak korunma amaçlı kondom kullanımı kısmen etkili bir yöntem olarak kabul edilmeli, servikal kanser taraması ya da HPV bağışıklaması gibi etkili stratejilerin yerine geçmemelidir.

#### **2.3.2. Human papillomavirüs bağışıklaması**

HPV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların önlenmesinde birincil (primer) koruma önlemi HPV aşılardır. Bu aşılarda HPV'nin L1 majör kapsid proteininden oluşan virüs benzeri partiküller içerir. L1 proteini maya veya böcek hücreleri gibi ökaryotik hücrelerde eksprese edildiğinde kendiliğinden virüs benzeri partiküllere dönüşür. Bu virüs benzeri partiküller gerçek HPV virionlarıyla aynı epitoplara taşır ancak genetik materyal içermediği için enfeksiyon oluşturamaz, onkojenik değildir. HPV aşılarının immünojenitesi, viral kapsidlere karşı nötralizan antikorların gelişimine dayanır (82).

HPV aşılarının onkojenik tiplere karşı %95 etkili olduğu, aşının cinsel aktivite başlamadan önce uygulanması halinde prekanseröz lezyonlara ve persistan enfeksiyonlara karşı neredeyse %100 koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (83). Günümüze kadar pek çok büyük ölçekli çalışmalar ile HPV aşılarının yüksek güvenlik ve etkinlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bu aşılardan mevcut enfeksiyon veya hastalık üzerinde terapötik etkisi kanıtlanamamıştır (84).

Bivalan aşı (Cervarix); HPV tip 16 ve 18'e karşı geliştirilen L1 virüs benzeri partikül içeren aşıdır. 0, 1 ve 6. aylarda intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Aşı Amerika Birleşik Devletleri, Güney Amerika, Avrupa ve Asya'dan 15-25 yaş aralığındaki 18.644 kadında test edilmiştir. Servikal kanser ve prekanseröz servikal lezyonlara (CIN 1, CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situ) neden olabilen HPV tip 16 ve 18'i önleyen bivalan aşı olarak 9-25 yaş aralığındaki kadınlarda kullanılmak üzere 2009'da FDA onayı almıştır (85).

Quadrivalan aşı (Gardasil); HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı geliştirilen L1 virüs benzeri partikül içeren aşıdır. 0, 2 ve 6. aylarda uygulanır. Gardasil FDA tarafından 2006 yılında 9-26 yaş aralığındaki kadın ve erkeklere uygulanmak üzere onaylanmıştır. 20.000'den fazla katılımcıyı içeren dört randomize, çift kör klinik çalışmanın verilerine göre; dış genital siğillere karşı aşının etkinliği %98,9 (95% GA, %93,7-100) olarak bulunmuştur. Servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN) karşı koruyuculuk %95,2 (95% GA, %87,2-98,7); HPV tip 16 veya 18 ile ilişkili CIN 2/3 veya adenokarsinoma in-situya (AIS) karşı %100 (95% GA, %92,9-100); aynı tiplere bağlı VIN 2 ve 3 ile vajinal intraepitelyal neoplazi (vaginal intraepithelial neoplasia; VaIN) 2 ve 3'e karşı ise %100 (95% GA, %55,5-100,0) olarak saptanmıştır (84).

Dörtlü HPV aşısına ilişkin güvenlik verileri, aşı uygulanan 9-26 yaş arası yaklaşık 12.000 kadın ile alüminyum içeren ya da salin plasebo alan yaklaşık 10.000 kadını içeren yedi klinik çalışmadan elde edilmiştir. Aşı grubundaki genç kadınlar, enjeksiyon bölgesine ait advers olayları plasebo grubundakilere kıyasla daha yüksek sıklıklarda bildirmiştir. Sistemik advers olaylar ise her iki grupta benzer sıklıkta raporlanmış ve büyük oranda hafif veya orta şiddette olduğu bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar ise iki

grup arasında benzerlik göstermiştir. Çalışmalar sırasında aşı grubunda 10, plasebo grubunda ise yedi kişi yaşamını yitirmiş olup, bu ölümlerin hiçbiri aşı ile ilişkili bulunmamıştır.

Dörtlü HPV aşısı şu endikasyonlarla onaylanmıştır; (1) 9-26 yaş arası kız çocukları ve kadınlarda HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'in neden olduğu genital siğiller ve serviks kanserine karşı koruma, (2) aynı yaş grubunda servikal AIS, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ve CIN 1 dahil olmak üzere prekanseröz veya displastik lezyonlara karşı koruma, (3) 9–26 yaş arası erkek çocukları ve erkeklerde HPV tipleri 6 ve 11'in neden olduğu genital siğillere karşı koruma, (4) 9-26 yaş arası bireylerde HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'e bağlı anal kanser ve ilişkili prekanseröz lezyonlara karşı koruma. Aşının koruyuculuğunun süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, üç dozluk aşılama serisini takiben yapılan 10 yıllık klinik takiplerde koruyuculukta azalma olduğuna dair herhangi bir bulgu saptanmamıştır (86).

HPV tip 16 ve 18, dünya genelindeki tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %70-76'sına neden olmakla birlikte küresel veriler invaziv serviks kanserlerinde en sık saptanan diğer HPV tiplerinin ise 31, 33, 35, 45, 52 ve 58 olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda, 2014 yılında FDA tarafından, dörtlü HPV aşısının hedeflediği tipler olan HPV 6, 11, 16 ve 18'e ek olarak beş yeni onkojenik HPV tipe (31, 33, 45, 52 ve 58) karşı koruma da hedeflenen dokuzlu L1 VLP aşısı onaylanmıştır. Nonavalan (dokuz değerli, Gardasil-9) 0., 2. ve 6. aylarda intramüsküler olarak uygulanmaktadır (7,87).

16-26 yaş arası kızlar ve kadınlarda yapılan klinik çalışmalarda, dokuzlu HPV aşısı, HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'e karşı dörtlü aşı ile karşılaştırıldığında en az dörtlü aşı kadar (noninferior) antikor yanıtı oluşturmuştur. 16-26 yaş arası kadınlarda, beş ek onkojenik HPV tipine bağlı yüksek dereceli servikal, vulvar veya vajinal hastalıklara karşı aşının etkinliği %96,7 (95% GA, %80,9-99,8) olarak bulunmuştur. Diğer mevcut HPV aşılarında olduğu gibi, dokuzlu HPV aşısı da güvenlidir ve oldukça iyi tolere edilmektedir (88).

Matematiksel modeller, dokuzlu HPV aşısının dünya genelindeki HPV ile ilişkili skuamöz hücreli kanserlere karşı sağladığı korumanın %90 düzeyine ulaşabileceğini

öngörmektedir. Bununla birlikte, gerçek etki büyük ölçüde aşının uygulanma sıklığına bağlıdır; özellikle serviks kanserinin yaygın görüldüğü ve aşının hâlihazırda maliyet nedeniyle erişilemez olduğu düşük gelirli ülkelerde bu etki sınırlı kalabilir.

Her üç aşı da üç dozluk uygulama şemaları ile onay almış olsalar da aşılama şemasını basitleştirmek, maliyetleri azaltmak ve aşıya erişimi artırmak amacıyla iki dozluk bir uygulama şeması gündeme gelmiştir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda, adolesan kız çocuklarında uygulanan iki dozluk HPV aşı şemasının, HPV tip 16 ve 18'e karşı oluşturduğu geometrik ortalama antikor konsantrasyonlarının (geometric mean concentration; GMC) 24 ay boyunca üç dozluk şemaya göre daha düşük olmadığı (noninferior) bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda birçok ülke iki dozluk HPV aşı takvimini benimsemiştir (89,90).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention; CDC), HPV aşılmasına 15. yaş gününden önce başlayan bireyler için 0. ve 6-12. aylarda olmak üzere iki doz HPV aşısı uygulanmasını önermektedir; çünkü bu yaş grubunda bağışıklık yanıtı oldukça güçlüdür. Aşılama serisine 15 yaşında veya daha sonra başlayan bireyler ile HIV/edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) dahil bazı immün yetmezlik durumları olan bireyler için ise 0., 1-2. ve 6. aylarda olmak üzere üç dozluk bir HPV aşı şeması önerilmektedir (91).

Dörtlü ve dokuzlu HPV aşıları 9-26 yaş arası kız ve erkekler, ikili aşı ise 9-25 yaş arası kızlar için ruhsatlandırılmıştır. Üç aşının da 0., 1-2. ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk şema ile kullanımı onaylanmıştır ancak Ekim 2016'da yeni klinik çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurularak, FDA dokuzlu HPV aşısının 9-14 yaş arası kız ve erkek çocuklarda iki dozluk bir şema ile uygulanmasını da onaylamıştır (92).

Eş zamanlı olarak Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices; ACIP) de Kasım 2015-Ekim 2016 döneminde iki dozluk şemanın immünojenite, etkinlik ve etkililiğine ilişkin kanıtları gözden geçirmek, iki dozluk aşılama şemasının potansiyel fayda ve zararlarını ele almak ve sağlık ekonomisi analizlerini incelemek amacıyla aylık toplantılar düzenlemiştir. Bu

süreçte 9-14 yaş grubunda, 0. ve 6. ay ( $\pm 4$  hafta) aralıklarla uygulanan dokuzlu, dördlü veya ikili HPV aşılarının yalnızca iki doz uygulanmasına ilişkin önemli ya da kritik sağlık sonuçlarına ilişkin birincil verileri içeren çalışmalar sistematik olarak gözden geçirilmiştir (92). İncelenen immünojenisite sonuçları arasında serokonversiyon, geometrik ortalama antikor titresini (geometric mean titer; GMT) ve antikor afinitesi yer almıştır. FDA'nın iki dozluk dokuzlu aşı şemasını onaylamasına temel oluşturan klinik çalışmada 9-14 yaş arası kız ve erkek çocuklar ile 16-26 yaş arası kızlar ve genç kadınlar karşılaştırılmıştır. Dokuzlu HPV aşısını 0. ve 6-12. aylarda alan 9-14 yaş grubundaki kişilerde serokonversiyon oranları ve geometrik ortalama antikor titreleri (GMT) açısından noninferiorite kriterleri sağlanmıştır. Ayrıca 9-14 yaş arasında iki doz aşı alan bireylerdeki GMT'ler, 16-26 yaş arasında üç doz alan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Dördlü ve ikili aşılar ile yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlemlenmiştir (93). Bu bağlamda, 9-14 yaş grubunda uygulanan iki dozluk şemanın immünojenisitesi klinik etkinliği kanıtlanmış 15-26 yaş arası üç dozluk şema ile karşılaştırıldığında eşdeğer bulunmuştur (GRADE kanıt düzeyi 3) (91).

Genel ve özel durumlarda aşılama önerileri aşağıdaki gibi özetlenebilir (91);

- 11-12 yaşta HPV aşılması rutin olarak önerilir ancak aşılamanın 9 yaşından itibaren başlatılması da güvenlidir.
- Daha önce aşılanmamış bireyler için; kadınlar 26 yaşına kadar, erkekler 21 yaşına kadar, istenirse 22-26 yaş arası erkekler için de aşı uygulanabilir.
- 15. yaş gününden önce aşılama başlayanlar için iki dozluk şema önerilir (0., 6-12. aylarda). 15 yaş ve sonrasında aşılama başlananlar için üç dozluk şema uygulanır (0., 1-2., 6. aylarda)
- Daha önce aşılanmış kişiler; 15 yaşından önce en az iki doz aşılanmış bireyler tam aşılanmış kabul edilir, 15 yaş ve üzerinde ise üç doz alanlar tam aşılanmış kabul edilmektedir. Dokuzlu, dördlü ya da ikili başlanan aşılama serisi dokuzlu aşı ile tamamlanabilir. İkili veya dördlü aşı ile tam aşılanan bireyler için dokuzlu aşı ile ek doz yapılması önerisi bulunmamaktadır.

- Aşı takviminde kesinti olması halinde aşı serisine yeniden başlanması gerekmez. Uygulanacak doz sayısı, ilk dozun yapıldığı yaşa göre belirlenmektedir.
- Cinsel istismar veya saldırı öyküsü olan çocuklar için aşılama 9 yaşında başlatılmalıdır.
- Erkeklerle seks yapan erkekler ve trans bireyler için 26 yaşına kadar aşılama önerilir.
- İmmünsüprese bireylerde (HIV, immün yetmezlik, kanser öyküsü, organ nakli ve otoimmün hastalıklar gibi) 9-26 yaş arası tüm bireyler için üç dozluk şema önerilir (94).

#### **2.4. Human papillomavirüs - Human immunodeficiency virüs ilişkisi**

HIV (Human immunodeficiency virus), Türkçe'de insan bağışıklık yetmezliği virüsü olarak adlandırılan bir hastalık etkenidir. Virüs insan bağışıklık hücrelerine nüfuz ederek bağışıklık sistemini zayıflatır ve fırsatçı enfeksiyonların görülmesine neden olur (95). HIV ve HPV virüsleri anogenital bölgeyi enfekte ettiği için doğrudan etkileşime girebilir. Bununla birlikte immünolojik etkileşimler olduğu yönünde de kanıtlar vardır (96). HIV enfeksiyonu, düşük dereceli CIN dahil olmak üzere, servikal kanserin doğrudan öncüsü olan CIN III gibi prekanseröz servikal lezyonlarla tutarlı bir şekilde ilişkilidir. HIV/AIDS'li kadınlar, genel kadın popülasyonuna göre servikal kansere ve bazı vulvar, vajinal ve orofaringeal tümör türlerine önemli ölçüde daha sık yakalanmaktadır (97). HIV pozitif kişilerde HPV enfeksiyonu riskinin yaklaşık iki katına çıktığı, HPV klirensinin (temizlenme) ise yaklaşık olarak yarıya düştüğü gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak HIV'nin sadece HPV hastalığının ilerlemesini hızlandırarak değil, aynı zamanda HPV edinme riskini ve kalıcılığını artırarak hastalık yükünü artırdığı söylenebilir (97). Araştırmalar, düşük CD4+ T lenfosit düzeyleri ile servikal kanser riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir. Antiretroviral tedavi (antiretroviral therapy; ART) alan HIV enfekte kadınlarda, HPV enfeksiyonu ve serviksteki prekanseröz lezyonların görülme olasılığının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, ART'nin uygulanmaya başlanmasından bu yana HIV enfekte

kadınlarda servikal kanser insidansında belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Bu durum, ART öncesinde edinilmiş onkojenik HPV enfeksiyonlarının hastalık üzerindeki etkisinin devam etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Servikal kanserde olduğu gibi, anal kanser insidansı da HIV enfeksiyonundan belirgin biçimde etkilenmektedir. HIV ile enfekte erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) ve HIV pozitif kadınlar, HIV negatif bireylere kıyasla çok daha yüksek anal kanser oranlarına sahiptir. Özellikle HIV pozitif MSM bireylerde anal kanser insidansı, her 100.000 kişide 130 vakaya kadar çıkarken, bu oran HIV negatif MSM bireylerde 100.000’de 5 vaka civarındadır. ART’nin uygulanması, HIV ile enfekte bireylerde anal kanser veya yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazi insidansını azaltmamıştır (98,99).

## **2.5. Sağlık ekonomisi değerlendirme yöntemleri**

Sağlık hizmetlerinde artan harcamalar ve kaynakların kısıtlı olması, sunulan hizmetler arasında etkin bir seçim yapma zorunluluğunu doğurmaktadır. Bu amaçla geliştirilen ekonomik değerlendirme yöntemleri, alternatif sağlık müdahalelerinin maliyetlerini ve sonuçlarını karşılaştırmalı olarak analiz etmeyi sağlar (100). Sağlık ekonomisinde dört ana tam ekonomik değerlendirme yöntemi bulunur. Bunlar; Maliyet Minimizasyon Analizi (Cost-Minimization Analysis; CMA), Maliyet Etkililik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis; CEA), Maliyet Fayda Analizi (Cost-Utility Analysis; CUA) ve Maliyet Kazanç Analizidir (Cost-Benefit Analysis; CBA). Bu yöntemler, temelde müdahalelerin sağlık çıktısını ölçme biçimleri açısından ayrılır (12).

### **2.5.1. Maliyet Minimizasyon Analizi (CMA)**

Maliyet minimizasyon analizi, iki veya daha fazla müdahalenin etkinlik açısından eşdeğer olduğu durumlarda yalnızca maliyetleri karşılaştıran en basit değerlendirme yöntemidir. Bu analizde müdahalelerin sağladığı sağlık sonuçlarının aynı olduğu varsayılır, dolayısıyla amaç aynı faydayı sağlayan alternatifler arasında en düşük maliyetli seçeneği belirlemektir. Örneğin, terapötik etkileri eşit olduğu klinik olarak kanıtlanmış iki ilacın kıyaslanmasında maliyet minimizasyon analizi kullanılabilir. Bu durumda ilaçlardan daha ucuz olanı tercih edilerek kaynak tasarrufu sağlanır. Maliyet minimizasyon analizinin sağlık sektöründe uygulanabildiği durumlar

oldukça sınırlıdır, çünkü farklı müdahalelerin tüm sonuçlarının tamamen eşit olması nadirdir. Alternatifler arasında etkinlik farkı olmadığı kesin biçimde ortaya konduğunda maliyet minimizasyon analizi anlamlıdır. Bu durum genellikle jenerik bir ilaç ile orijinal ilaç gibi benzer etki profiline sahip seçeneklerde görülebilir (100). Güncel bir derlemede uzun dönem bakım tesislerindeki müdahalelerin ekonomik analizleri incelenmiş ve 10 çalışmadan sadece birinin maliyet minimizasyon analizi kullandığı rapor edilmiştir (101). Bu bulgu, maliyet minimizasyon analizinin pratikte nedenli ender başvurulan bir yöntem olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, maliyet minimizasyon analizi ancak sonuç denkleğinin güçlü kanıtlara dayandığı özel durumlarda tercih edilmektedir (12).

### **2.5.2. Maliyet Etkililik Analizi (CEA)**

Maliyet etkililik analizi, sağlık ekonomisinde en sık kullanılan değerlendirme yöntemlerinden biridir. Bu yöntemde müdahalelerin maliyetleri parasal birimlerle ifade edilirken, elde edilen sağlık sonuçları doğal sağlık ölçütleri ile değerlendirilmektedir. Maliyet etkililik analizi belirli bir sağlık çıktısını (kazanılan yaşam yılı, önlenen ölüm sayısı, belirli bir klinik belirteçte iyileşme sağlanması gibi) elde etmek için gereken maliyeti hesaplar. Amaç, birim sağlık kazanımı başına maliyeti en düşük olan müdahaleyi tespit etmektir. Örneğin yeni bir ilacın mevcut standarda kıyasla kaç ek yaşam yılı sağladığı ve bunun elde edilmesi için ne kadar ek maliyete ihtiyaç duyulduğu analiz edilerek kazanılan yaşam yılı başına maliyet hesaplanabilir (100). Maliyet etkililik analizi sonuçları genellikle "ek birim sağlık kazanımını (örneğin bir yaşam yılı) elde etmek için gereken maliyet" olarak ifade edilir ve bu değer Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER) şeklinde gösterilir. Ancak farklı doğal birimlere dayalı sonuçlar (örneğin yaşam yılı kazanımı ile fonksiyonel iyileşme) birbirleriyle doğrudan kıyaslanamadığından, bu yöntemin karşılaştırma kapasitesi sınırlıdır (102).

### 2.5.2.1 Artımlı (ilave) Maliyet-Etkililik Oranı (Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER)

Artımlı analiz veya artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) sağlık ekonomisi değerlendirmelerinde yaygın kullanılan göstergelerden biridir. ICER, ek bir sağlık kazanımını elde etmek için gereken ek maliyeti basit ve anlaşılır biçimde özetleyerek karar vericilere maliyet-etkililik eşiği ile karşılaştırma yapma ve hangi müdahalelerin maliyet-etkili olduğuna karar verme konusunda yol gösterir. Bununla birlikte ICER'in bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle müdahalenin hem daha ucuz hem de daha etkili olduğu ya da daha pahalı ve daha az etkili olduğu durumlarda ICER negatif değer alabilir ancak bu negatif değerın büyüklüğü pratik anlam taşımamaktadır. Ayrıca etki farkının sıfıra yakın olduğu durumlarda ICER matematiksel olarak sonsuz ya da tanımsız hale gelir bu durumda yorumlamak güçleşir. ICER yalnızca aynı sağlık çıktısı birimini kullanan müdahaleler arasında karşılaştırmaya imkân verir; farklı doğal ölçütler (yaşam yılı, kan basıncı, vaka sayısı vb.) söz konusu olduğunda alanlar arası karşılaştırma yapılamaz. Bu nedenlerle ICER karar verme sürecinde faydalı bir özel ölçüt olmakla birlikte tek başına yeterli olmayabilir (102).

Artımlı (ilave) (incremental) Analiz (ICER): Birbiriyle bağdaşmayan alternatifleri karşılaştırmak için kullanılır.

Artımlı (ilave) maliyet (C) = Bir müdahale tedavi grubunun ortalama maliyeti - Kontrol grubunun ortalama maliyeti

Artımlı (ilave) etkililik (E) = Müdahale tedavi grubunun ortalama etkililiği - Kontrol grubunun ortalama etkililiği

Artımlı (ilave) maliyet-etkililik oranı = Artımlı maliyet / Artımlı etkililik

Ca: A tedavisinin maliyeti

Cb: B tedavisinin maliyeti

Ea: A tedavisinin etkisi

Eb: B tedavisinin etkisi

Olarak kabul edilecek olursa

$ICER = (Ca-Cb)/(Ea-Eb)$  olarak hesaplanır.

$(Ca-Cb) < 0$ ;  $(Ea-Eb) > 0$  ise, A tedavisinin B tedavisine üstün geldiği durumu gösterir. A tedavisi B'ye göre daha etkili ve daha ucuzdur.

$(Ca-Cb) > 0$ ;  $(Ea-Eb) < 0$  ise, B tedavisinin A tedavisine üstün geldiği durumu gösterir. B tedavisi A'ya göre daha etkili ve daha ucuzdur.

$(Ca-Cb) > 0$ ;  $(Ea-Eb) > 0$  ise, maliyet ve etkililik arasında bir ödünleşme söz konusudur. A tedavisi B'ye göre daha etkilidir ancak maliyeti daha yüksektir. Analizlerde sıklıkla ortaya çıkan sonuçtur. Uygulamanın verimli olup olmadığı tartışılmalıdır.

$(Ca-Cb) < 0$ ;  $(Ea-Eb) < 0$  ise, yine maliyet ve etkililik arasında bir ödünleşme söz konusudur. A tedavisinin maliyeti B'ye göre daha düşük olmakla birlikte A'nın etkisi de B'den daha düşüktür. Karar vericiler, bazı olumlu sağlık çıktılarından vazgeçerek ne kazanabileceklerdir, bu konu dikkate alınmalıdır (103).

### 2.5.3. Maliyet Fayda Analizi (CUA)

Literatürde maliyet değer, maliyet yararlanım veya maliyet kullanım analizi olarak da kullanılabilen maliyet yarar analizi, bir sağlık müdahalesinin sonuçları hem yaşam süresindeki kazanımları hem de yaşam kalitesindeki değişimleri aynı anda dikkate alan bileşik bir ölçüt olarak değerlendirilir. En yaygın kullanılan çıktı ölçütü kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (Quality-Adjusted Life Years; QALY) olup, bu bir bireyin bir tam yılını sağlıklı olarak geçirmesine eşdeğer faydayı ifade eder.

#### 2.5.3.1 QALY ve DALY

Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı (QALY) ve Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (Disability-Adjusted Life Years; DALY), sağlık ekonomisi ve epidemiyolojide sağlık çıktılarının ölçülmesinde en sık kullanılan göstergelerdir. QALY, bireyin yaşam süresini ve sağlıklı geçirilen bu sürenin kalitesini tek bir ölçüt altında birleştiren bileşik bir göstergedir. Bir yıl mükemmel sağlıklı geçirilirse bu 1 QALY'ye eşittir; ölüm 0 QALY ile

ifade edilir, hatta ölümden kötü olarak değerlendirilen durumlar negatif değerler alabilir (104,105).

“QALY = Yaşam yılı × Sağlık durumu fayda değeri” formülüyle hesaplanır ve hem morbiditeyi hem mortaliteyi yansıtır. Bu sayede sağlık müdahalelerinin yaşam süresine ve yaşam kalitesine etkileri birlikte ölçülerek, farklı hastalıklar ve müdahaleler arasında karşılaştırma yapılmasına olanak tanır. Bununla birlikte, bireysel farklılıkları yansıtmaması ve önleyici hizmetlerin faydasını olduğundan düşük gösterebilmesi sınırlılıkları arasında sayılmaktadır (102).

DALY ise toplum düzeyinde hastalık yükünü ölçmek için geliştirilmiştir ve “kaybedilen sağlıklı yaşam yıllarını” ifade eder. Bir DALY, bireyin mükemmel sağlıkta yaşayabileceği bir yıldan kaybedilen zamanı temsil eder.

“DALY = YLL (erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yılları) + YLD (hastalık nedeniyle yeti yitimiyle geçirilen yıllar)” formülüyle hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease; GBD) çalışmalarında yaygın biçimde kullanılan DALY, farklı toplumlarda ölüm ve yeti yitimi nedenlerini tek bir ölçütte birleştirerek sağlık önceliklerinin belirlenmesine katkı sağlar. QALY, pozitif bir bakış açısıyla sağlık kazanımını ölçerken; DALY, negatif bir bakış açısıyla sağlık kaybını ifade eder. İki gösterge birlikte kullanıldığında hem kazanılan hem de kaybedilen sağlıklı yaşam yılları değerlendirilerek, sağlık politikaları ve kaynak tahsisi için bütüncül bir çerçeve sunar (104).

#### **2.5.4. Maliyet Kazanç Analizi (CBA)**

Maliyet kazanç analizi sağlık ekonomisinde en kapsamlı ekonomik değerlendirme yöntemlerinden biri olup bu yöntemde hem maliyetler hem de sağlık müdahalesinden elde edilen faydalar parasal birimlerle ifade edilir. Amaç alternatiflerin net faydalarının karşılaştırılması ve en yüksek net faydayı sağlayan seçeneğin tespit edilmesidir. Sağlık alanında bireylerin yaşam süresi veya kalitesindeki iyileşmelerin parasal değerini ölçmek güç olduğundan iki temel yaklaşım geliştirilmiştir. Bunlardan ilki beşerî sermaye yaklaşımıdır. Bireyin gelecekteki gelirinin

bugünkü değeri yarar ölçütü olarak alınır. İkinci ve daha çok tercih edilen yöntem ise ödeme istekliliği (willingness to pay; WTP) yaklaşımında ise bireylerin bir sağlık kazanımı elde etmek veya bir kaybı önlemek için ödemeye razı oldukları miktarı esas alır. Maliyet fayda analizinin en önemli avantajı, maliyetler ve faydaları aynı ölçü birimine yani parasal birime indirerek farklı sektörler arasında karşılaştırma yapılabilmesine olanak tanınmasıdır. Ancak sağlık alanındaki tüm sonuçların parasal olarak değerlendirilmesinin zor olması sebebiyle yöntemin uygulamada sınırlı kullanılmasına neden olmaktadır (11,102).

## 2.6. Modelleme

Belirsizlik altında karar verme sürecine yönelik sistematik yaklaşım 'karar analizi' olarak tanımlanmaktadır (106). Ekonomik değerlendirmelerde, analitik karar verme modeli değerlendirilen alternatif seçeneklerden kaynaklanabilecek olası sonuçlar dizisini tanımlamak için matematiksel ilişkilerden yararlanır.

Modele girilen verilere dayanarak, her seçeneğin (consequence) olasılığı belirlenir ve her seçeneğe bir maliyet ve bir sonuç değeri atanır. Böylece, her bir seçenek için beklenen maliyet ve beklenen sonuç (outcome) hesaplanabilir. Belirli bir seçenek için beklenen maliyet (veya sonuç), her bir seçeneğin maliyetlerinin (veya sonuçlarının) o seçeneğin olasılığı ile ağırlıklandırılmış toplamıdır (107).

Karar analizi, sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme alanında tartışmalı bir konuma sahiptir. Ancak, sağlık hizmeti karar vericilerinin karşılaştığı belirli karar problemlerine rehberlik etme amacıyla giderek daha yaygın biçimde kullanılmakta, bu durum karar modellerinin değerlendirme aracı olarak önemini artırmaktadır.

Ekonomik değerlendirmelerde karar modelleri, karar verme sürecine sistematik bir çerçeve sağlayarak dört temel gerekliliği karşılar. Bunlardan ilki, tüm ilgili kanıtların bir araya getirilmesiyle kanıtların sentezidir. Böylece farklı kaynaklardan elde edilen veriler tutarlı bir biçimde değerlendirilir. İkinci olarak ilgili karşılaştırmaların dikkate alınması, müdahalenin maliyet-etkililiğinin mevcut

alternatiflerle karşılaştırıldığında anlamlı olmasını sağlar. Üçüncü olarak, uygun zaman ufku seçimi, müdahalelerin uzun vadeli maliyet ve sonuçlarını yansıtacak şekilde yaşam boyu etkilerin değerlendirilmesine olanak tanır. Son olarak, belirsizliğin değerlendirilmesi, mevcut kanıtların sınırlılıklarının kararın doğruluğu üzerindeki olası etkilerini ortaya koyarak karar vericilere daha güvenilir ve şeffaf bir temel sunar.

Karar ağacı, sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme ve karar analizi kapsamında, olası klinik ve ekonomik sonuçları sistematik biçimde temsil eden bir modelleme yöntemidir. Bu yöntem, karar noktalarını (karar düğümleri), olası olayları (olasılık düğümleri) ve sonuçları (terminal düğümler) dallanma yapısı içinde birbirine bağlayarak alternatif müdahalelerin beklenen maliyet ve sonuçlarını karşılaştırmayı sağlar. Genellikle belirli bir zaman diliminde sonlanan hastalık süreçleri için uygundur ve sağlık teknolojisi değerlendirmelerinde maliyet-etkililik analizinin temel araçlarından biridir. Kare biçiminde gösterilen karar düğümü alternatif seçenekler arasındaki karar noktasını; daire biçimindeki olasılık düğümü ise hastanın karşılaşılabileceği iki veya daha fazla olası olayın temsil edildiği noktayı göstermektedir. Her bir yolak birbirini dışlayan olay dizilerinden oluşur ve ağacın solundan sağına doğru ilerler. Olasılıklar, her bir olayın gerçekleşme ihtimalini yansıtır, önceki olaylara bağlı olarak koşullu olasılıklar hesaplanır ve yolak üzerindeki olasılıkların çarpımı ilgili yolun bileşik olasılığını verir. Her yolun maliyet ve sonuç değerleri bu olasılıklar ile ağırlıklandırılarak beklenen maliyet ve sonuç hesaplanmaktadır.

Goeree ve ark. (1999) tarafından yapılan gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) çalışmasında tedavi sıralarını tanımlayan altı strateji değerlendirilerek karar ağacı yapısına dayalı maliyet-etkililik modeline iyi bir örnek teşkil edilmiştir (108). Bununla birlikte karar ağaçlarının potansiyel kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki karar ağaçlarında zaman geçişi açık biçimde temsil edilememektedir. Modellenen hastalığın belli zaman aralıklarında nüksetme olasılıkları, modele yapısı gereği zaman ile değişen başarısızlık oranlarını doğrudan yansıtamayacağından ayrı ayrı dahil edilmelidir. İkinci olarak karar ağaçları karmaşıklıkla kullanışsız hale gelmektedir.

Kronik hastalıklarda zaman ufkuunun yaşam boyu olarak belirlenmesi genellikle daha uygun olmakla birlikte daha uzun zaman ufku seçimi; modelin, seçilen kohortun yaşlanmasıyla ortaya çıkan ölüm riskinin dikkate alınması gibi daha karmaşık bazı ek özellikler içermesini gerektirir. Bu gibi uzun dönemli, atak-remisyonlarla seyreden hastalık örüntüleri; diyabet, iskemik kalp hastalığı ve bazı kanser türlerinde olduğu gibi pek çok kronik hastalık için de tipiktir. Bu hastalıkların modellenmesinde zamanla ortaya çıkabilecek çok sayıda olası sonucu yansıtmak karar ağacının çok fazla dallanmasına neden olarak modelin programlanması ve görselleştirmesini güçleştirir. Bu gerekçelerle çok sayıda olası sonucun bulunduğu durumlarda karar analizi yapmak için sık kullanılan bir yaklaşım olan Markov modeli geliştirilmiştir. Markov modeli; tarama programlarının, tanısız teknolojilerin ve tedavi müdahalelerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (109–111). Markov modelinin en önemli avantajı yapısal olarak birbirini dışlayan hastalık durumları üzerine kurulmasıdır; bu sayede zaman içindeki olası sonuçlar karar ağacındaki gibi çok sayıda yol üzerinden değil, ayrık zaman döngüleri ve bu durumlar arasındaki geçişler ile temsil edilmektedir. Her bir durum için ortalama maliyet ve sağlık sonucu (yaşam kalitesi veya QALY gibi) hesaplanır ve hastanın o durumda geçirdiği süre ile ağırlıklandırılır. Daha sonra bu değerler tüm döngüler boyunca toplanarak beklenen toplam maliyet ve beklenen toplam sonuç elde edilir. Bu açıdan Markov modelleri; uzun süreli, kronik, tekrarlayıcı hastalıkların analizinde zaman etkisini, riskleri ve klinik sonuçları daha doğru temsil edebilen daha esnek, dinamik ve gerçekçi bir modelleme yaklaşımı sunar.

Kohort temelli Markov modeli, karar ağaçları ile karşılaştırıldığında daha fazla esneklik sağlasa da karmaşık prognozlu hastalıkların modellenmesi açısından bazı önemli kısıtlılıklara sahiptir. Bu kısıtlılık Markov varsayımı veya 'belleksizlik' (memoryless) olarak bilinen; hastanın/bireyin bir durumdan diğerine geçtiği anda modelin hastanın/bireyin nereden geldiğini veya geçişin ne zaman gerçekleştiğini hatırlamama durumudur. Modelin bu özelliği ile Markov varsayımı, geçmişe bağımlı süreçleri temsil etmenin güç olduğunu göstermektedir (112).

### 2.6.1. İndirgeme (iskonto) oranı (Discount Rate)

Bir hasta grubuna etkili bir müdahalede bulunulması yönünde alınan bir karar kısa vadede bazı sağlık kazanımları sağlayabilir ancak pek çok durumda bu kazanımlar gelecek dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Örneğin mortaliteyi azaltan bir müdahaleden kazanılan yaşam yılı ve QALY'ler, mortalitedeki azalma mevcut dönemde gerçekleşse bile asıl olarak gelecekte ortaya çıkacaktır. Sağlık alanındaki bazı müdahaleler gelecekteki olay riskini azaltmayı hedefler; bu durumda söz konusu müdahalenin sağlık kazanımları ancak yıllar sonra elde edilir. Aynı şekilde bu müdahaleler yalnızca mevcut dönemde değil gelecekte de maliyet tasarrufu sağlar. Dolayısıyla bu durum maliyetlerin ne zaman oluştuğu ve sağlık kazanımlarının ne zaman elde edildiği ekonomik değerlendirmelerde hesaba katılırken dikkate alınmalıdır.

Sağlık ekonomisinde indirgeme (iskonto) kavramı toplumun genel olarak faydaları erken elde etmeyi, buna karşılık maliyetleri mümkün olduğunca geç ödemeyi tercih ettiği varsayımını yansıtır. Bu yaklaşım gelecekte gerçekleşecek olan maliyet ve sağlık etkilerinin bugünkü değerleri ile karşılaştırılabilmesi için geliştirilmiştir yani indirgeme gelecekteki değerlerin bugünkü değere dönüştürülmesi sürecidir. Zaman içinde paranın değeri değiştiği gibi, kaynakların fırsat maliyeti de değişir. Bugün sağlık hizmetine harcanan her birim kaynak, aslında başka bir sektörde yatırıma dönüştürülerek getiri sağlayabileceği için gelecekteki maliyetler aynı miktarda kaynak gerektirmez. Bu nedenle ekonomik değerlendirmelerde maliyetler ve sağlık etkileri genellikle belirli bir iskonto oranı ( $r$ ) kullanılarak bugünkü değere dönüştürülür. Bu yaklaşımın gerekçesi yalnızca finansal değil; kaynakların alternatif kullanımı ve zaman tercihi kavramları ile ilgilidir. Bir kaynak bugün kullanıldığında gelecekte getiri sağlayacak bir yatırımdan vazgeçilmiş olur, bu da fırsat maliyetidir (102,113).

Maliyetlerin iskonto edilmesi ve uygun iskonto oranlarının değer aralıkları konusunda literatürde genel bir görüş birliği bulunsa da sağlık etkilerinin (örneğin QALY kazanımlarının) aynı şekilde iskonto edilip edilmemesi gerektiği ve bu durumda hangi oranın uygun olacağı konusu etik, teorik ve pratik düzeyde daha karmaşık bir konu olduğu için tartışmalar devam etmektedir. Sağlık, ekonomik anlamda olduğu gibi

doğrudan yatırım yapılabilir bir sermaye türü değildir ancak sağlık hizmetleri parasal kaynakların sağlığa dönüştürülmesini sağlayan temel araçlardır. Dolayısıyla kaynakların zaman içinde aktarılabilmesi durumunda sağlık da dolaylı olarak geleceğe taşınabilir. Bu bakış açısına göre günümüzde yapılan sağlık yatırımları gelecekte daha fazla sağlık kazanımı sağlayabilirken, bu yatırımların ertelenmesi daha yüksek sağlık kayıpları ile sonuçlanabilir (114,115). Buradaki temel soru, maliyetlerin ve sağlık sonuçlarının aynı iskonto oranı ile değerlendirilip değerlendirilmeyeceğidir. Literatürde bu konuda iki ana yaklaşım bulunmaktadır;

- **Eşit oran yaklaşımı (Equal Discounting):** Maliyetler ve sağlık etkileri aynı oranda (genellikle %3-5) iskonto edilir. Bu yöntem analitik tutarlılığı korur ve maliyet-etkililik analizlerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılabilir olmasını sağlar.
- **Farklı oran yaklaşımı (Differential Discounting):** Sağlık etkilerinin zaman içindeki değer kaybının maliyetlerinkinden daha az olabileceği varsayılır. Ekonomik büyüme ile gelir düzeyi arttıkça tüketim birimlerinin marjinal değeri azalırken sağlığın marjinal değeri aynı oranda düşmeyebilir. Bu durumda sağlık, gelecekte görece daha değerli hale gelir ve daha düşük bir iskonto oranı ile değerlendirilmelidir.

Maliyetlerin zaman içinde indirgenmesinin altında yatan temel düşünce bir tüketim biriminin bireyler ve toplum açısından değerinin zamanla azalmasıdır. Bu durumun nedeni; 1. belirsizlik ve ölüm riski (bireylerin gelecekte hayatta olmayabileceği veya ekonomik kriz olasılığı), 2. zaman tercihi (bugünkü tüketimin gelecektekine tercih edilmesi), 3. artan gelir ve azalan marjinal fayda (ekonomik büyüme ile gelecekte gelirlerin artması) olarak sıralanabilir. Dolayısıyla gelecekteki maliyetleri bugünkü değerlere indirmek ekonomik değerlendirmelerde standart bir uygulamadır. Uygun iskonto oranı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından her iki bileşen için yıllık %3 olarak önerilmekte; Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı ise maliyetler için %3,5 oranının, sağlık etkileri için ise daha düşük (%1,5) bir iskonto oranının daha gerçekçi olduğunu savunmaktadır. DSÖ %3 oranı temel önerisinin yanı sıra duyarlılık

analizlerinde maliyetler için %5-6, sağlık etkileri için %0-1 iskonto oranları ile farklı oran senaryolarının test edilmesini önermektedir (116,117).

Sonuç olarak iskonto, sağlık ekonomisinde zaman boyutunu analize dahil etmenin zorunlu bir aracıdır. Maliyetleri güncel değere indirgemek ekonomik kıyaslamalarda nesnel bir temel sağlasa da sağlık kazanımları söz konusu olduğunda etik ve toplumsal değerler de devreye girmektedir. Bu nedenle günümüzde kabul gören uygulama (DSÖ, Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü [Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD] ve çoğu uluslararası sağlık otoritesi tarafından benimsenen yaklaşım) maliyet ve sağlık etkilerinin aynı oranda iskonto edilmesi ancak alternatif senaryoların duyarlılık analizi ile değerlendirilmesidir. Bununla birlikte özellikle gelecekte sağlığın gelir ve refah ile artan bir değere sahip olacağı varsayımı güçlendikçe sağlık için daha düşük iskonto oranlarının kullanılmasının teorik ve etik açıdan daha tutarlı bir yaklaşım olacağı yönünde görüş birliği giderek artmaktadır.

## 2.7. Duyarlılık analizleri

Duyarlılık analizi; bir ekonomik model ya da değerlendirme çalışması sonuçlarının, modelde kullanılan ana varsayımlardaki ya da parametrelerdeki değişimlere ne kadar duyarlı olduğunu inceleyen bir yöntemdir (118). Ekonomik modeller çoğunlukla bir dizi varsayım içerir ve bu varsayımların doğruluğu belirsiz olabilir. Duyarlılık analizleri ile hangi varsayımın sonuçları ne kadar etkilediği görülebilir. Bu yöntem modelin güvenilirliği ve genellenebilirliği açısından önemli bir kalite göstergesidir. Briggs ve ark. (2012), ekonomik değerlendirmelerde belirsizliğin farklı türlerini ve kaynaklarını; analizde kullanılan verilere veya temel metodolojik varsayımlara bağlı olarak sınıflandırmıştır. Belirsizliğin türüne göre uygulanacak yöntem değişmektedir ve kullanılan analiz türüyle yakından ilişkilidir (119). Örneğin klinik bir çalışma ile eş zamanlı yürütülen bir ekonomik değerlendirmede hastanede kalış süresi gibi veriler stokastik özellik taşır, yani ortalama ve varyansa sahiptir.

Buna karşılık karar analitik modellerle yaklaşımı kullanan çalışmalarda modelin temel parametrelerine ilişkin veriler genellikle birden fazla kaynaktan elde edilir. Bu

durumda parametre belirsizliğini değerlendirmek için uygulanan yöntem duyarlılık analizi olarak adlandırılır. Modeldeki parametrelerin değerleri sistematik biçimde değiştirilerek sonuçların bu değişimlere ne ölçüde duyarlı olduğu incelenir. Duyarlılık analizi yalnızca parametre belirsizliğini değil aynı zamanda metodolojik varsayımlara ilişkin belirsizliği değerlendirmek için de kullanılabilir (102).

Duyarlılık analizlerinin kalitesi değerlendirilirken üç temel husus dikkate alınmalıdır;

- Belirsiz parametrelerin belirlenmesi
- Parametreler için olası aralıkların veya dağılımların tanımlanması
- Uygun duyarlılık analizi türünün seçilmesi.

#### **2.7.1. Belirsiz parametrelerin belirlenmesi**

Teorik olarak analizde yer alan tüm parametreler potansiyel aday olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı parametreler duyarlılık analizine dahil edilmeyebilir. Örneğin belirli bir kaynak biriminin maliyetinin kesin olarak bilindiği durumlar veya iskonto oranı gibi politik tercihlerle belirlenen parametreler bu kapsama alınmayabilir.

#### **2.7.2. Belirsizlik düzeyinin belirlenmesi**

Ekonomik değerlendirmelerde duyarlılık analizi yapılırken parametrelerin hangi gerekçelerle belirlendiği de mümkün olduğunca açıklanmalıdır. Yayımlanan çalışmalarda değişkenler için belirlenen aralıkların veya dağılımların nasıl gerekçelendirildiği dikkatle değerlendirilmelidir.

#### **2.7.3. Duyarlılık analizi türünün seçimi**

Duyarlılık analizinin türü belirsizliğin yapısına göre değişmektedir. **Tek yönlü** (one-way) duyarlılık analizi en yaygın kullanılan biçimdir. Her bir parametre tek tek değiştirilir ve bu değişikliğin sonuçlar üzerindeki etkisi incelenir. Bulgular genellikle 'tornado diyagramı' ile sunulur. Bu diyagramlarda her parametredeki değişimin sonuç üzerindeki etkisi bandın genişliği ile temsil edilir. En büyük etkiyi yaratan parametre üstte yer alır. Ancak bu yöntemde parametrelerin birbirileri ile olan etkileşimi dikkate

alınmadığından toplam belirsizliği yansıtmada yetersiz kalabilir. **Eşik değer** (treshold) analizinde karar açısından kritik öneme sahip bir veya birden fazla parametrenin hangi değere ulaştığında sonucun değişeceği belirlenir. Örneğin bir müdahalenin artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) belirli bir eşiği aştığında program kabul edilemez hale gelebilir. Eşik analizinde bu sınırın hangi koşullarda aştığı araştırılır. **Çok yönlü** (multiway) analizler birden fazla parametrenin aynı anda değişken olduğu durumlarda uygulanır. Bu yaklaşım belirsizliğin daha gerçekçi değerlendirilmesini sağlasa da parametre sayısı arttıkça olası kombinasyonlar artarak analiz karmaşık hale gelir.

**Senaryo** (scenario) analizi belirsizlikleri temsil eden birkaç olasılığın seçilerek analiz edilmesi yöntemidir. Genellikle üç ana senaryo oluşturulmaktadır; temel (baz) durum (base case), iyimser durum (best case) ve kötümser durum (worst case). Bu yöntem özellikle modelin yapısal varsayımlarının etkisini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

**Olasılıksal** (probabilistic) duyarlılık analizi günümüzde en gelişmiş ve yaygın kullanılan yaklaşımdır. Bu yöntemde modelin temel parametreleri için belirlenen olası değer aralıklarına olasılık dağılımları atanır. Bu dağılımlardan rastgele örnekler çekilerek maliyet ve sonuçların olası dağılımları hesaplanır. Bu yaklaşımın başlıca avantajı tüm parametre belirsizliğinin birlikte değerlendirilebilmesidir. Böylece maliyetler ve sağlık sonuçları üzerindeki toplam belirsizlik sayısal olarak ifade edilir. Ayrıca olasılıksal analiz sonuçları karar vericilere ek bilgi toplamanın potansiyel değerini, hangi tür kanıtların eksik olduğunu ve bu eksikliğin karar verme üzerindeki etkilerini değerlendirme olanağı sağlar.

Sonuç olarak, duyarlılık analizi ekonomik değerlendirmelerin hem geçerliliğini hem de güvenilirliğini artıran kritik bir bileşendir. Parametrelerin belirsizliklerinin sistematik biçimde test edilmesi sonuçların sağlamlığını ortaya koyarak karar vericilere belirsizlik altında daha bilinçli seçimler yapma olanağı sunmaktadır.

## 2.8. Model temelli ekonomik değerlendirmelerde kontrol listesi

Bu araştırma kapsamında model temelli (karar ağacı/Markov) bir ekonomik değerlendirme yürütüldüğü için bulguların genellenebilirliğini Drummond ve ark. tarafından modellenme çalışmaları için önerdiği kontrol listesi perspektifinde değerlendirmek uygundur. Bu kontrol listesi, modelin hangi koşullarda farklı ülke/kurum/ödeme sistemlerine uygulanabilir sonuçlar üretebileceğini sistematik biçimde sorgulamaktadır (120).

1. Karar problemi, ilgili ortamlar ve hedef kitle açıkça belirtilmiş mi?
2. Analitik yaklaşım, ilgili perspektifleri ve amaç fonksiyonlarını (rneğin sağlık kazancını maksimize etmek) içeriyor mu?
3. Modeli besleyen veriler, hedef popülasyon ve hedef bağlamlar için ilgili ve uygun mu?
4. Farklı kaynaklardan veri birleştirildiyse, yöntem hem belirsizliği hem de olası heterojenliği yeterince yansıtıyor mu?
5. Hedef bağlam dışından elde edilen veriler kullanıldıysa, bu verilerin hedef bağlam için uygunluğu değerlendirilmiş mi?
6. Model belirsizliği yeterince yansıtıyor mu?
7. Sonuçlar, her bir girdi parametresinin ve varsayımın hedef bağamlara uygunluğunu değerlendirmeye imkân verecek ayrıntıda raporlanmış mı?

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, literatürde yayımlanmış ve/veya Sağlık Bakanlığı ve ilgili kuruluşların yayımladığı servikal kanser ile ilgili sıklık verileri, aşının etkililiğine dair kanıta dayalı araştırma sonuçlarından yararlanılarak yapılan bir ikincil analiz niteliği taşımaktadır.

#### 3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Araştırma Grubu

Duyarlılık analizinde kullanılmak üzere Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından kamuya açık olarak yayımlanmış Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi tabanlı verilerden farklı yaş grupları belirlenmiştir. Bu grupların güncel sayıları üzerinden analizler yapılmıştır.

#### 3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma bir ekonomik değerlendirme yöntemi olan maliyet etkililik analizi olarak planlanmıştır. Maliyet etkililik analizi, bir veya daha fazla müdahalenin hem maliyetlerini hem de sağlık sonuçlarını incelemeyi sağlayan bir araştırma metodudur. Kazanılan bir yaşam yılı veya önlenen bir ölüm gibi, doğal bir birim sağlık sonucunu elde etmenin maliyetini tahmin ederek bir müdahalenin tek başına faydasının araştırılmasında (statüko durumuna göre) veya başka bir müdahale veya müdahaleler ile karşılaştırılmasında maliyet etkililik analizlerinden yararlanılabilir.

#### 3.3. Araştırmanın Değişkenleri

##### 3.3.1. Maliyet Değişkenleri (Modellerin Girdileri)

Papillomavirüs Modelleme ve Ekonomi için Hızlı Arayüz (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics; PRIME), HPV aşılmasının servikal kanser insidansı, mortalitesi ve sağlık ekonomisi üzerindeki etkilerini tahmin etmek için kullanılan statik bir simülasyon modelidir. DSÖ tarafından geliştirilen bu model, özellikle düşük ve orta gelirli ülkeler için HPV aşısının maliyet-etkililiğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

PRIME modeli, ülke veya bölge bazında veriler girilerek çalıştırılır ve çeşitli sağlık ve ekonomik çıktı tahminleri üretir. Modelin güvenilir sonuçlar verebilmesi için birden fazla veri kategorisinde girdilere ihtiyaç duyulmaktadır.

PRIME modelinde kullanılan girdiler dört ana başlık altında toplanabilir:

- Demografik ve Epidemiyolojik Girdiler
- HPV Aşılması ile İlgili Girdiler
- Sağlık Ekonomisi ve Maliyet Verileri
- Genel Model Varsayımları

1. Demografik ve Epidemiyolojik Girdiler:

- Ülke seçimi; Modelde analiz yapılacak ülkenin (Türkiye) seçilmesi
- Kadın popülasyonu (yaşa göre dağılım); ülkedeki kadın nüfusun yaş gruplarına göre dağılımı
- Serviks kanseri insidansı; Ülkede her 100.000 kadında görülen serviks kanseri vakaları
- Serviks kanseri mortalitesi; Serviks kanseri nedeniyle her 100.000 kadında kaç ölüm gerçekleştiği

2. HPV Aşılması ile İlgili Girdiler:

- Aşı türünün seçimi; 4-valan (quadri-valan) veya 9-valan (nonavalan)
- Aşı etkinliği (efficacy-laboratuvar etkililiği) (%); Aşının HPV 16/18 ve diğer HPV tiplerine karşı etkinliği
- Aşı kapsayıcılığı (%); Hedef popülasyonun ne kadarının aşılanacağı
- Aşılama stratejisi; Kaç dozluk aşılama rejiminin uygulanacağı
- Hedef yaş grubu; Aşının uygulandığı yaş aralığı
- Bağışıklama programına dahil edilme yılı
- Engellenebilir oran

### 3. Sağlık Ekonomisi ve Maliyet Verileri:

- Aşı maliyeti (doz başına, USD/Ş)
- Aşı dağıtım ve uygulama maliyeti (USD/Ş)
- Serviks kanseri tedavi başına maliyeti (hasta başına, USD/Ş)
- İskonto oranı (%); DSÖ Sağlık Ekonomisi Kılavuzları

#### 3.3.2. **Sonuç Değişkenleri (Modelin Çıktıları)**

HPV aşısının ulusal düzeyde bağışıklama programına eklenmesinin toplam maliyeti, uygulanan doz başına maliyet tam bağışıklanmış kişi başına maliyetin yanı sıra;

##### 3.3.2.1 **Tasarruf Edilen Kaynaklar**

- Toplam maliyet
- Tasarruf edilen tedavi maliyeti
- Net maliyet
- Kurtarılan DALY başına artımlı maliyet etkililik oranı (ICER)

##### 3.3.2.2 **Sağlık Düzeyindeki Değişim**

- Önlenen servikal kanser sayısı
- Önlenen ölüm sayısı
- Kurtarılan yaşam yılı
- Önlenen ölümcül olmayan DALY miktarıdır.

#### 3.4. **Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Aracı**

Araştırmada, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, human papillomavirüs (HPV) aşılarının ülkelerin ulusal bağışıklama programlarına dahil edilmeleri amacıyla hazırlanmış oldukları çeşitli maliyetlendirme, planlama ve maliyet-etkililiğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş modelleme aracı kullanılmıştır. PRIME (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics); özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde HPV aşılmasının potansiyel faydalarını ve ekonomik sonuçlarını analiz etmek için tasarlanmıştır. PRIME modeli, Londra Hijyen ve Tropikal Tıp Okulu

(London School of Hygiene and Tropical Medicine; LSHTM) tarafından, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Laval Üniversitesi ve Johns Hopkins Üniversitesi iş birliğiyle geliştirilmiş statik (Markov) bir modeldir. Modelin ilk versiyonu Türkiye'nin de içinde bulunduğu 179 ülkenin verileriyle 2014 yılında Lancet'te yayımlanmıştır. (121). Modelin R programlama dilinde bir kütüphanesi mevcuttur (122). Başlangıçta, HPV aşılması için iki veya üç dozluk rejimler önerilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, tek doz HPV aşısının da etkili olabileceğini düşündürülen bulguların olması nedeniyle, DSÖ'nün Bağışıklama ile İlgili Stratejik Danışma Grubu (SAGE), 2022 yılında tek doz HPV aşısının da yeterli koruma sağlayabileceğini belirten bir açıklama yapmıştır (123). Bu gelişmeler doğrultusunda, PRIME modelinde tek doz aşılama değerlendirebilecek güncelleme çalışmaları yapılmıştır (124).

### 3.5. Araştırmada Kullanılan Terimler ve Kısaltmalar

**CEA (Maliyet Etkililik Analizi):** Bir müdahalenin maliyetini ve sağladığı sağlık faydasını karşılaştıran bir ekonomik değerlendirme yöntemidir. Genellikle sağlık programlarının ve politikalarının verimliliğini ölçmek için kullanılır (125).

**DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü):** Birleşmiş Milletlere bağlı, küresel sağlık konularında liderlik eden ve halk sağlığını korumak için çalışmalar yürüten uluslararası bir kuruluştur. 1948 yılında kurulan DSÖ, uluslararası sağlık sorunlarını yönetme ve koordine etme görevini üstlenmiştir (126).

**GBP (Genişletilmiş Bağışıklama Programı):** DSÖ tarafından başlatılan ve ülkelerin temel aşuları herkes için erişilebilir hale getirmesini amaçlayan bir programdır. Özellikle çocukluk çağı aşularını kapsar (4).

**HPV (Human papillomavirüs):** Human papillomavirüs (HPV), Papillomaviridae ailesine ait, çift sarmallı DNA yapısına sahip bir virüsdür. Bu virüs, cilt ve mukozal yüzeylerdeki bazal epitelyal hücreleri enfekte eder ve dünya genelinde en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir. HPV'nin yaklaşık 200 farklı tipi tanımlanmıştır; bunların bazıları genital siğillere neden olurken, özellikle HPV 16 ve 18

gibi yüksek riskli tipler, rahim ağızı (serviks) kanseri başta olmak üzere çeşitli kanser türlerinin gelişiminde rol oynar (7).

**PRIME (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics - Papillomavirus Modelleme ve Ekonomi için Hızlı Arayüz):** PRIME modeli, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen statik bir Markov modeli olup, HPV aşılmasının sağlık ve ekonomik etkilerini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Model, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde serviks kanseri insidansı ve mortalitesi üzerindeki etkileri analiz etmek için kullanılır (127).

### 3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Bu çalışma, sosyal perspektiften HPV aşılmasının sağlık ve ekonomik etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Çalışmada uluslararası ve ulusal düzeyde veriler kullanılmıştır. Tamamı yayımlanmış çalışmalardan ve raporlardan elde edilen verilerin yanı sıra maliyetler araştırmacı tarafından kanıta dayalı yöntemlerle hesaplanmıştır.

Bu çalışmada, HPV aşılmasının sağlık ve ekonomik etkilerini değerlendirmek amacıyla tek doz için güncellenmiş PRIME modeli kullanılmıştır. Doğum kohortu ve ölüm hızları için TÜİK verileri, nüfus projeksiyonları için Birleşmiş Milletler Dünya Nüfus Projeksiyonları temel alınmıştır. Servikal kanser hastalık yükü verileri, DSÖ ve Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü (Institute for Health Metrics and Evaluation; IHME) tarafından yayımlanan raporlar kullanılarak analiz edilmiştir.

Aşı maliyetleri için DSÖ'nün Amerika Bölge Ofisi olan Pan Amerikan Sağlık Örgütü (Pan American Health Organization; PAHO) listeleri baz alınmıştır. Servikal kanser insidansı ve mortalitesi ile ilgili veriler Küresel Kanser İstatistikleri Veri Tabanı (GLOBOCAN) raporlarından alınmıştır. HPV aşısının etkililiği ve kapsayıcılığı konusunda DSÖ ve bilimsel literatür temel referans olmuştur.

Elde edilen mali veriler, uluslararası karşılaştırılabilirlik açısından Satın Alma Gücü Paritesine göre ayarlanmış (Purchasing Power Parity; PPP) Amerikan doları (USD/\$) cinsinden ifade edilmiştir.

Çalışmanın güvenilirliğini sağlamak için tek yönlü ve olasılıksal duyarlılık analizleri yapılmıştır. Modelin girdileri farklı senaryolar için sabit girdiler ve senaryoya göre farklılaşanlar azaltılıp artırılarak en düşük ve en yüksek değerlerinde analiz edilmiştir.

### 3.7. Araştırma İçin Gerekli İnsan Gücü

Araştırmanın tüm aşamaları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mahmut Saadi YARDIM danışmanlığında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi Dr. Pınar DİLBAZ tarafından yürütülmüştür. Araştırma etkinlikleri Doç. Dr. Mahmut Saadi YARDIM danışmanlığında yönetilmiş ve koordine edilmiştir. Veri toplama formunun hazırlanması, veri toplama, verilerin analizi ve rapor yazımı Dr. Pınar DİLBAZ tarafından yapılmıştır.

### 3.8. Etik Konular ve Kurumsal İzinler

- Bu çalışma, mevcut açık kaynaklı epidemiyolojik ve ekonomik verilere dayalı bir modelleme çalışması olup herhangi bir müdahale içermemektedir. Çalışmada hastane verileri veya bireysel sağlık bilgileri kullanılmamış olup, yalnızca resmi kaynaklardan elde edilen kamuya açık veriler kullanılmıştır.
- Etik uygunluk açısından Hacettepe Üniversitesi Sosyal ve Beşerî Bilimler Araştırma Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Kurul 2025/08 sayılı toplantı kararında, 22 Nisan 2025 tarihinde yapmış olduğu toplantıda bu tez çalışmasını etik açıdan uygun bulduğunu belirtmiştir (EK-2).

### 3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

- Model yapısı ve dolaylı etkiler: Çalışmada kullanılan PRIME modeli doğası gereği statik bir modeldir ve virüs dolaşım dinamikleri ile aşının dolaylı etkilerini (toplumsal bağışıklık/herd immunity, erkeklere sağlanan dolaylı koruma vb.) içermemektedir. Bu nedenle aşılama ile gerçek hayatta oluşabilecek toplam etkinin modele kısmen düşük yansımış olması olasıdır.

- Kapsamın serviks kanseri ile sınırlı olması: Analiz yalnızca serviks kanseri sonuçlarını ve buna bağlı maliyetleri değerlendirmektedir. Oysa HPV; kadınlarda ve erkeklerde serviks dışı kanserlere ve genital siğiller gibi hastalıklara da yol açmaktadır. Ayrıca prekanseröz lezyonlar ve genital siğiller hesaplamalara dahil edilmediğinden, önlenebilir hastalık yükünün dışarıda bırakılması aşılama programının sağlayabileceği toplam sağlık kazanımının sistematik olarak düşük tahmin edilmesine neden olabilir; bu çıktılar modele dahil edildiğinde toplam fayda artarak ICER değerleri üzerinde olumlu etki yaratabilir (128–130).
- Varsayımlar ve belirsizlikler: Model, aşı etkinliği ve bağışıklık süresi gibi belirli varsayımlara dayanmakta; ayrıca aşı için ömür boyu koruma varsayımını kullanmaktadır. Özellikle tek doz stratejisinde korumanın 10-20 yıl sonrasında devam edip etmeyeceğine ilişkin belirsizlik, ulusal program uygulamalarında izlem ve gerekirse rapel doz planlaması gereksinimini doğurabilir.
- Yerel epidemiyolojik farklılıklar: Türkiye’de HPV prevalansı, aşılama sıklıkları, tarama programlarının işleyişi ve sağlık hizmetlerine erişim gibi yerel farklılıklar bulunması, model girdilerinin her bölge/alt grup için aynı doğrulukla temsil edilememesine yol açabilir.
- Dolaylı maliyetlerin dahil edilememesi: Aşı programlarının iş gücü kaybını azaltması gibi dolaylı ekonomik faydalar ve geniş toplumsal maliyetler kesin olarak hesaplanamadığından, analizler daha kısıtlı bir ekonomik çerçevede yürütülmüştür.
- Telafi (catch-up) aşılmasının değerlendirilememesi: İleri yaştaki kız çocukları/kadınlara yönelik telafi kampanyalarının olası etkileri analiz kapsamına alınamamıştır.
- Eşik değer yaklaşımı: Son olarak, Gayrisafi Yurt İçi Hasıla (GSYİH) temelli maliyet-etkililik eşikleri literatürde tartışmalı bir yaklaşımdır. Bu çalışmada klasik eşikler referans alınmış olsa da ileride Türkiye’ye özgü bir ödeyici

perspektifi eşik değeri belirlenmesi halinde değerlendirmelerin metodolojik tutarlılık açısından bu yeni eşığe göre yeniden ele alınması yararlı olacaktır.

### 3.10. Araştırmanın Güçlü Yanları

- Çalışmanın öne çıkan güçlü yanlarından biri, politik karar yapıcı perspektifine uygun senaryo analizleri sunmasıdır. Dört farklı aşılama stratejisi karşılaştırılarak, gerçekçi politika alternatifleri yan yana değerlendirilmiştir. Böylece elde edilen sonuçlar, karar vericilere “hangi aşı tipini kaç doz uygulamayı seçmeli?” sorusu için doğrudan karşılaştırmalı bir ekonomik tablo sunmaktadır. Ayrıca modelde kullanılan fiyat ve maliyet varsayımları uluslararası güvenilir kaynaklarla uyumlu düzeydedir; örneğin aşı birim fiyatları PAHO’nun açıkladığı referans fiyatlara dayanmaktadır. Bu sayede sonuçların dış geçerliliği artırılmaya çalışılmış olup, senaryoların “aşırı iyimser” fiyat kabulüne dayanmadığı gösterilmiştir.
- Geniş kapsamlı duyarlılık analizleri yapılması (tek yönlü analizler, eşik analizi ve olasılıksal duyarlılık analizlerinin [probabilistic sensitivity analysis; PSA] birlikte uygulanması) da bulguları destekleyen bir unsurdur.
- Güncel politika tartışmalarına yanıt verecek şekilde tek doz stratejisinin ayrı bir senaryo olarak ele alınmıştır. DSÖ’nün son dönemde tek doza dair olumlu görüş bildirmesiyle paralel şekilde, çalışmada tek doz yaklaşımı ekonomik açıdan değerlendirilerek literatüre katkı sağlamıştır.

### 3.11. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma için yapılan harcamalar araştırmacılar tarafından karşılanmış olup herhangi bir mali destek alınmamıştır. Araştırmaya ait gider kalemleri ve harcama tutarları Tablo 3.1’deki gibidir.

**Tablo 3.1.** Araştırmaya Ait Gider Kalemleri ve Harcama Tutarları

Bütçe Kalemi	Tutar
Kirtasiye giderleri	1000 TL
Rapor basımı	3000 TL
<b>Toplam</b>	<b>4000 TL</b>



#### 4. BULGULAR

Modelde kullanılan temel girdi parametreleri, değer aralıkları ve kaynakları Tablo 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Modelin Girdileri

Girdi Adı	Değeri	Açıklama	Kaynağı
Doğum kohortu	631.098	2024 yılında 12 yaşına basmış olan kız çocuklarının doğum kohortu	TÜİK
Hedef yaş grubu	12 (9-14) *	HPV aşılarının rutin uygulanmasının önerildiği yaş	DSÖ
Aşı kapsayıcılığı (%)	55 (35-75) *	Hedef kohortun en az bir doz HPV aşısı alma sıklığı	Bruni ve ark. (2021)
Etkinlik (doz-spesifik) (%)	4v-1 <sup>†</sup> : 85 (70-95) * 4v-2 <sup>‡</sup> : 95 (90-99) * 9v-1 <sup>§</sup> : 90 (70-95) * 9v-2 <sup>¶</sup> : 95 (90-99) *	1 doz veya 2 doz için HPV alt tiplerine karşı koruma ve serviks kanserinde azalma oranı	Barnabas ve ark. (2022) Porras ve ark. (2022) Kreimer ve ark. (2025)
Engellenebilir oran (%)	4-valanlı HPV aşısı: 70 (60-75) * 9-valanlı HPV aşısı: 90 (85-95) *	İlgili aşı ile kapsanan HPV alt tiplerine bağlı servikal kanser oranı (tip 16/18 ve ek tipler)	Serrano ve ark. (2012)
Tam aşılama maliyeti (\$)	4v-1 <sup>†</sup> : 10,48 4v-2 <sup>‡</sup> : 20,96 9v-1 <sup>§</sup> : 14,99 9v-2 <sup>¶</sup> : 29,98	Senaryoya göre 1 veya 2 doz aşı	PAHO
Doz başına operasyonel/lojistik maliyet (\$)	7,5	Doz başına aşılardan yönetim, taşıma, sarf malzemeleri vb. maliyeti	IDCC
İndirgeme (iskonto) oranı (%)	3 (0-5)	Maliyet ve faydaların bugünkü değere indirgenmesinde kullanılan iskonto oranı	DSÖ

**Tablo 4.1.** Modelin Girdileri (*devamı*)

Girdi Adı	Değeri	Açıklama	Kaynağı
<b>Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (\$)</b>	1815	Tanıdan ölüme kadar servikal kanserli bir kişinin tüm tedavi maliyeti	WHO CHOICE
	4142		Şahin ve Karabey (2025)
<b>Kanser tanı DALY'si</b>	0,1152	Servikal kanser tanısı nedeniyle bir yılda ortaya çıkan DALY değeri	Global Burden of Disease (IHME)
<b>Kanser sekeli DALY'si</b>	0,049	Terminal olmayan, kanser sekeli ile yaşayan kişiler için yıllık DALY değeri	Global Burden of Disease (IHME)
<b>Terminal kanser DALY'si</b>	0,045	Terminal serviks kanseri nedeniyle yıllık DALY değeri	Global Burden of Disease (IHME)
<b>Kişi başı GSYİH (\$)</b>	15,325	Son yıl için (2024) kişi başına düşen GSYİH	TÜİK

\*Parantez içerisindeki değerler duyarlılık analizlerinde kullanılan alt ve üst değerlerdir.

<sup>†</sup> 4-valanlı HPV aşısının 1 doz uygulanması.

<sup>‡</sup> 4-valanlı HPV aşısının 2 doz uygulanması.

<sup>§</sup> 9-valanlı HPV aşısının 1 doz uygulanması.

<sup>¶</sup> 9-valanlı HPV aşısının 2 doz uygulanması.

Tablo 4.1'de modelde kullanılan tüm temel girdilerin baz değerleri ile duyarlılık analizi amacıyla belirlenen alt ve üst sınırları özetlenmiştir. Modelde kullanılan parametreler; hedef popülasyonun büyüklüğü, hedef yaş grubu, aşı kapsayıcılığı, aşının etkinliği ve engellenebilir oranlar, aşıya ve uygulamaya ilişkin maliyetler, serviks kanseri tedavi epizodu başına maliyet, DALY katsayıları, indirgeme oranı ve kişi başı GSYİH başlıklarından oluşmaktadır.

Hedef popülasyona ilişkin girdiler kapsamında, analizde kohort büyüklüğü "doğum kohortu" değişkeni ile tanımlanmış; TÜİK 2024 verileri doğrultusunda 2024 yılında 12 yaşına basan kız çocuklarından oluşan doğum kohortu 631.098 olarak alınmıştır. Modelde rutin uygulama yaşı "hedef yaş grubu" değişkeni ile tanımlanmış;

baz yaş 12 olarak seçilmiş, DSÖ'nün önerdiği hedef yaş aralığı doğrultusunda duyarlılık analizinde 9-14 yaş aralığı değerlendirilmiştir.

Aşılama performansını belirleyen ana değişkenlerden biri kapsayıcılık olup, baz, alt ve üst değerleri literatürde bildirilen HPV aşılama programı performans düzeyleri esas alınarak belirlenmiştir. DSÖ/ Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (United Nations Children's Fund; UNICEF) tahminlerine dayalı çalışmada HPV aşılmasında program performansının ilk doz için ortalama %67, tamamlanmış şema için ise %53 düzeyinde olduğu; ayrıca ülkeler arasında kapsayıcılığın %75'in üzerine çıkabildiği ya da %50'nin altında kalabildiği gösterildiğinden, baz kapsayıcılık %55 olarak kabul edilmiş ve duyarlılık analizlerinde bu belirsizliği yansıtmak amacıyla %35-75 aralığı kullanılmıştır (131).

Aşının klinik etkisini yansıtmak üzere etkinlik parametreleri aşı tipine ve doz sayısına göre ayrı ayrı girilmiştir. Bu kapsamda hem 4-valan (4v) hem de 9-valan (9v) aşı için 1 doz ve 2 doz seçenekleri tanımlanmıştır. Baz analizde kullanılan doz-spesifik etkinlik değerleri; 4v-1 doz için %85, 4v-2 doz için %95, 9v-1 doz için %90 ve 9v-2 doz için %95 olarak modele girilmiştir. Duyarlılık analizleri için etkinlik alt-üst sınırları 4v-1 dozda %70-%95, 4v-2 dozda %90-99, 9v-1 dozda %70-95 ve 9v-2 dozda %90-99 olacak şekilde tanımlanmıştır. Böylece hem aşı tipinin (4v/9v) hem de doz sayısının (1/2 doz) sonuçlar üzerindeki etkisi, aynı model yapısı içinde ayrı senaryolar olarak değerlendirilebilir hale getirilmiştir (132–134).

Aşıyla önlenabilir hastalık yükünü temsil eden "engellenebilir oran" değişkeni de aşı tipine göre tanımlanmıştır. Buna göre 4-valanlı aşı için engellenebilir oran %70, 9-valanlı aşı için %90 olarak kabul edilmiştir. Duyarlılık analizlerinde 4v için alt-üst sınırlar %60-75, 9v için %85-95 olarak belirlenmiştir. Engellenebilir oran, aşının kapsadığı HPV tiplerinin servikal kanser yükü içindeki payını modele yansıttığı için, özellikle 4v ve 9v aşıların karşılaştırıldığı analizlerde önlenen olgu ve DALY tahminlerinin temel belirleyicilerinden biri olarak kullanılmıştır (135).

Aşılama programı maliyetleri iki ana bileşenle ele alınmıştır. İlki aşıya ilişkin "aşının maliyeti", ikincisi uygulama/dağıtım süreçlerini temsil eden doz başına

operasyonel/lojistik maliyettir. Tam aşılama maliyeti senaryoya göre 1 veya 2 doz olmasına bağlı olarak değişecek şekilde tanımlanmış; PAHO 2025 fiyat listesi esas alınarak 4-valanlı HPV aşısı doz başına 10,48 \$, 9-valanlı HPV aşısı doz başına 14,99 \$ olarak modele girilmiştir (136). Buna ek olarak modelde her bir doz için operasyonel/lojistik maliyet 7,5 \$/doz varsayımı yer almaktadır. Modelde kullanılan doz başına HPV aşılması için kullanılan ilave operasyonel maliyet varsayımını desteklemek amacıyla, aşı uygulamasının sahadaki hizmet sunumuna ilişkin maliyetleri derleyen Bağışıklama/aşı uygulama-hizmet sunumu maliyet kataloğu (Immunization Delivery Cost Catalogue; IDCC [Mayıs 2024]) verilerinden yararlanılmıştır. Bu veri tabanında yeni bir aşının ulusal takvime eklenmesi durumlarını içeren kayıtlar arasından HPV aşısı ile ilgili olanlar seçilmiş; uygulama yerinin bir sağlık kurumu olduğu durumlar ayrıca filtrelenmiştir. Analizde, aşı fiyatı hariç tutularak yalnızca aşının uygulanmasına ilişkin ek lojistik ve hizmet sunumu maliyeti (ör. insan gücü zamanı, soğuk zincir, dağıtım, izlem gibi) doz başına değerlendirilmiştir. Veri tabanında yer alan doz başına maliyetler 2022 Amerikan doları cinsinden raporlandığından, karşılaştırılabilirlik amacıyla bu değerler TÜFE (Tüketici Fiyat Endeksi)/CPI kullanılarak 2024 Amerikan doları fiyat düzeyine uyarlanmıştır. Seçilen kayıtlar üzerinden elde edilen doz başına maliyetler dikkate alındığında, modelde tek doz için kullanılan 7,5 \$/doz varsayımının literatür temelli değerlerle uyumlu bir düzeyde olduğu görülmüştür. Bu nedenle, tek doz HPV aşılması için ilave operasyonel maliyet parametresi olarak 7,5 \$/doz değeri çalışmanın temel analizinde kabul edilmiştir (137).

Serviks kanseri için “tedavi epizodu başına maliyet” değişkeni modele iki ayrı değerle tanımlanmıştır. Buna göre 1.815 \$ değeri, WHO-CHOICE kapsamında bildirilen 2011 yılı tedavi maliyeti verisinin GSYİH katsayı çarpanı kullanılarak Türkiye koşullarına uyarlanmasını takiben, tutarın 2024 yılı TÜFE (Tüketici Fiyat Endeksi)/CPI esas alınarak güncellenmesi sonucunda elde edilmiştir. İkinci değer olan 4.142 \$ ise Şahin ve Karabey (2025) çalışmasında raporlanan maliyetin 2024 yılı TÜFE (Tüketici Fiyat Endeksi)/CPI kullanılarak güncellenmesiyle modele dahil edilmiştir (138). Bu yaklaşım,

tedavi maliyeti varsayımına ilişkin belirsizliği yansıtmak ve tedavi maliyeti seçiminin model sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır.

Hastalık yüküne ilişkin DALY ağırlıkları, modelin serviks kanserine bağlı sağlık kaybını DALY cinsinden hesaplayabilmesi amacıyla modele tanımlanmıştır. Bu kapsamda söz konusu ağırlıklar, modelin Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease; GBD) 2017 veri setinden çektiği değerler esas alınarak belirlenmiş; serviks kanserine ilişkin üç farklı sağlık durumuna ait DALY ağırlığı sırasıyla tanı dönemi için 0,1152, sekel dönemi için 0,049 ve terminal dönem için 0,0450 olarak kabul edilmiştir. Bu katsayılar, aşılama ile önlenen kanser olgularının zaman içindeki sağlık kaybına dönüştürülmesini sağlayarak modelin “önlenen DALY” çıktısının hesaplanmasında kullanılmıştır.

İndirgeme (iskonto) oranı, Dünya Sağlık Örgütü önerisi doğrultusunda baz analizde %3 olarak alınmış; duyarlılık analizlerinde ise maliyetler için %3-5, sağlık kazanımları için %0-3 aralığı kullanılmıştır. İskonto oranı, farklı zamanlarda ortaya çıkan maliyet ve sağlık çıktılarının bugünkü değere indirgenerek aynı ölçekte karşılaştırılabilmesini sağlamak amacıyla modele dahil edilmiştir.

Son olarak, analizde eşik değerlendirme ve ekonomik yorumlama için “kişi başı GSYİH” parametresi modele dahil edilmiştir. TÜİK 2024 verileri doğrultusunda bu değer 15.325 \$ olarak alınmıştır. Kişi başı GSYİH, ICER sonuçlarının karar eşikleriyle kıyaslanmasında referans olarak kullanılmak üzere tabloda ayrı bir girdi olarak yer almıştır.

Bu çerçevede Tablo 4.1, analizde kullanılan tüm parametrelerin (nüfus, kapsayıcılık, etkinlik, engellenebilir oran, maliyetler, DALY ağırlıkları, iskonto ve kişi başı GSYİH) baz değerlerini ve belirsizlik aralıklarını birlikte sunarak hem baz analiz hem de duyarlılık analizlerinin hangi giriş seti üzerinden yürütüldüğünü açık ve izlenebilir biçimde ortaya koymaktadır.

**Tablo 4.2.** Senaryoların Genel Özellikleri

Senaryo	Aşı Tipi	Doz Sayısı	Hedef Cinsiyet	Hedef Yaş	Açıklama
<b>S1</b>	4'lü (4vHPV) *	1 doz	Sadece kadınlar	12	4'lü, tek doz, kadınlara yönelik program
<b>S2</b>	4'lü (4vHPV) *	2 doz	Sadece kadınlar	12	4'lü, iki doz, kadınlara yönelik program
<b>S3</b>	9'lu (9vHPV) †	1 doz	Sadece kadınlar	12	9'lu, tek doz, kadınlara yönelik program
<b>S4</b>	9'lu (9vHPV) †	2 doz	Sadece kadınlar	12	9'lu, iki doz, kadınlara yönelik program

\*4-valanlı HPV aşısı.

†9-valanlı HPV aşısı.

Tablo 4.2'de analiz kapsamında değerlendirilen senaryoların genel özellikleri özetlenmiştir. Bu çerçevede modelde toplam dört senaryo (S1, S2, S3, S4) tanımlanmış; senaryolar arasında aşı tipi (4-valan/9-valan) ve doz sayısı (1 doz/2 doz) farklılaştırılmıştır. Hedef popülasyon tüm senaryolarda yalnızca kadınlar olarak belirlenmiş; hedef yaşı baz değeri 12 olarak alınmıştır.

Senaryo 1 (S1) kapsamında 4-valanlı HPV aşısının tek doz uygulanmasına dayalı, yalnızca kadınlara yönelik program; Senaryo 2 (S2) kapsamında 4-valanlı HPV aşısının iki doz uygulanmasına dayalı program ele alınmıştır. Senaryo 3 (S3) kapsamında 9-valanlı HPV aşısının tek doz uygulanmasına dayalı program değerlendirilirken; Senaryo 4 (S4) kapsamında 9-valanlı HPV aşısının iki doz uygulanmasına dayalı program incelenmiştir. Senaryolara ilişkin temel tanımlamalar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

#### 4.1. Senaryo temelli parametre tabloları

**Tablo 4.3.** Senaryo 1: 4-valanlı Aşı, 1 Doz, Sadece Kadınlar

Parametre	Baz	Alt	Üst
Hedef grup	Sadece kadınlar	-	-
Hedef yaş grubu	12	9	14
Doz sayısı	1 doz	-	-
Kapsayıcılık	%55	%35	%75
Aşı etkinliği (CIN2+/Kanser)	%85	%70	%95
Engellenebilir oran	%70	%60	%75
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	5
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	3
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına)	\$1815	\$1815	\$4142

Tablo 4.3'te Senaryo 1 kapsamında değerlendirilen programın (4-valanlı HPV aşısı, 1 doz) modele girilen parametreleri ile baz değerler ve duyarlılık analizi için kullanılan alt ve üst sınırlar sunulmuştur. Bu senaryoda hedef grup yalnızca kadınlar olarak tanımlanmış; baz analizde hedef yaş 12 olarak alınmış, hedef yaşa ilişkin belirsizliği yansıtmak amacıyla duyarlılık analizlerinde 9-14 yaş aralığı belirlenmiştir. Programın aşılama performansı için kapsayıcılık baz %55 olarak kabul edilmiş; duyarlılık analizlerinde %35-75 aralığı belirlenmiştir.

Aşının klinik etkisini temsil eden parametre olarak aşı etkinliği (CIN2+ için) baz analizde %85 olarak modele uygulanmış; tek doza ilişkin kanıtların görece sınırlı olması nedeniyle duyarlılık analizlerinde %70-95 aralığı tanımlanmıştır. Aşıyla önlenemez hastalık yükünü yansıtan 'engellenebilir oran' 4-valanlı aşı için baz analizde %70 olarak kabul edilmiş; duyarlılık analizlerinde küresel veri aralıkları dikkate alınarak %60-75 aralığı tanımlanmıştır.

Maliyet ve sağlık kazanımlarının indirgenmesinde baz analiz için iskonto oranı %3 olarak alınmıştır. Duyarlılık analizlerinde iskonto oranı maliyetler için %3-5, sağlık kazanımları için %0-3 aralığında değerlendirilmiştir. Serviks kanseri için tedavi epizodu başına maliyet baz analizde 1.815 \$ olarak modele girilmiş; tedavi maliyeti

varsayımına ilişkin belirsizliği yansıtmak amacıyla duyarlılık analizlerinde üst sınır 4.142 \$ olarak tanımlanmıştır.

Bu girdilerle yürütülen baz analiz sonuçlarına göre Senaryo 1’de **toplam aşılama maliyeti 6.240.928 \$, tasarruf edilen tedavi maliyeti 682.531 \$ ve net maliyet 5.558.397 \$** olarak hesaplanmıştır. Sağlık çıktıları açısından **önlenebilir serviks kanseri olgu sayısı 376, önlenebilir ölüm sayısı 196** bulunmuş; **toplam önlenebilir DALY 3.436** olarak hesaplanmıştır (yaşam yılı kaybı bileşeni 3.265, yaşam kalitesi kaybı bileşeni 171). Bu senaryo için maliyet-etkililik sonucu (ICER) **1.617,93 \$/DALY** olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.4.** Senaryo 2: 4-valanlı Aşı, 2 Doz, Sadece Kadınlar

Parametre	Baz	Alt	Üst
Hedef grup	Sadece kadınlar	-	-
Hedef yaş grubu	12	9	14
Doz sayısı	2 doz	-	-
Kapsayıcılık	%55	%35	%75
Aşı etkinliği (CIN2+/Kanser)	%95	%90	%99
Engellenebilir oran	%70	%60	%75
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	5
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	3
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına)	\$1815	\$1815	\$4142

Tablo 4.4’te Senaryo 2 kapsamında değerlendirilen programın (4-valanlı HPV aşısı, 2 doz, yalnızca kadınlar) modele girilen parametreleri ile baz değerler ve duyarlılık analizi için kullanılan alt ve üst sınırlar sunulmuştur. Bu senaryoda hedef grup yalnızca kadınlar olarak tanımlanmış; baz analizde hedef yaş 12 olarak alınmış, hedef yaş değişkeni duyarlılık analizlerinde 9-14 yaş aralığında belirlenmiştir. Aşılama performansı için kapsayıcılık baz değer %55 kabul edilmiş; belirsizliği yansıtmak amacıyla %35-75 aralığı belirlenmiştir.

Aşının klinik etkisini temsil eden aşı etkinliği (CIN2+ / kanser) bu senaryoda %95 olarak modele girilmiş; duyarlılık analizinde %90-99 aralığı tanımlanmıştır. Bu aralık, not kısmında belirtildiği üzere faz 3 randomize kontrollü çalışma

(randomized controlled trial; RCT) bulgularına dayandırılmıştır. Aşıyla önlenabilir hastalık yükünü yansıtan engellenebilir oran 4-valanlı aşı için baz analizde %70 kabul edilmiş; küresel veri aralıkları dikkate alınarak duyarlılık analizlerinde %60-75 aralığı tanımlanmıştır.

İndirgeme için baz analizde iskonto oranı %3 alınmış; duyarlılık analizlerinde maliyetler için %3-5, sağlık kazanımları için %0-3 aralığında değerlendirilmiştir. Serviks kanseri için tedavi epizodu başına maliyet baz analizde 1.815 \$ olarak kullanılmış; tedavi maliyeti varsayımına ilişkin belirsizliği yansıtmak amacıyla üst sınır 4.142 \$ olarak tanımlanmıştır.

Bu girdilerle yürütülen baz analiz sonuçlarına göre Senaryo 2'de **toplam aşılama maliyeti 12.481.856 \$, tasarruf edilen tedavi maliyeti 762.829 \$ ve net maliyet 11.719.027 \$** olarak hesaplanmıştır. Sağlık çıktıları açısından **önlenen serviks kanseri olgu sayısı 420, önlenen ölüm sayısı 219** bulunmuş; **toplam önlenen DALY 3.840** olarak hesaplanmıştır (yaşam yılı kaybı bileşeni 3.649, yaşam kalitesi kaybı bileşeni 191). Bu senaryo için maliyet-etkililik sonucu (ICER) **3.052,08 \$/DALY** olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.5.** Senaryo 3: 9-valanlı Aşı, 1 Doz, Sadece Kadınlar

Parametre	Baz	Alt	Üst
Hedef grup	Sadece kadınlar	-	-
Hedef yaş grubu	12	9	14
Doz sayısı	1 doz	-	-
Kapsayıcılık	%55	%35	%75
Aşı etkinliği (CIN2+/Kanser)	%90	%70	%95
Engellenebilir oran	%90	%85	%95
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	5
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	3
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına)	\$1815	\$1815	\$4142

Tablo 4.5'te Senaryo 3 kapsamında değerlendirilen programın (9-valanlı HPV aşısı, 1 doz, yalnızca kadınlar) modele girilen parametreleri ile baz değerler ve duyarlılık analizi için kullanılan alt ve üst sınırlar sunulmuştur. Bu senaryoda hedef

grup yalnızca kadınlar olarak tanımlanmış; baz analizde hedef yaş 12 olarak alınmış, hedef yaş değişkeni duyarlılık analizlerinde 9-14 yaş aralığında değerlendirilmiştir. Aşılama performansı için kapsayıcılık baz değer %55 olarak kabul edilmiş; belirsizliği yansıtmak amacıyla %35-75 aralığı kullanılmıştır.

Aşının klinik etkisini temsil eden aşı etkinliği (CIN2+ / kanser) bu senaryoda baz analizde %90 olarak modele uygulanmış; duyarlılık analizinde %70-95 aralığı tanımlanmıştır. Aşıyla önlenabilir hastalık yükünü yansıtan engellenebilir oran 9-valanlı aşı için baz analizde %90 olarak kabul edilmiş; duyarlılık analizlerinde %85-95 aralığı tanımlanmıştır.

İndirgeme için baz analizde iskonto oranı %3 olarak alınmış; duyarlılık analizlerinde maliyetler için %3-5, sağlık kazanımları için %0-3 aralığında değerlendirilmiştir. Serviks kanseri için tedavi epizodu başına maliyet baz analizde 1.815 \$ olarak kullanılmış; belirsizliği yansıtmak amacıyla üst sınır 4.142 \$ olarak tanımlanmıştır.

Bu girdilerle yürütülen baz analiz sonuçlarına göre Senaryo 3'te **toplam aşılama maliyeti 7.806.367 \$, tasarruf edilen tedavi maliyeti 929.160 \$ ve net maliyet 6.877.207 \$** olarak hesaplanmıştır. Sağlık çıktıları açısından **önlenebilir serviks kanseri olgu sayısı 512, önlenebilir ölüm sayısı 266** bulunmuş; **toplam önlenebilir DALY 4.677** olarak hesaplanmıştır (yaşam yılı kaybı bileşeni 4.444, yaşam kalitesi kaybı bileşeni 232). Bu senaryo için maliyet-etkililik sonucu (ICER) **1.470,46 \$/DALY** olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.6.** Senaryo 4: 9-valanlı Aşı, 2 Doz, Sadece Kadınlar

Parametre	Baz	Alt	Üst
Hedef grup	Sadece kadınlar	-	-
Hedef yaş grubu	12	9	14
Doz sayısı	2 doz	-	-
Kapsayıcılık	%55	%35	%75
Aşı etkinliği (CIN2+/Kanser)	%95	%90	%99
Engellenebilir oran	%90	%85	%95
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	5
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	3
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına)	\$1815	\$1815	\$4142

Tablo 4.6'da Senaryo 4 kapsamında değerlendirilen programın (9-valanlı HPV aşısı, 2 doz, yalnızca kadınlar) modele girilen parametreleri ile baz değerler ve duyarlılık analizi için kullanılan alt ve üst sınırlar sunulmuştur. Bu senaryoda hedef grup yalnızca kadınlar olarak tanımlanmış; baz analizde hedef yaş 12 olarak alınmış, hedef yaş değişkeni duyarlılık analizlerinde 9-14 yaş aralığında değerlendirilmiştir. Aşılama performansı için kapsayıcılık baz değer %55 olarak kabul edilmiş; belirsizliği yansıtmak amacıyla %35-75 aralığı kullanılmıştır.

Aşının klinik etkisini temsil eden aşı etkinliği (CIN2+ / kanser) bu senaryoda baz analizde %95 olarak modele uygulanmış; duyarlılık analizinde %90-99 aralığı tanımlanmıştır. Aşıyla önlenemez hastalık yükünü yansıtan engellenebilir oran 9-valanlı aşı için baz analizde %90 olarak kabul edilmiş; duyarlılık analizlerinde %85-95 aralığı kullanılmıştır.

İndirgeme için baz analizde iskonto oranı %3 olarak alınmış; duyarlılık analizlerinde maliyetler için %3-5, sağlık kazanımları için %0-3 aralığında değerlendirilmiştir. Serviks kanseri için tedavi epizodu başına maliyet baz analizde 1.815 \$ olarak kullanılmış; belirsizliği yansıtmak amacıyla üst sınır 4.142 \$ olarak tanımlanmıştır.

Bu girdilerle yürütülen baz analiz sonuçlarına göre Senaryo 4'te **toplam aşılama maliyeti 15.612.733 \$, tasarruf edilen tedavi maliyeti 980.780 \$ ve net**

**maliyet 14.631.953 \$** olarak hesaplanmıştır. Sağlık çıktıları açısından **önlenen serviks kanseri olgu sayısı 540, önlenen ölüm sayısı 281** bulunmuş; **toplam önlenen DALY 4.937** olarak hesaplanmıştır (yaşam yılı kaybı bileşeni 4.691, yaşam kalitesi kaybı bileşeni 245). Bu senaryo için maliyet-etkililik sonucu (ICER) **2.963,89 \$/DALY** olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.7.** Senaryo 1 ve Senaryo 2 İçin İndirgenmemiş ve İndirgenmiş Maliyet-Etkililik Analizi Sonuçları

	Parametre	Senaryo 1		Senaryo 2	
		İndirgenmemiş	İndirgenmiş	İndirgenmemiş	İndirgenmiş
Maliyetler	Aşılama maliyeti (\$)	6.240.928	6.240.928	12.481.856	12.481.856
	Tasarruf edilen tedavi maliyeti (\$)	2.973.050	682.531	3.322.820	762.829
	Net maliyet (\$)	3.267.878	5.558.397	9.159.036	11.719.027
Sağlık sonuçları	Önlenen kanser olgusu	1.638	376	1.831	420
	Önlenen ölüm	1.085	196	1.212	219
	Önlenen toplam DALY (YLL+YLD)	22.055	3.436	24.650	3.840
DALY bileşenleri	Kurtarılan yaşam yılı (YLL)	21.231	3.265	23.729	3.649
	Önlenen ölümcül olmayan DALY (YLD)	824	171	921	191
	ICER (\$/DALY)	148,17	1.617,93	371,56	3.052,08

Modelden elde edilen maliyet-etkililik analizi çıktıları, her iki senaryo için indirgenmiş ve indirgenmemiş değerleriyle Tablo 4.7'de özetlenmektedir. %3 iskonto oranına göre indirgenmiş sonuçlarda Senaryo 1'e göre yapılan aşılama programının maliyeti 6.240.928 \$ iken, Senaryo 2'ye göre aşılama programının maliyeti 12.481.856 \$'dır. İskonto uygulanmış analizde tasarruf edilen tedavi maliyeti Senaryo 1'de 682.531 \$ iken, Senaryo 2'de 762.829 \$'dır. Buna göre Senaryo 1'in net maliyeti 5.558.397 \$, Senaryo 2'nin net maliyeti 11.719.027 \$ olarak hesaplanmıştır. Senaryo 1'e göre önlenen toplam DALY 3.436 iken, Senaryo 2'ye göre önlenen toplam DALY 3.840'tır. Her iki senaryo için önlenen DALY başına artımlı **maliyet-etkililik oranı (ICER)** karşılaştırıldığında, **Senaryo 1 için 1.617,93 \$/DALY, Senaryo 2 için 3.052,08 \$/DALY** bulunmuştur.

Herhangi bir iskonto uygulanmadığında (indirgenmemiş) Senaryo 1'de tasarruf edilen tedavi maliyeti 2.973.050 \$, Senaryo 2'de 3.322.820 \$ olup, buna bağlı net maliyetler sırasıyla 3.267.878 \$ ve 9.159.036 \$ olarak hesaplanmıştır. Bu durumda önlenen toplam DALY Senaryo 1'de 22.055, Senaryo 2'de 24.650; **ICER** değerleri ise **Senaryo 1 için 148,17 \$/DALY, Senaryo 2 için 371,56 \$/DALY** olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.8.** Senaryo 3 ve Senaryo 4 için İndirgenmemiş ve İndirgenmiş Maliyet-Etkililik Analizi Sonuçları

	Parametre	Senaryo 3		Senaryo 4	
		İndirgenmemiş	İndirgenmiş	İndirgenmemiş	İndirgenmiş
Maliyetler	Aşılama maliyeti (\$)	7.806.367	7.806.367	15.612.733	15.612.733
	Tasarruf edilen tedavi maliyeti (\$)	4.047.345	929.160	4.272.197	980.780
	Net maliyet (\$)	3.759.022	6.877.207	11.340.536	14.631.953
Sağlık sonuçları	Önlenen kanser olgusu	2.230	512	2.354	540
	Önlenen ölüm	1.477	266	1.559	281
	Önlenen toplam DALY (YLL+YLD)	30.025	4.677	31.693	4.937
DALY bileşenleri	Kurtarılan yaşam yılı (YLL)	28.902	4.445	30.508	4.692
	Önlenen ölümcül olmayan DALY (YLD)	1.122	232	1.185	245
	ICER (\$/DALY)	125,20	1.470,46	357,83	2.963,89

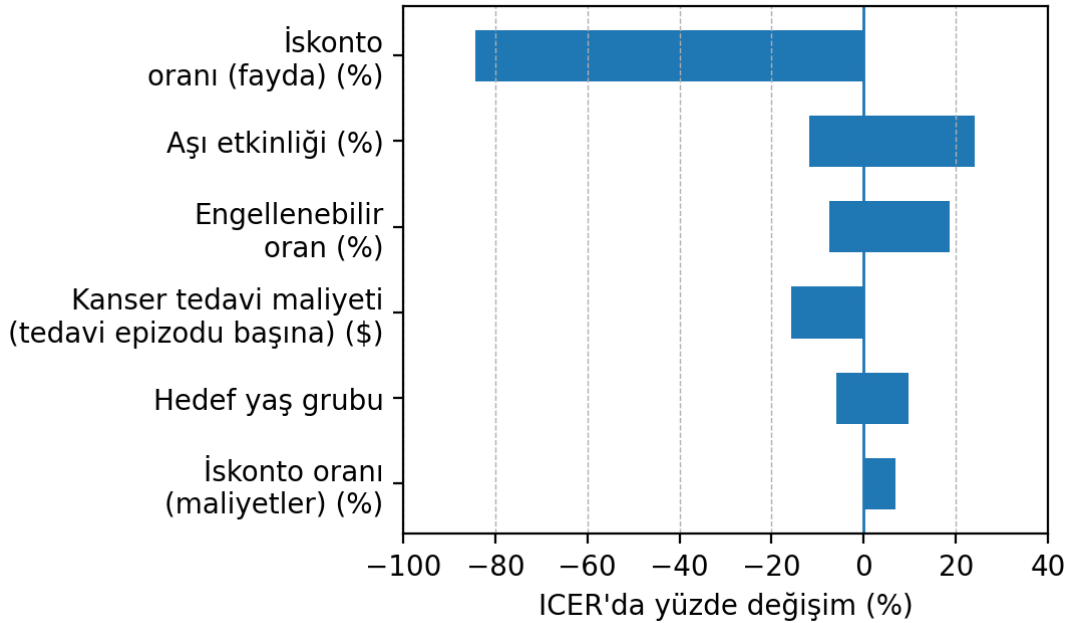
Modelden elde edilen maliyet etkililik analizi çıktıları, her iki senaryo için indirgenmiş ve indirgenmemiş değerleriyle Tablo 4.8'de özetlenmektedir. %3 iskonto oranına göre indirgenmiş sonuçlarda Senaryo 3'e göre yapılan aşılama programının maliyeti 7.806.367 \$ iken, Senaryo 4'e göre aşılama programının maliyeti 15.612.733 \$'dır. İskonto uygulanmış analizde tasarruf edilen tedavi maliyeti Senaryo 3'te 929.160 \$ iken, Senaryo 4'te 980.780 \$'dır. Buna göre Senaryo 3'ün net maliyeti 6.877.207 \$,

Senaryo 4'ün net maliyeti 14.631.953 \$ olarak hesaplanmıştır. Senaryo 3'e göre önlenecek toplam DALY 4.677 iken, Senaryo 4'e göre önlenecek toplam DALY 4.937'dir. Her iki senaryo için önlenecek DALY başına artımlı **maliyet-etkililik oranı (ICER)** karşılaştırıldığında, **Senaryo 3 için 1.470,46 \$/DALY, Senaryo 4 için 2.963,89 \$/DALY** bulunmuştur.

Herhangi bir iskonto uygulanmadığında (indirgenmemiş) Senaryo 3'te tasarruf edilen tedavi maliyeti 4.047.345 \$, Senaryo 4'te 4.272.197 \$ olup, buna bağlı net maliyetler sırasıyla 3.759.022 \$ ve 11.340.536 \$ olarak hesaplanmıştır. Bu durumda önlenecek toplam DALY Senaryo 3'te 30.025, Senaryo 4'te 31.693; **ICER** değerleri ise **Senaryo 3 için 125,20 \$/DALY, Senaryo 4 için 357,83 \$/DALY** olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.9.** Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S1 – 4v-1)

Parametre	Baz değer	Alt değer	ICER (alt)	ICER değişimi (%)	Üst değer	ICER (üst)	ICER değişimi (%)
Hedef yaş grubu	12	9	1.774,57	9,68 artış	14	1.521,52	5,96 azalış
Kapsayıcılık (%)	55	35	1.617,93	-	75	1.617,93	-
Aşı etkinliği (%)	85	70	2.007,20	24,06 artış	95	1.426,71	11,82 azalış
Engellenebilir oran (%)	70	60	1.920,69	18,71 artış	75	1.496,82	7,49 azalış
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	1.617,93	-	5	1.728,60	6,84 artış
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	252,02	84,42 azalış	3	1.617,93	-
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (\$)	1815	1815	1.617,93	-	4142	1.363,21	15,74 azalış

**Şekil 4.1.** Senaryo 1 İçin Tornado Diyagramı

Tablo 4.9 ve Şekil 4.1’de, Senaryo 1 (4v, 1 doz) için yürütülen tek yönlü duyarlılık analizi sonuçları sunulmuştur. Baz analizde ICER değeri 1.617,93 \$/DALY olarak hesaplanmış; her bir parametre tek tek alt ve üst sınırına çekilerek ICER’da meydana gelen değişim izlenmiştir. Tablo, ICER’in hangi girdilere daha duyarlı olduğunu ve değişimin yönünü (artış/azalış) göstermektedir.

Hedef yaş grubunun baz değeri 12 iken, yaşın 9’a düşürülmesi durumunda ICER 1.774,57 \$/DALY’ye yükselmiş (%9,68 artış); yaşın 14’e çıkarılması halinde ICER 1.521,52 \$/DALY’ye gerilemiştir (%5,96 azalış). Kapsayıcılık parametresinde (baz %55, alt %35, üst %75) ICER’in 1.617,93 \$/DALY olarak değişmediği görülmektedir. Bunun nedeni, ICER’in aşılana kişi başına maliyet etkililiği göstermesi ve kapsayıcılık değiştiğinde hem maliyetlerin hem de sağlık kazanımlarının aynı oranda (lineer) artıp azalmasıdır. Bu nedenle ICER kapsayıcılıktan matematiksel olarak bağımsızdır ve bu durum ampirik olarak da doğrulanmıştır.

Aşının klinik etkisini temsil eden parametrelerde ICER’in daha belirgin değişimi izlenmektedir. Aşı etkinliği baz %85 iken %70’e düşürüldüğünde ICER 2.007,20 \$/DALY’ye çıkmış (%24,06 artış); %95’e yükseltildiğinde ise ICER 1.426,71 \$/DALY’ye düşmüştür (%11,82 azalış). Benzer şekilde engellenebilir oran baz %70 iken %60’a düşürüldüğünde ICER 1.920,69 \$/DALY’ye yükselmiş (%18,71 artış); %75’e çıkarıldığında ICER 1.496,82 \$/DALY’ye gerilemiştir (%7,49 azalış). Bu bulgular, ICER’in özellikle etkililikle ilişkili parametrelere duyarlı olduğunu göstermektedir.

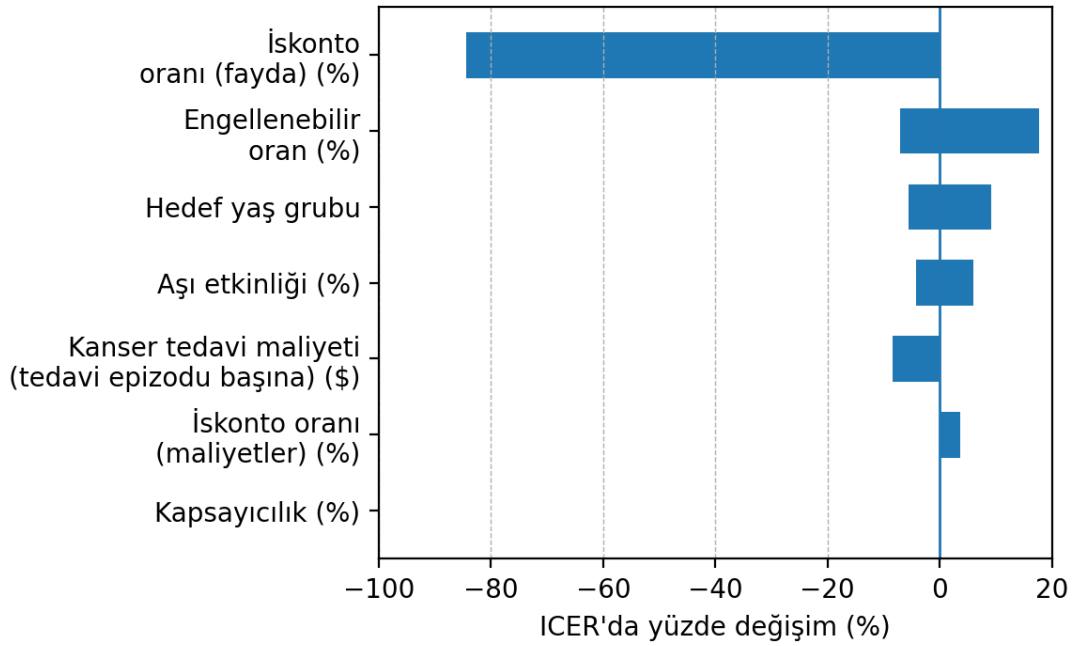
İskonto varsayımları içinde en belirgin etki fayda (sağlık kazanımı) iskonto oranında gözlenmiştir. Fayda iskonto oranı baz %3 iken %0 olarak değerlendirildiğinde ICER 252,02 \$/DALY’ye düşmüştür (%84,42 azalış). Maliyet iskonto oranı baz %3 iken %5’e çıkarıldığında ICER 1.728,60 \$/DALY’ye yükselmiştir (%6,84 artış).

Son olarak, kanser tedavi maliyeti için baz değer 1.815 \$ iken üst sınır 4.142 \$ alındığında ICER 1.363,21 \$/DALY’ye düşmüş (%15,74 azalış); bu durum, tedavi maliyeti arttıkça aşıyla önlenen olgulara bağlı tasarrufların artması ve net maliyetin azalması ile ilişkilidir. Genel olarak Tablo 4.9 ve Şekil 4.1 bu senaryoda ICER’in en çok

fayda iskonto oranı, ardından aşı etkinliği ve engellenebilir oran varsayımlarından etkilendiğini; kapsayıcılığın ise ICER'ı değiştirmedini göstermektedir.

**Tablo 4.10.** Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S2 – 4v-2)

Parametre	Baz değer	Alt değer	ICER (alt)	ICER değişimi (%)	Üst değer	ICER (üst)	ICER değişimi (%)
Hedef yaş grubu	12	9	3.331,87	9,17 artış	14	2.879,99	5,64 azalış
Kapsayıcılık (%)	55	35	3.052,08	-	75	3.052,08	-
Aşı etkinliği (%)	95	90	3.232,68	5,92 artış	99	2.920,74	4,30 azalış
Engellenebilir oran (%)	70	60	3.593,88	17,75 artış	75	2.835,37	7,10 azalış
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	3.052,08	-	5	3.162,76	3,63 artış
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	475,42	84,42 azalış	3	3.052,08	-
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (\$)	1815	1815	3.052,08	-	4142	2.797,37	8,35 azalış

**Şekil 4.2.** Senaryo 2 için Tornado Diyagramı

Tablo 4.10 ve Şekil 4.2’de, Senaryo 2 (4v, 2 doz) için yürütülen tek yönlü duyarlılık analizi sonuçları sunulmuştur. Baz analizde ICER değeri 3.052,08 \$/DALY olarak hesaplanmış; her bir parametre tek tek alt ve üst sınırına çekilerek ICER’da meydana gelen değişim izlenmiştir. Tablo, ICER’in hangi girdilere daha duyarlı olduğunu ve değişimin yönünü (artış/azalış) göstermektedir.

Hedef yaş grubunun baz değeri 12 iken, yaşın 9’a düşürülmesi durumunda ICER 3.331,87 \$/DALY’ye yükselmiş (%9,17 artış); yaşın 14’e çıkarılması halinde ICER 2.879,99 \$/DALY’ye gerilemiştir (%5,64 azalış). Kapsayıcılık parametresinde (baz %55, alt %35, üst %75) ICER’in 3.052,08 \$/DALY olarak değişmediği görülmektedir. Bunun nedeni, ICER’in aşılana kişi başına maliyet etkililiği göstermesi ve kapsayıcılık değiştiğinde hem maliyetlerin hem de sağlık kazanımlarının aynı oranda (lineer) artıp azalmasıdır. Bu nedenle ICER kapsayıcılıktan matematiksel olarak bağımsızdır ve bu durum ampirik olarak da doğrulanmıştır.

Aşının klinik etkisini temsil eden parametrelerde ICER’in belirgin değişimi izlenmektedir. Aşı etkinliği baz %95 iken %90’a düşürüldüğünde ICER 3.232,68 \$/DALY’ye yükselmiş (%5,92 artış); %99’a çıkarıldığında ICER 2.920,74 \$/DALY’ye gerilemiştir (%4,30 azalış). Engellenebilir oran baz %70 iken %60’a düşürüldüğünde ICER 3.593,88 \$/DALY’ye yükselmiş (%17,75 artış); %75’e çıkarıldığında ICER 2.835,37 \$/DALY’ye gerilemiştir (%7,10 azalış). Bu bulgular, ICER’in özellikle etkililikle ilişkili parametrelere duyarlı olduğunu göstermektedir.

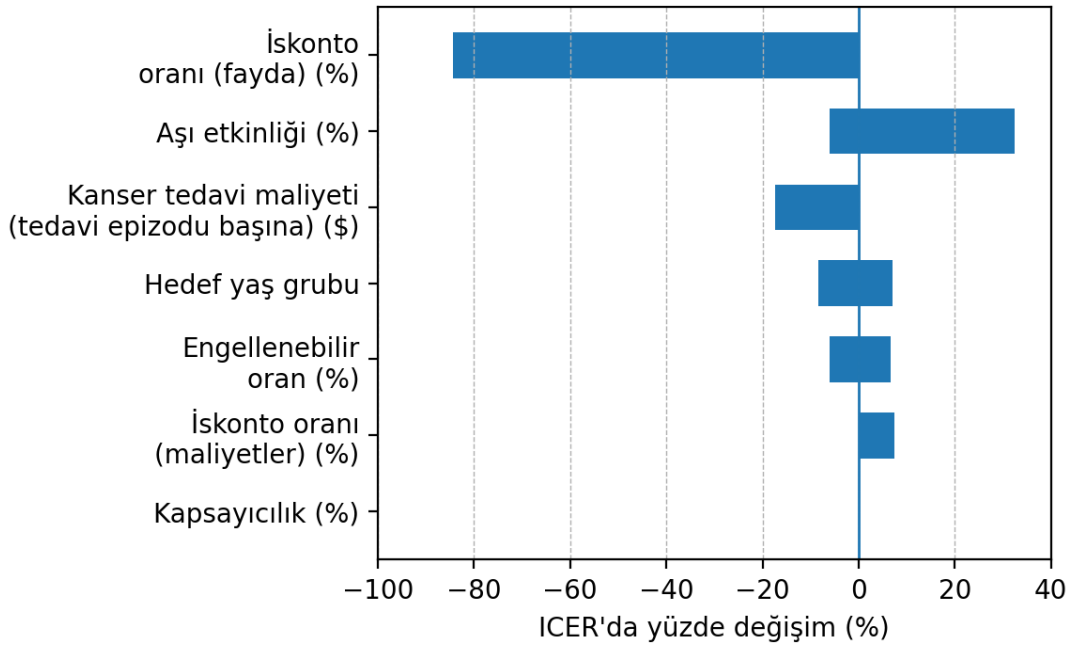
İskonto varsayımları içinde en belirgin etki yine fayda (sağlık kazanımı) iskonto oranında gözlenmiştir. Fayda iskonto oranı baz %3 iken %0 olarak değerlendirildiğinde ICER 475,42 \$/DALY’ye düşmüştür (%84,42 azalış). Maliyet iskonto oranı baz %3 iken %5’e çıkarıldığında ICER 3.162,76 \$/DALY’ye yükselmiştir (%3,63 artış).

Son olarak, kanser tedavi maliyeti için baz değer 1.815 \$ iken üst sınır 4.142 \$ alındığında ICER 2.797,37 \$/DALY’ye düşmüş (%8,35 azalış); bu durum, tedavi maliyeti arttıkça aşıyla önlenen olgulara bağlı tasarrufların artması ve net maliyetin azalması ile ilişkilidir. Genel olarak Tablo 4.10 ve Şekil 4.2, bu senaryoda ICER’in en çok fayda

iskonto oranı, ardından engellenebilir oran ve aşı etkinliği varsayımlarından etkilendiğini; kapsayıcılığın ise ICER'ı değiştirmedini göstermektedir.

**Tablo 4.11.** Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S3 – 9v-1)

Parametre	Baz değer	Alt değer	ICER (alt)	ICER değişimi (%)	Üst değer	ICER (üst)	ICER değişimi (%)
Hedef yaş grubu	12	9	1.575,04	7,11 artış	14	1.347,47	8,36 azalış
Kapsayıcılık (%)	55	35	1.470,46	-	75	1.470,46	-
Aşı etkinliği (%)	90	70	1.947,36	32,43 artış	95	1.382,61	5,97 azalış
Engellenebilir oran (%)	90	85	1.568,65	6,68 artış	95	1.382,61	5,97 azalış
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	1.470,46	-	5	1.581,14	7,58 artış
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	229,05	84,42 azalış	3	1.470,46	-
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (\$)	1815	1815	1.470,46	-	4142	1.215,75	17,32 azalış

**Şekil 4.3.** Senaryo 3 için Tornado Diyagramı

Tablo 4.11 ve Şekil 4.3'te, Senaryo 3 (9v, 1 doz) için yürütülen tek yönlü duyarlılık analizi sonuçları sunulmuştur. Baz analizde ICER değeri 1.470,46 \$/DALY olarak hesaplanmış; her bir parametre tek tek alt ve üst sınırına çekilerek ICER'da meydana gelen değişim izlenmiştir. Tablo, ICER'in hangi girdilere daha duyarlı olduğunu ve değişimin yönünü (artış/azalış) göstermektedir.

Hedef yaş grubunun baz değeri 12 iken, yaşın 9'a düşürülmesi durumunda ICER 1.575,04 \$/DALY'ye yükselmiş (%7,11 artış); yaşın 14'e çıkarılması halinde ICER 1.347,47 \$/DALY'ye gerilemiştir (%8,36 azalış). Kapsayıcılık parametresinde (baz %55, alt %35, üst %75) ICER'in 1.470,46 \$/DALY olarak değişmediği görülmektedir. Bunun nedeni, ICER'in aşılana kişi başına maliyet etkililiği göstermesi ve kapsayıcılık değiştiğinde hem maliyetlerin hem de sağlık kazanımlarının aynı oranda (lineer) artıp azalmasıdır. Bu nedenle ICER kapsayıcılıktan matematiksel olarak bağımsızdır ve bu durum ampirik olarak da doğrulanmıştır.

Aşının klinik etkisini temsil eden parametrelerde ICER'in belirgin değişimi izlenmektedir. Aşı etkinliği baz %90 iken %70'e düşürüldüğünde ICER 1.947,36 \$/DALY'ye yükselmiş (%32,43 artış); %95'e çıkarıldığında ICER 1.382,61 \$/DALY'ye gerilemiştir (%5,97 azalış). Engellenebilir oran baz %90 iken %85'e düşürüldüğünde ICER 1.568,65 \$/DALY'ye yükselmiş (%6,68 artış); %95'e çıkarıldığında ICER 1.382,61 \$/DALY'ye gerilemiştir (%5,97 azalış). Bu bulgular, ICER'in özellikle etkililikle ilişkili parametrelere duyarlı olduğunu göstermektedir.

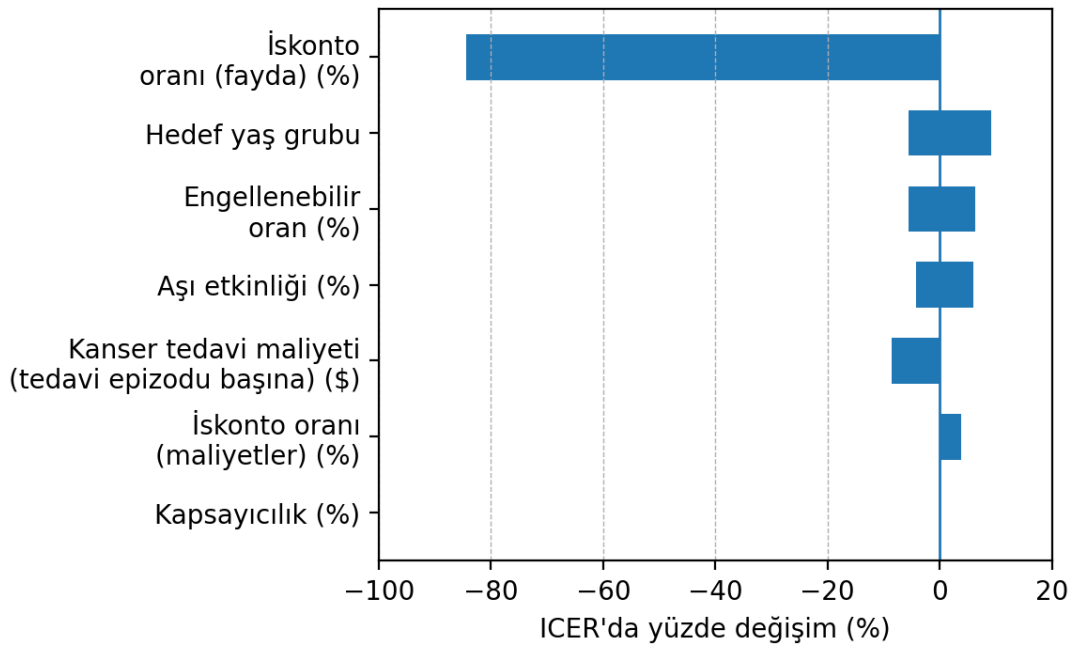
İskonto varsayımları içinde en belirgin etki yine fayda (sağlık kazanımı) iskonto oranında gözlenmiştir. Fayda iskonto oranı baz %3 iken %0 olarak değerlendirildiğinde ICER 229,05 \$/DALY'ye düşmüştür (%84,42 azalış). Maliyet iskonto oranı baz %3 iken %5'e çıkarıldığında ICER 1.581,14 \$/DALY'ye yükselmiştir (%7,58 artış).

Son olarak, kanser tedavi maliyeti için baz değer 1.815 \$ iken üst sınır 4.142 \$ alındığında ICER 1.215,75 \$/DALY'ye düşmüş (%17,32 azalış); bu durum, tedavi maliyeti arttıkça aşıyla önlenen olgulara bağlı tasarrufların artması ve net maliyetin azalması ile ilişkilidir. Genel olarak Tablo 4.11 ve Şekil 4.3, bu senaryoda ICER'in en çok

fayda iskonto oranı, ardından aşı etkinliği ve kanser tedavi maliyeti varsayımlarından etkilendiğini; kapsayıcılığın ise ICER'ı değiştirmedini göstermektedir.

**Tablo 4.12.** Tek Yönlü Duyarlılık Analizi (S4 – 9v-2)

Parametre	Baz değer	Alt değer	ICER (alt)	ICER değişimi (%)	Üst değer	ICER (üst)	ICER değişimi (%)
Hedef yaş grubu	12	9	3.236,10	9,18 artış	14	2.796,46	5,65 azalış
Kapsayıcılık (%)	55	35	2.963,89	-	75	2.963,89	-
Aşı etkinliği (%)	95	90	3.139,59	5,93 artış	99	2.836,11	4,32 azalış
Engellenebilir oran (%)	90	85	3.149,93	6,28 artış	95	2.797,44	5,62 azalış
İskonto oranı (maliyetler) (%)	3	3	2.963,89	-	5	3.074,57	3,73 artış
İskonto oranı (fayda) (%)	3	0	461,68	84,42 azalış	3	2.963,89	-
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (\$)	1815	1815	2.963,89	-	4142	2.709,18	8,60 azalış

**Şekil 4.4.** Senaryo 4 için Tornado Diyagramı

Tablo 4.12 ve Şekil 4.4'te, Senaryo 4 (9v, 2 doz) için yürütülen tek yönlü duyarlılık analizi sonuçları sunulmuştur. Baz analizde ICER değeri 2.963,89 \$/DALY olarak hesaplanmış; her bir parametre tek tek alt ve üst sınırına çekilerek ICER'da meydana gelen değişim izlenmiştir. Tablo, ICER'in hangi girdilere daha duyarlı olduğunu ve değişimin yönünü (artış/azalış) göstermektedir.

Hedef yaş grubunun baz değeri 12 iken, yaşın 9'a düşürülmesi durumunda ICER 3.236,10 \$/DALY'ye yükselmiş (%9,18 artış); yaşın 14'e çıkarılması halinde ICER 2.796,46 \$/DALY'ye gerilemiştir (%5,65 azalış). Kapsayıcılık parametresinde (baz %55, alt %35, üst %75) ICER'in 2.963,89 \$/DALY olarak değişmediği görülmektedir. Bunun nedeni, ICER'in aşılana kişi başına maliyet etkililiği göstermesi ve kapsayıcılık değiştiğinde hem maliyetlerin hem de sağlık kazanımlarının aynı oranda (lineer) artıp azalmasıdır. Bu nedenle ICER kapsayıcılıktan matematiksel olarak bağımsızdır ve bu durum ampirik olarak da doğrulanmıştır.

Aşının klinik etkisini temsil eden parametrelerde ICER'in değişimi izlenmektedir. Aşı etkinliği baz %95 iken %90'a düşürüldüğünde ICER 3.139,59 \$/DALY'ye yükselmiş (%5,93 artış); %99'a çıkarıldığında ICER 2.836,11 \$/DALY'ye gerilemiştir (%4,32 azalış). Engellenebilir oran baz %90 iken %85'e düşürüldüğünde ICER 3.149,93 \$/DALY'ye yükselmiş (%6,28 artış); %95'e çıkarıldığında ICER 2.797,44 \$/DALY'ye gerilemiştir (%5,62 azalış). Bu bulgular, ICER'in özellikle etkililikle ilişkili parametrelere duyarlı olduğunu göstermektedir.

İskonto varsayımları içinde en belirgin etki yine fayda (sağlık kazanımı) iskonto oranında gözlenmiştir. Fayda iskonto oranı baz %3 iken %0 olarak değerlendirildiğinde ICER 461,68 \$/DALY'ye düşmüştür (%84,42 azalış). Maliyet iskonto oranı baz %3 iken %5'e çıkarıldığında ICER 3.074,57 \$/DALY'ye yükselmiştir (%3,73 artış).

Son olarak, kanser tedavi maliyeti için baz değer 1.815 \$ iken üst sınır 4.142 \$ alındığında ICER 2.709,18 \$/DALY'ye düşmüş (%8,60 azalış); bu durum, tedavi maliyeti arttıkça aşıyla önlenen olgulara bağlı tasarrufların artması ve net maliyetin azalması ile ilişkilidir. Genel olarak Tablo 4.12 ve Şekil 4.4, bu senaryoda ICER'in en çok fayda

iskonto oranı, ardından hedef yaş grubu ile engellenebilir oran varsayımlarından etkilendiğini; kapsayıcılığın ise ICER'ı değiştirmedini göstermektedir.

**Tablo 4.13.** En İyi – En Kötü Durum Senaryoları (S1–S4)

Senaryo	Durum	Aşılama maliyeti (\$)	Tasarruf edilen tedavi maliyeti (\$)	Net maliyet (\$)	Önlenen kanser sayısı	Kurtarılan yaşam yılı	Kurtarılan DALY	Kurtarılan DALY başına ICER (\$)
S1	En iyi	6.240.928	682.531	5.558.397	1.638	21.231	22.055	252,02
	En kötü	6.240.928	562.084	5.678.844	310	2.689	2.829	2.007,20
S2	En iyi	12.481.856	762.829	11.719.027	1.831	23.729	24.650	475,42
	En kötü	12.481.856	653.853	11.828.003	360	3.128	3.291	3.593,88
S3	En iyi	7.806.367	929.160	6.877.207	2.230	28.902	30.025	229,05
	En kötü	7.806.367	722.680	7.083.687	398	3.457	3.638	1.947,36
S4	En iyi	15.612.733	980.780	14.631.953	2.354	30.508	31.693	461,68
	En kötü	16.089.330	927.708	15.161.622	511	4.453	4.685	3.236,10

Tablo 4.13'te her bir senaryo için en iyi ve en kötü durum sonuçları sunulmuştur. Bu tabloda yer alan "en iyi" ve "en kötü" durumlar, tek yönlü duyarlılık analizlerinde ICER'ı en fazla etkileyen parametrelerin alt ve üst sınırlarında elde edilen çıktılar dikkate alınarak oluşturulmuştur. Buna göre "en iyi durum" değerleri, tüm senaryolarda ICER'da en belirgin düşüşe yol açan fayda (sağlık kazanımı) iskonto oranının %0 olarak alınması ile uyumlu biçimde; daha yüksek kurtarılan DALY ve daha düşük ICER değerleri ile karakterizedir. "En kötü durum" değerleri ise senaryoya göre ICER'ı en fazla artıran parametreye bağlı olarak değişmekte; sağlık kazanımlarının azalması ve ICER'ın yükselmesiyle sonuçlanmaktadır.

Senaryo 1 (S1) için en iyi durumda ICER 252,02 \$/DALY olup kurtarılan DALY 22.055 olarak hesaplanmıştır. Aynı senaryoda en kötü durumda aşı etkinliğinin alt sınıra çekilmesi ile ICER 2.007,20 \$/DALY'ye yükselmiş ve kurtarılan DALY 2.829'a düşmüştür. Senaryo 2 (S2) için en iyi durumda ICER 475,42 \$/DALY ve kurtarılan DALY 24.650 iken, en kötü durumda engellenebilir oranın alt sınıra çekilmesi ile ICER 3.593,88 \$/DALY'ye yükselmiş ve kurtarılan DALY 3.291 olmuştur. Senaryo 3 (S3) için en iyi durumda ICER 229,05 \$/DALY ve kurtarılan DALY 30.025 olarak bulunmuş; en kötü durumda ise aşı etkinliğinin alt sınıra düşürülmesi ile ICER 1.947,36 \$/DALY'ye yükselmiş ve kurtarılan DALY 3.638 olarak hesaplanmıştır. Senaryo 4 (S4) için en iyi durumda ICER 461,68 \$/DALY ve kurtarılan DALY 31.693 iken, en kötü durumda hedef yaşın alt değere çekilmesi ile ICER 3.236,10 \$/DALY'ye yükselmiş ve kurtarılan DALY 4.685 olarak hesaplanmıştır.

Bu çerçevede Tablo 4.13, her bir senaryo için tek yönlü duyarlılık analizlerinde belirlenen parametre belirsizliğinin maliyetler, sağlık kazanımları ve ICER üzerindeki olası etkilerini "en iyi" ve "en kötü" sonuçlar üzerinden özetlemekte; özellikle fayda iskonto oranı başta olmak üzere, senaryoya göre değişen aşı etkinliği, engellenebilir oran ve hedef yaş varsayımlarının sonuçlar üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymaktadır.

**Tablo 4.14.** Tek Doz Stratejiler İçin Eşik Aşı Fiyatı Analizi

Senaryo	Doz başına aşı fiyatı (\$)	Toplam program maliyeti	Net maliyet	ICER (\$/DALY)	Maliyet etkililik sınıfı (GSYİH eşğine göre)
<b>S1</b>	n	6.240.928	5.558.397	1.617,93	ICER<1xGSYİH
	2n	9.878.577	9.196.046	2.676,77	ICER<1xGSYİH
	3n	13.516.226	12.833.695	3.735,61	ICER<1xGSYİH
	4n	17.153.875	16.471.344	4.794,45	ICER<1xGSYİH
	5n	20.791.524	20.108.992	5.853,29	ICER<1xGSYİH
<b>S3</b>	n	7.806.367	6.877.207	1.470,46	ICER<1xGSYİH
	2n	13.009.454	12.080.294	2.582,97	ICER<1xGSYİH
	3n	18.212.542	17.283.382	3.695,47	ICER<1xGSYİH
	4n	23.415.629	22.486.469	4.807,98	ICER<1xGSYİH
	5n	28.618.717	27.689.557	5.920,49	ICER<1xGSYİH

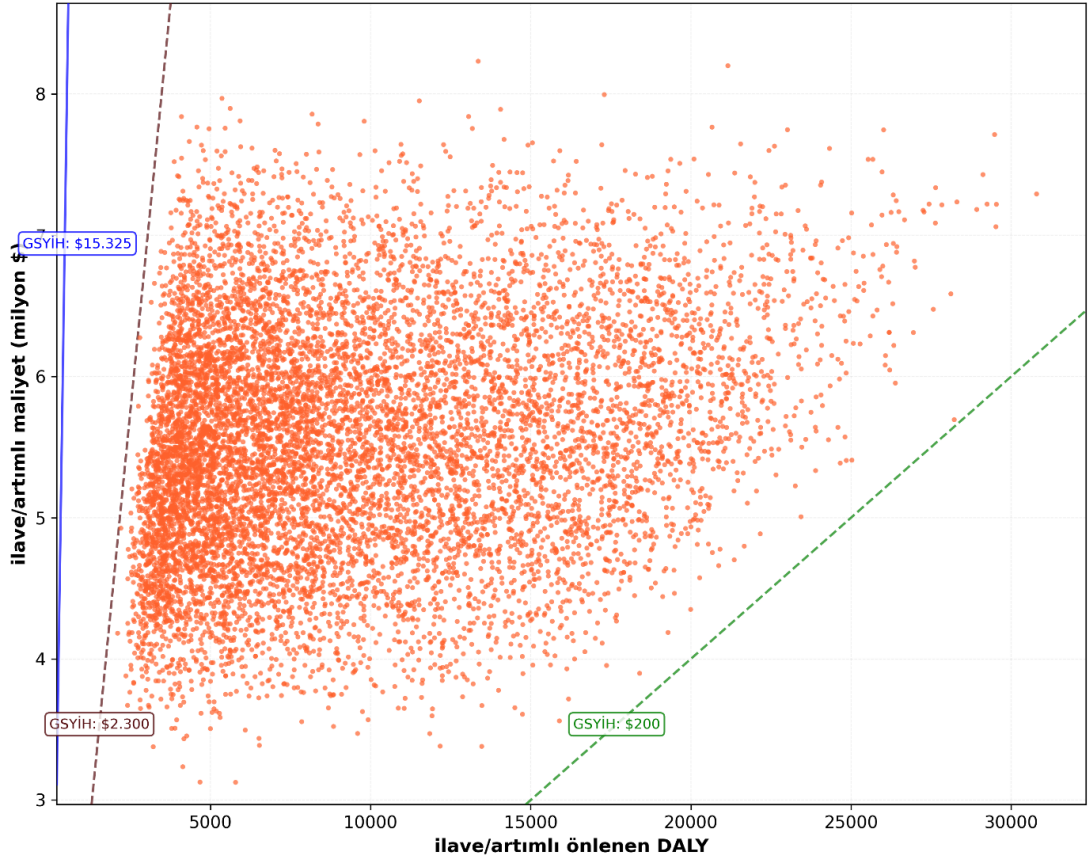
Tablo 4.14'te tek doz stratejileri için (Senaryo 1: 4v, 1 doz; Senaryo 3: 9v, 1 doz) gerçekleştirilen eşik aşı fiyatı analizi sonuçları sunulmuştur. Bu analizde, her iki tek doz senaryosu için yalnızca doz başına aşı birim fiyatı değiştirilmiş; diğer tüm model girdileri (kapsayıcılık, etkinlik, engellenebilir oran, iskonto oranları ve tedavi maliyeti gibi) sabit tutularak toplam program maliyeti, net maliyet ve ICER üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Tablo, aşı birim fiyatındaki artışın ICER'ı hangi düzeylere taşıdığını ve sonuçların kişi başı GSYİH eşğine göre "maliyet-etkili" olup olmadığını göstermektedir.

Senaryo 1'de doz başına aşı fiyatı baz durumunda n (n=10,48 \$) iken, toplam program maliyeti 6.240.928 \$, net maliyet 5.558.397 \$ ve ICER 1.617,93 \$/DALY olarak bulunmuştur. Aşı birim fiyatının 2n düzeyine çıkarılmasıyla toplam program maliyeti 9.878.577 \$, net maliyet 9.196.046 \$ ve ICER 2.676,77 \$/DALY'ye yükselmiştir. 3n düzeyinde toplam program maliyeti 13.516.226 \$, net maliyet 12.833.695 \$, ICER 3.735,61 \$/DALY; 4n düzeyinde toplam program maliyeti 17.153.875 \$, net maliyet 16.471.344 \$, ICER 4.794,45 \$/DALY; 5n düzeyinde ise toplam program maliyeti 20.791.524 \$, net maliyet 20.108.992 \$ ve ICER 5.853,29 \$/DALY olarak

hesaplanmıştır. Bu bulgular, Senaryo 1’de aşı birim fiyatındaki artışın program maliyetini ve net maliyeti artırarak ICER’ı belirgin biçimde yükselttiğini göstermektedir.

Senaryo 3’te doz başına aşı fiyatı baz durumunda n (n=14,99 \$) iken, toplam program maliyeti 7.806.367 \$, net maliyet 6.877.207 \$ ve ICER 1.470,46 \$/DALY olarak bulunmuştur. Aşı birim fiyatı 2n olduğunda toplam program maliyeti 13.009.454 \$, net maliyet 12.080.294 \$, ICER 2.582,97 \$/DALY’ye yükselmiştir. 3n düzeyinde toplam program maliyeti 18.212.542 \$, net maliyet 17.283.382 \$, ICER 3.695,47 \$/DALY; 4n düzeyinde toplam program maliyeti 23.415.629 \$, net maliyet 22.486.469 \$, ICER 4.807,98 \$/DALY; 5n düzeyinde ise toplam program maliyeti 28.618.717 \$, net maliyet 27.689.557 \$ ve ICER 5.920,49 \$/DALY olarak hesaplanmıştır.

Tablonun “maliyet etkililik sınıfı” sütununda görüldüğü üzere, değerlendirilen tüm fiyat düzeylerinde her iki tek doz senaryosu için de  $ICER < 1 \times GSYİH$  koşulu sağlanmış ve sonuçlar kişi başı GSYİH eşğine göre maliyet etkili sınıfta yer almıştır. Genel olarak Tablo 4.14, tek doz stratejilerinde aşı birim fiyatının ICER üzerinde güçlü ve doğrusal bir etki oluşturduğunu; buna karşın, incelenen fiyat çarpanları altında her iki senaryonun da belirlenen eşik değer kapsamında maliyet-etkililiğini koruduğunu göstermektedir.



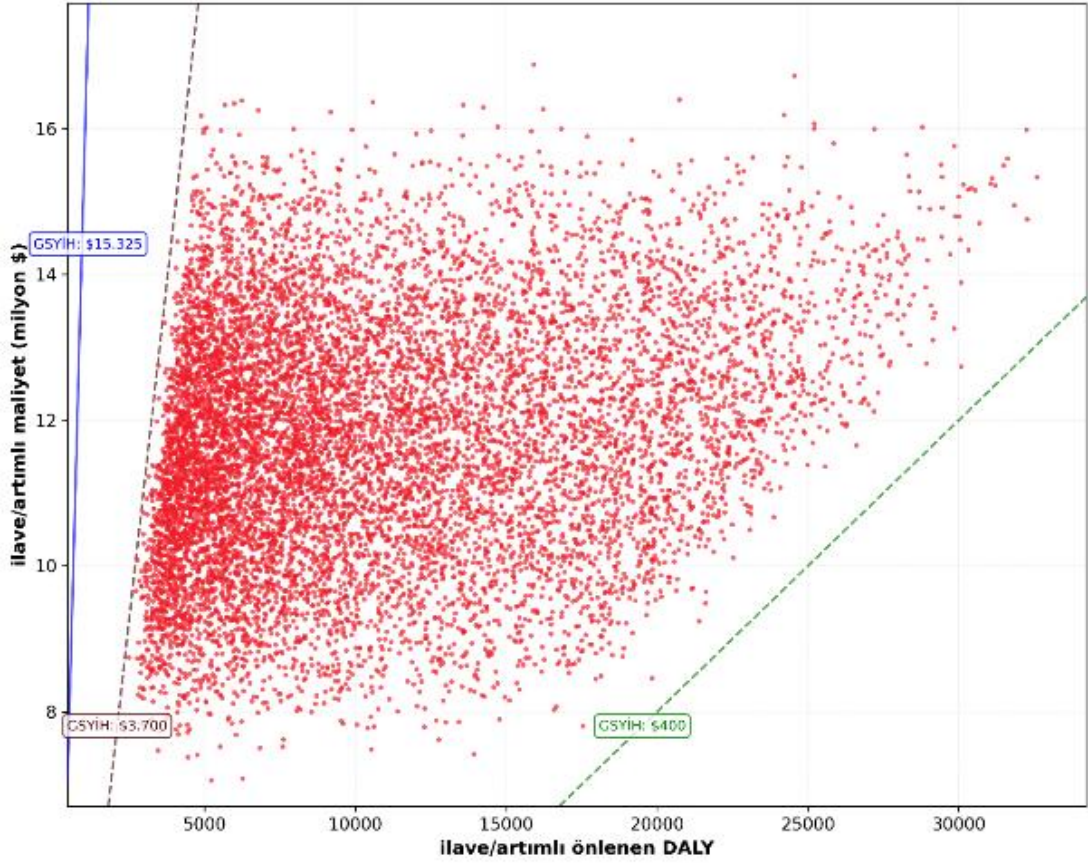
**Şekil 4.5.** Senaryo 1 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi

Şekil 4.5'te Senaryo 1'e (4v, 1 doz) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenen DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmış; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 1'in belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

PSA kapsamında dağılım varsayımları şu şekilde tanımlanmıştır: hedef yaş değişkeni (9-14) için uniform dağılım; kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım; iskonto oranları için maliyetlerde %3-5 ve sağlık kazanımlarında %0-3 aralıklarında uniform dağılım kullanılmıştır. Diğer temel

girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%70-95) ve engellenebilir oran (%60-75) için ise parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı tanımlanmış ve her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değerler çekilmiştir. Bu yaklaşım, belirsizliği hem “eşit olasılıklı” (uniform/log-uniform) hem de “en olası değerde yoğunlaşan” (PERT-*beta*) yapılarla modele yansıtarak, gerçekçi parametre dalgalanmaları altında sonuçların kararlılığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır (112,119,139).

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (willingness to pay, WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 1’in o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.5, Senaryo 1’in belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak



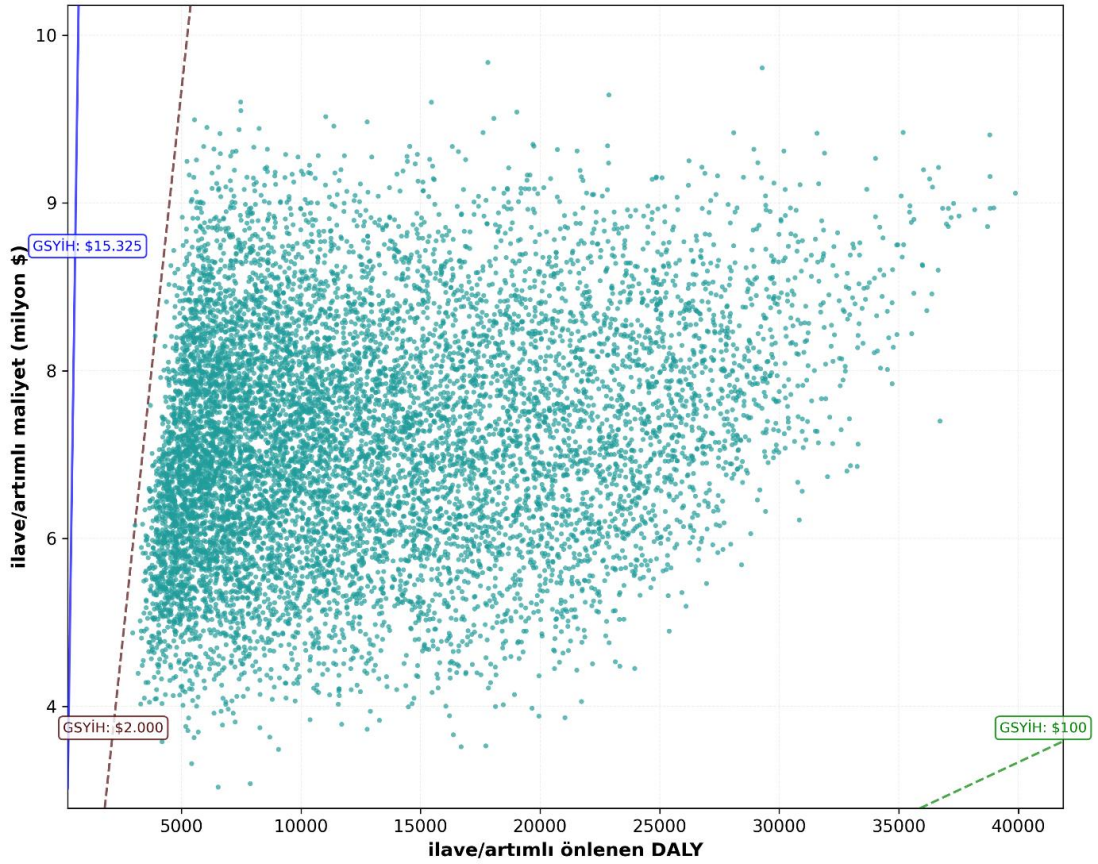
**Şekil 4.6.** Senaryo 2 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi

özetlemektedir. Şekil 4.6'da Senaryo 2'ye (4v, 2 doz) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenebilir DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmıştır; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 2'nin belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

PSA kapsamında dağılım varsayımları şu şekilde tanımlanmıştır: hedef yaş değişkeni (9-14) için uniform dağılım; kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım; iskonto oranları için maliyetlerde %3-5 ve sağlık kazanımlarında %0-3 aralıklarında uniform dağılım kullanılmıştır. Diğer temel

girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%90-99) ve engellenebilir oran (%60-75) için ise parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı tanımlanmış ve her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değerler çekilmiştir. Bu yaklaşım, belirsizliği hem “eşit olasılıklı” (uniform/log-uniform) hem de “en olası değerde yoğunlaşan” (PERT-*beta*) yapılarla modele yansıtarak, gerçekçi parametre dalgalanmaları altında sonuçların kararlılığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 2'nin o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.6, Senaryo 2'nin belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



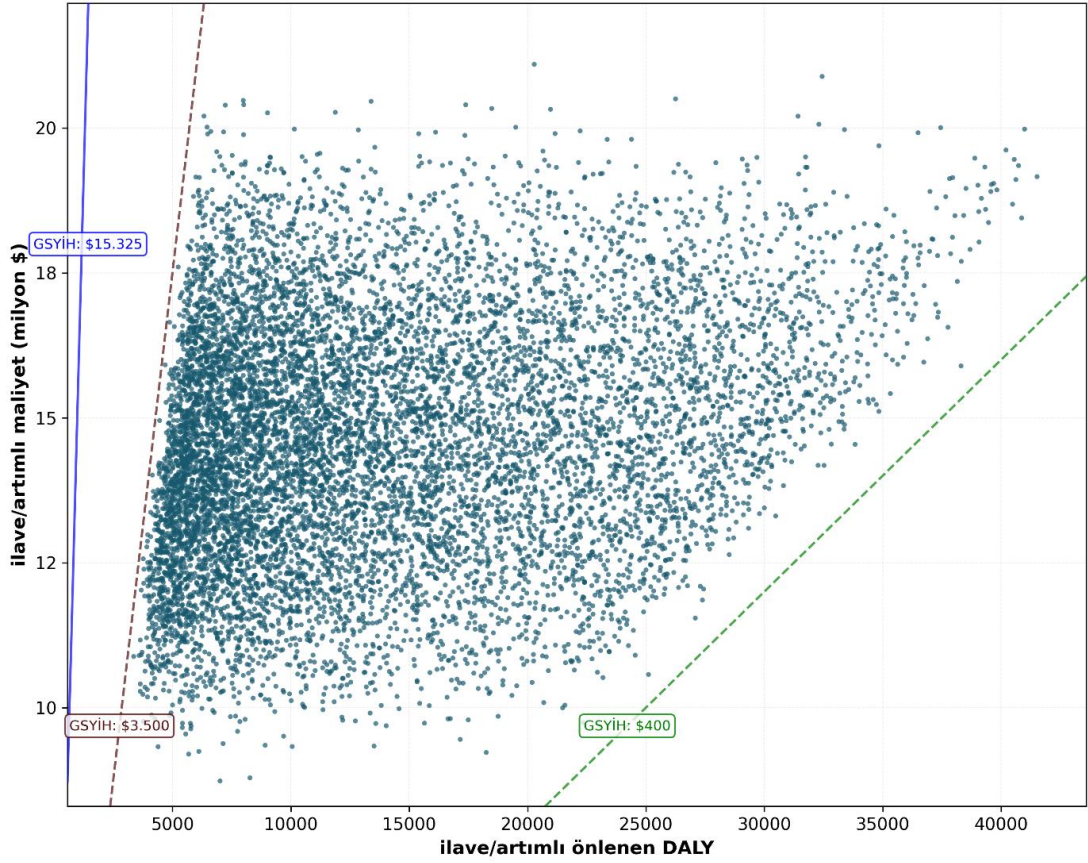
**Şekil 4.7.** Senaryo 3 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi

Şekil 4.7’de Senaryo 3’e (9v, 1 doz) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenen DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmış; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 3’ün belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

PSA kapsamında dağılım varsayımları şu şekilde tanımlanmıştır: hedef yaş değişkeni (9-14) için uniform dağılım; kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım; iskonto oranları için maliyetlerde %3-5 ve sağlık kazanımlarında %0-3 aralıklarında uniform dağılım kullanılmıştır. Diğer temel

girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%70-95) ve engellenebilir oran (%85-95) için ise parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı tanımlanmış ve her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değerler çekilmiştir. Bu yaklaşım, belirsizliği hem “eşit olasılıklı” (uniform/log-uniform) hem de “en olası değerde yoğunlaşan” (PERT-*beta*) yapılarla modele yansıtarak, gerçekçi parametre dalgalanmaları altında sonuçların kararlılığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 3’ün o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.7, Senaryo 3’ün belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



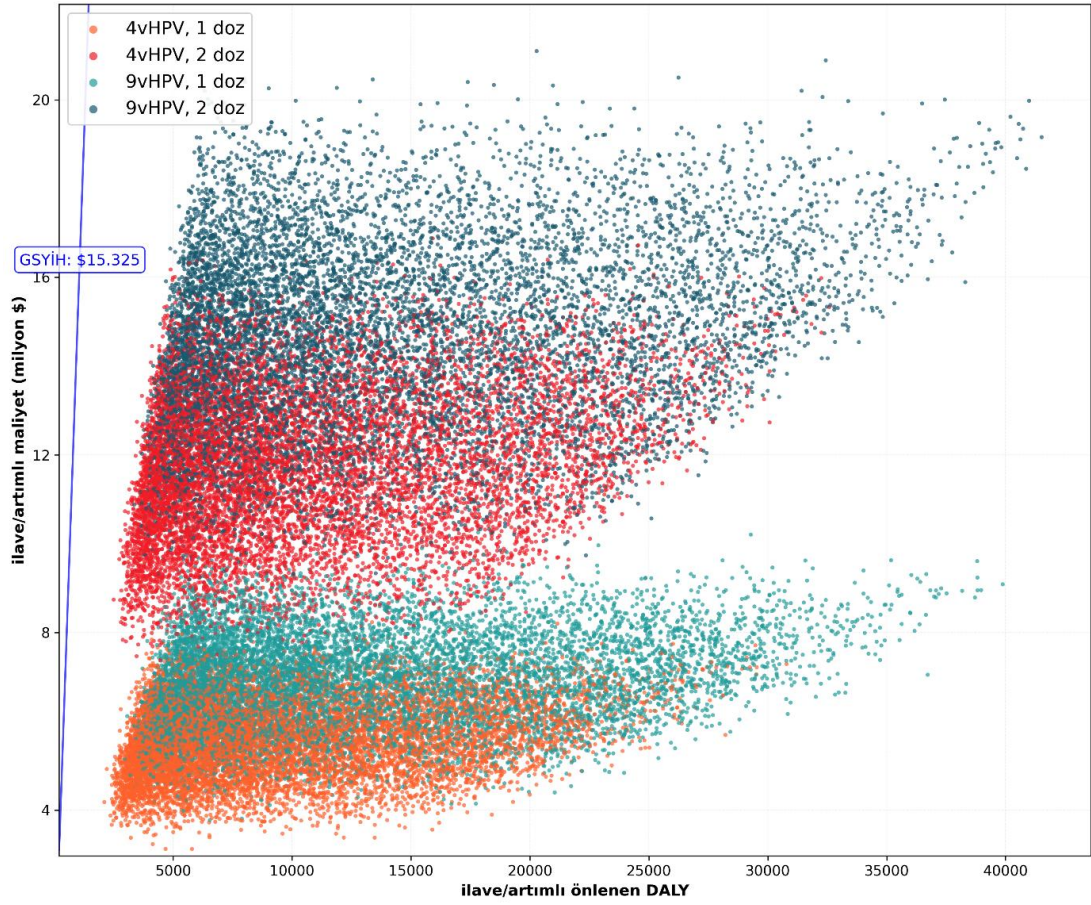
**Şekil 4.8.** Senaryo 4 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi

Şekil 4.8’de Senaryo 4’e (9v, 2 doz) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenen DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmıştır; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 4’ün belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

PSA kapsamında dağılım varsayımları şu şekilde tanımlanmıştır: hedef yaş değişkeni (9-14) için uniform dağılım; kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım; iskonto oranları için maliyetlerde %3-5 ve sağlık kazanımlarında %0-3 aralıklarında uniform dağılım kullanılmıştır. Diğer temel

girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%90-99) ve engellenebilir oran (%85-95) için ise parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı tanımlanmış ve her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değerler çekilmiştir. Bu yaklaşım, belirsizliği hem “eşit olasılıklı” (uniform/log-uniform) hem de “en olası değerde yoğunlaşan” (PERT-*beta*) yapılarla modele yansıtarak, gerçekçi parametre dalgalanmaları altında sonuçların kararlılığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 4’ün o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.8, Senaryo 4’ün belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



**Şekil 4.9.** Tüm Senaryolar (S1-4) İçin Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi

Şekil 4.9'da dört senaryoya (4v, 1 doz; 4v, 2 doz; 9v 1 doz; 9v, 2 doz) ait 10.000 iterasyonlu PSA sonuçları aynı maliyet-etkililik düzleminde birlikte gösterilmektedir. Her bir nokta, ilgili senaryo için tek bir iterasyonda elde edilen ilave/artımlı maliyet (milyon \$) ile ilave/artımlı önlenen DALY çiftini temsil etmektedir. Analizde belirsizlik; hedef yaş için uniform (9-14), tedavi maliyeti için log-uniform (1.815 – 4.142 \$), iskonto oranları için uniform (maliyet %3-5; fayda %0-3) ve kapsayıcılık/etkinlik/engellenebilir oran için PERT-*beta* dağılımları ile modele yansıtıldığından, senaryolara ait nokta bulutlarının yayılımı bu parametre belirsizliğinin çıktı düzeyindeki karşılığıdır.

Grafik, senaryolar arasında maliyet düzeyi açısından belirgin bir tabakalaşma olduğunu göstermektedir. İki doz stratejilerine (4v, 2 doz ve 9v, 2 doz) ait noktalar, tek doz stratejilerine kıyasla daha yüksek ilave maliyet bandında yer almakta; bu bulgu,

doz sayısının artmasının aşı maliyetini yükselterek toplam ve net maliyeti yukarı çekmesiyle uyumludur. Benzer biçimde, 9-valanlı aşı stratejilerinin (özellikle 9v-2 doz) ilave maliyet dağılımı 4-valanlı stratejilere göre daha yüksek düzeylerde yoğunlaşmaktadır; bu durum, 9v'nin daha yüksek aşı birim maliyetinin modele yansmasıyla tutarlı bir görünüm sergilemektedir.

Sağlık çıktıları (ilave/artımlı önlenen DALY) ekseninde ise, genel eğilim tüm senaryolarda pozitif yönde olup, maliyet artışı ve DALY kazanımının birlikte arttığı bir yapı izlenmektedir. Nokta bulutlarının yatay ekseninde geniş bir aralığa yayılması, özellikle hedef yaşın 9-14 arasında değişmesi ve fayda iskonto oranının %0-3 aralığında alınmasının uzun dönem sağlık kazanımları üzerinde önemli belirsizlik üretmesiyle açıklanabilir. Buna karşın, önceki tek yönlü duyarlılık analizleriyle uyumlu biçimde kapsayıcılık parametresinin (her senaryoda %35-75) ICER'ı değiştirmemesi beklenir; bu nedenle kapsayıcılık belirsizliği, nokta bulutunun düzlemdeki konumunu ölçeklese de maliyet-etkililik eğilimini yapısal olarak bozmaz (maliyet ve fayda aynı oranda ölçeklenir).

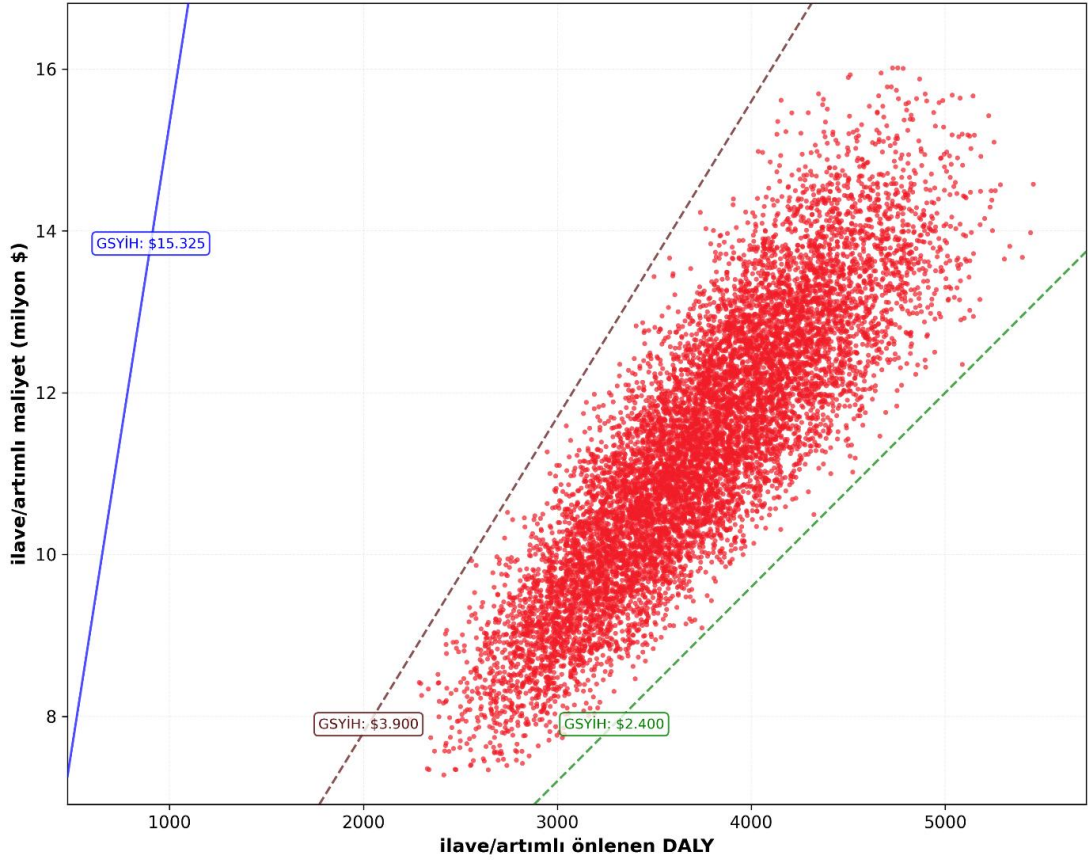
Şekilde yer alan kişi başı GSYİH eşiğini temsil eden eğim doğrusu, noktaların bu çizgiye göre konumuna bakılarak senaryoların belirsizlik altında maliyet-etkili kabul edilebilirlik düzeyinin görsel olarak değerlendirilmesine imkân vermektedir. Noktaların eşik doğrusunun altında daha yoğun olması, ilgili senaryonun o eşik değerinde maliyet-etkili olma olasılığının daha yüksek olduğunu; nokta yoğunluğunun doğrunun üzerine kayması ise maliyet-etkililik olasılığının azaldığını düşündürür. Bu çerçevede birleşik grafik, tek doz stratejilerinin daha düşük maliyet bandında yer almasına karşın; iki doz ve/veya 9-valanlı stratejilerin daha yüksek maliyet ve aynı zamanda daha yüksek sağlık kazanımı aralığında konumlanarak maliyet-fayda değiş-tokuşunu (trade-off) belirginleştirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak Şekil 4.9, aynı belirsizlik varsayımları altında dört senaryonun PSA çıktılarının birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayarak; doz sayısı ve aşı tipine bağlı maliyet düzeyi farklarını, sağlık kazanımlarının dağılımını ve kişi başı GSYİH eşiği bağlamında senaryoların kabul edilebilirliğini tek bir düzlemde özetlemektedir.



varsayımları; hedef yaş değışkeni (9-14) için uniform dağılım, tedavi epizodu başına kanser tedavi maliyeti (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım ve diğere temel girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%70-95) ve engellenebilir oran (%60-75) için parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı şeklinde tanımlanmış; her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değere çekilmiştir. Bu yaklaşım, sonuçlardaki belirsizliğin iskonto varsayımlarından değil, başta yaş, tedavi maliyeti ve etkililik/kapsayıcılık gibi temel girdi belirsizliklerinden kaynaklanan bileşenini izole biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 1'in o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.10, iskonto oranlarının %3'te sabit tutulduğu koşulda Senaryo 1'in belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



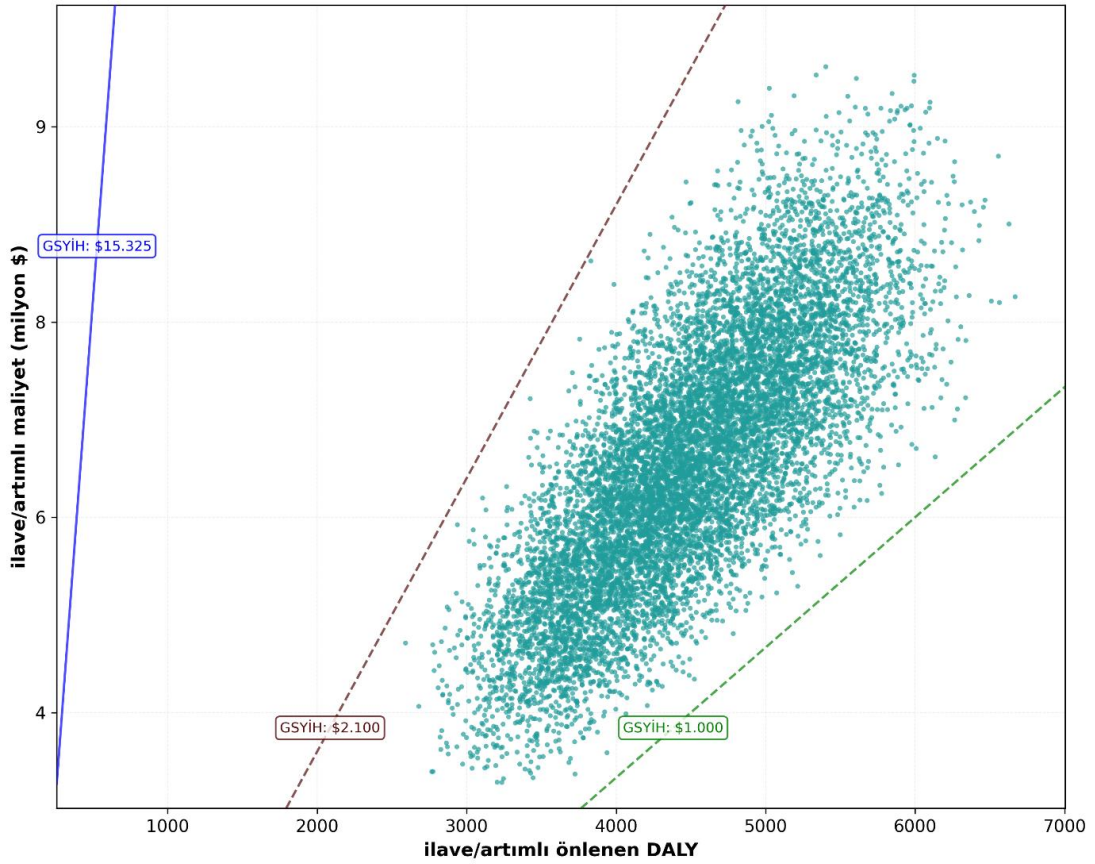
**Şekil 4.11.** Senaryo 2 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit)

Şekil 4.11’de Senaryo 2’ye (4v, 2 doz) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenebilir DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmıştır; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 2’nin belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

Bu analizde, önceki PSA kurulumundan farklı olarak iskonto oranları belirsizlik parametresi olarak ele alınmamış ve hem maliyetler hem de sağlık kazanımları için iskonto oranı %3’te sabit tutulmuştur. Dolayısıyla PSA kapsamında dağılım

varsayımları; hedef yaş değışkeni (9-14) için uniform dağılım, tedavi epizodu başına kanser tedavi maliyeti (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım ve diğere temel girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%90-99) ve engellenebilir oran (%60-75) için parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı şeklinde tanımlanmış; her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değere çekilmiştir. Bu yaklaşım, sonuçlardaki belirsizliğin iskonto varsayımlarından değil, başta yaş, tedavi maliyeti ve etkililik/kapsayıcılık gibi temel girdi belirsizliklerinden kaynaklanan bileşenini izole biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 2'nin o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.11, iskonto oranlarının %3'te sabit tutulduğu koşulda Senaryo 2'nin belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



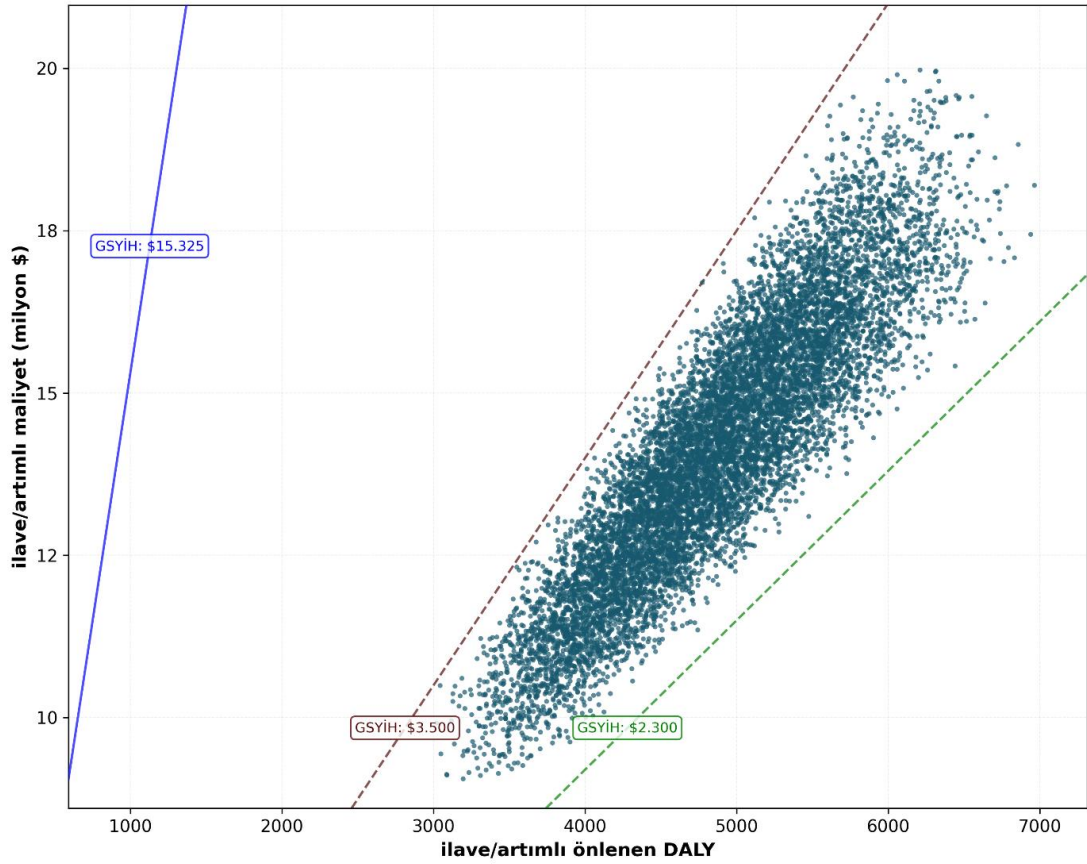
**Şekil 4.12.** Senaryo 3 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit)

Şekil 4.12’de Senaryo 3’e (9v, 1 doz) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenebilir DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmıştır; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 3’ün belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

Bu analizde, önceki PSA kurulumundan farklı olarak iskonto oranları belirsizlik parametresi olarak ele alınmamış ve hem maliyetler hem de sağlık kazanımları için iskonto oranı %3’te sabit tutulmuştur. Dolayısıyla PSA kapsamında dağılım

varsayımları; hedef yaş değışkeni (9-14) için uniform dağılım, tedavi epizodu başına kanser tedavi maliyeti (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım ve diğere temel girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%70-95) ve engellenebilir oran (%85-95) için parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı şeklinde tanımlanmış; her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değere çekilmiştir. Bu yaklaşım, sonuçlardaki belirsizliğin iskonto varsayımlarından değere, başta yaş, tedavi maliyeti ve etkililik/kapsayıcılık gibi temel girdi belirsizliklerinden kaynaklanan bileşenini izole biçimde değerelendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 3'ün o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.12, iskonto oranlarının %3'te sabit tutulduğu koşulda Senaryo 3'ün belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



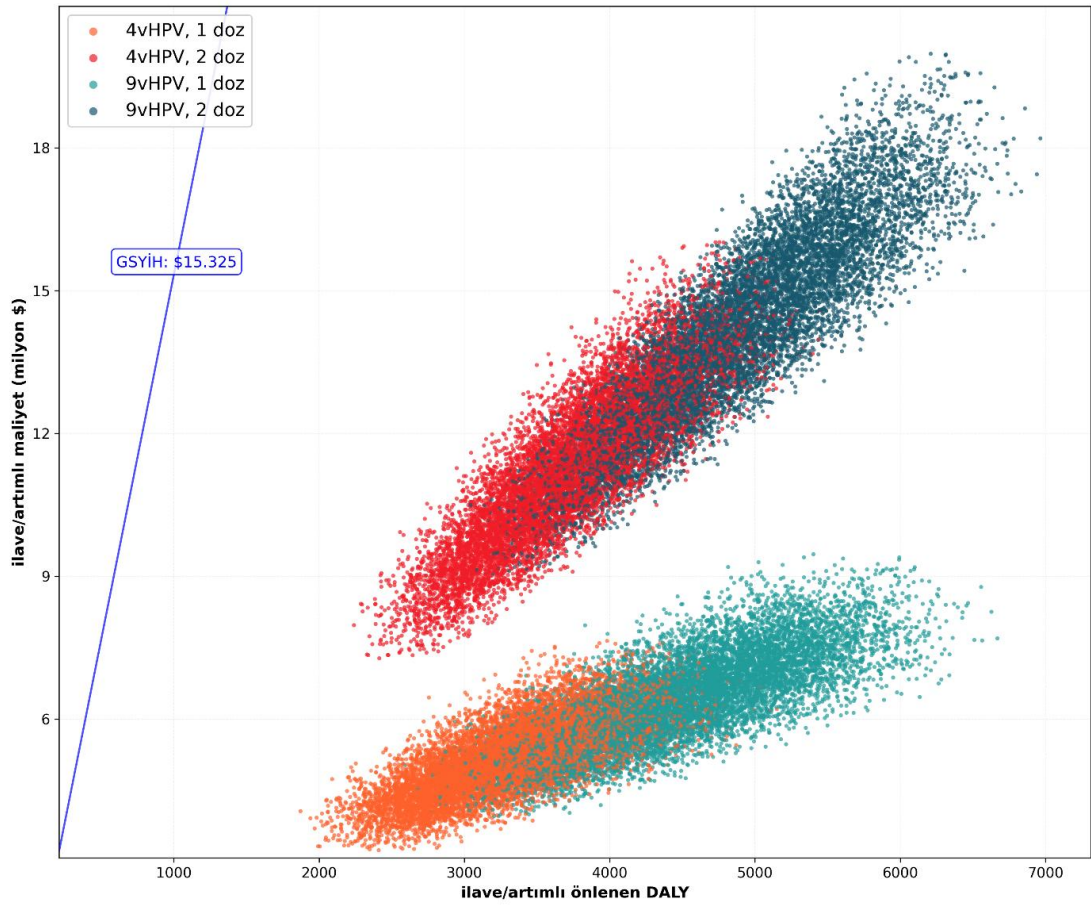
**Şekil 4.13.** Senaryo 4 için Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit)

Şekil 4.13'te Senaryo 4'e (9-valanlı aşı ile 2 doz aşılama) ilişkin olasılıksal duyarlılık analizi sonuçları maliyet-etkililik düzleminde sunulmuştur. Analiz kapsamında parametre belirsizliği, her bir girdi için tanımlanan olasılık dağılımları üzerinden temsil edilmiş ve 10.000 Monte Carlo iterasyonu ile analiz yürütülmüştür. Her bir iterasyonda model girdilerinden rastgele çekilen değerlerle, ilave/artımlı önlenebilir DALY (x eksen) ve ilave/artımlı maliyet (milyon \$) (y eksen) hesaplanmış; grafikteki her bir nokta tek bir iterasyona ait sonuç çiftini göstermektedir. Noktaların saçılımı, Senaryo 4'ün belirsizlik altında maliyet ve sağlık kazanımı çıktılarının birlikte nasıl değiştiğini ve sonuçların yayılımını ortaya koymaktadır.

Bu analizde, önceki PSA kurulumundan farklı olarak iskonto oranları belirsizlik parametresi olarak ele alınmamış ve hem maliyetler hem de sağlık kazanımları için iskonto oranı %3'te sabit tutulmuştur. Dolayısıyla PSA kapsamında dağılım varsayımları; hedef yaş değişkeni (9-14) için uniform dağılım, tedavi epizodu başına

kanser tedavi maliyeti (1.815 – 4.142 \$) için log-uniform dağılım ve diğer temel girdiler olan kapsayıcılık (%35-75), aşı etkinliği (%90-99) ve engellenebilir oran (%85-95) için parametrelerin alt-üst sınırları arasında olasılığın baz değerinde yoğunlaştığı varsayımıyla PERT-*beta* dağılımı şeklinde tanımlanmış; her iterasyonda bu dağılımlardan rastgele değerler çekilmiştir. Bu yaklaşım, sonuçlardaki belirsizliğin iskonto varsayımlarından değil, başta yaş, tedavi maliyeti ve etkililik/kapsayıcılık gibi temel girdi belirsizliklerinden kaynaklanan bileşenini izole biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Grafikte yer alan eğim doğruları, farklı ödemeye isteklilik (WTP) / kişi başı GSYİH eşiklerini temsil etmektedir. Noktaların ilgili eşik doğrusunun altında kalması, Senaryo 4'ün o eşik düzeyinde maliyet-etkili kabul edilebileceğini; eşik doğrusunun üzerindeki noktalar ise maliyet-etkililik koşulunun sağlanmadığını göstermektedir. Bu nedenle Şekil 4.13, iskonto oranlarının %3'te sabit tutulduğu koşulda Senaryo 4'ün belirsizlik altında maliyet-etkililik düzeyini ve çeşitli WTP eşikleri bağlamında kabul edilebilirliğini görsel olarak özetlemektedir.



**Şekil 4.14.** Tüm Senaryolar (S1-4) İçin Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA) Maliyet-Etkililik Düzlemi (Maliyet ve Fayda İskonto Oranı %3 Sabit)

Şekil 4.14'te dört senaryoya (4v-1 doz, 4v-2 doz, 9v-1 doz, 9v-2 doz) ait 10.000 iterasyonlu PSA sonuçları aynı maliyet-etkililik düzleminde birlikte gösterilmektedir. Her bir nokta, ilgili senaryo için tek bir iterasyonda elde edilen ilave/artımlı maliyet (milyon \$) ile ilave/artımlı önlenen DALY çiftini temsil etmektedir. Bu analizde, önceki PSA kurulumundan farklı olarak iskonto oranları belirsizlik parametresi olarak ele alınmamış ve hem maliyetler hem de sağlık kazanımları için iskonto oranı %3'te sabit tutulmuştur. Dolayısıyla belirsizlik; hedef yaş için uniform (9-14), tedavi maliyeti için log-uniform (1.815 – 4.142 \$) ve kapsayıcılık/etkinlik/engellenebilir oran için PERT-beta dağılımları ile modele yansıtılmış; senaryolara ait nokta bulutlarının yayılımı bu girdi belirsizliklerinin çıktı düzeyindeki karşılığı olarak oluşmuştur.

Grafik, senaryolar arasında maliyet düzeyi açısından belirgin bir tabakalaşma olduğunu göstermektedir. İki doz stratejilerine (4v-2 doz ve 9v-2 doz) ait noktalar, tek

doz stratejilerine kıyasla daha yüksek ilave maliyet bandında yer almakta; bu bulgu, doz sayısının artmasının aşı maliyetini yükselterek toplam ve net maliyeti yukarı çekmesiyle uyumludur. Benzer biçimde, 9-valanlı aşı stratejilerinin (özellikle 9v-2 doz) ilave maliyet dağılımı 4-valanlı stratejilere göre daha yüksek düzeylerde yoğunlaşmaktadır; bu durum, 9v'nin daha yüksek aşı birim maliyetinin modele yansmasıyla tutarlı bir görünüm sergilemektedir.

Sağlık çıktıları (ilave/artımlı önlenen DALY) ekseninde ise, genel eğilim tüm senaryolarda pozitif yönde olup, maliyet artışı ve DALY kazanımının birlikte arttığı bir yapı izlenmektedir. Nokta bulutlarının yatay ekseninde belirli bir aralığa yayılması, özellikle hedef yaşın 9-14 arasında değişmesi ile aşı etkinliği ve engellenebilir oran gibi etkililiğe ilişkin girdilerdeki belirsizliğin uzun dönem sağlık kazanımları üzerinde farklı sonuçlar üretmesiyle açıklanabilir. Buna karşın, önceki tek yönlü duyarlılık analizleriyle uyumlu biçimde kapsayıcılık parametresinin (her senaryoda %35-75) ICER'ı değiştirmemesi beklenir; bu nedenle kapsayıcılık belirsizliği, nokta bulutunun düzlemdeki konumunu ölçeklese de maliyet-etkililik eğilimini yapısal olarak bozmaz (maliyet ve fayda aynı oranda ölçeklenir).

Şekilde yer alan kişi başı GSYİH eşiğini temsil eden eğim doğrusu, noktaların bu çizgiye göre konumuna bakılarak senaryoların belirsizlik altında maliyet-etkili kabul edilebilirlik düzeyinin görsel olarak değerlendirilmesine imkân vermektedir. Noktaların eşik doğrusunun altında daha yoğun olması, ilgili senaryonun o eşik değerinde maliyet-etkili olma olasılığının daha yüksek olduğunu; nokta yoğunluğunun doğrunun üzerine kayması ise maliyet-etkililik olasılığının azaldığını düşündürür. Bu çerçevede birleşik grafik, tek doz stratejilerinin daha düşük maliyet bandında yer almasına karşın; iki doz ve/veya 9-valanlı stratejilerin daha yüksek maliyet ve aynı zamanda daha yüksek sağlık kazanımı aralığında konumlanarak maliyet-fayda değiş-tokuşunu (trade-off) belirginleştirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak Şekil 4.14, iskonto oranlarının %3'te sabit tutulduğu koşulda aynı belirsizlik varsayımları altında dört senaryonun PSA çıktılarının birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayarak; doz sayısı ve aşı tipine bağlı maliyet düzeyi

farklarını, sağlık kazanımlarının dağılımını ve kişi başi GSYİH eşiği bağlamında senaryoların kabul edilebilirliğini tek bir dözlemde özetlemektedir.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada HPV aşılarının Türkiye'nin ulusal bağışıklama programına dahil edilmesi amacıyla çeşitli aşılama stratejileri, senaryolar üzerinden (4-valanlı, 9-valanlı; tek doz, çift doz) değerlendirilmiştir. Baz analizlerde maliyetler ve faydalar için DSÖ önerisine uygun şekilde %3 oranında iskonto uygulanmış ve kişi başı GSYİH güncel TÜİK verileri baz alınarak 15.325 \$ olarak değerlendirilmiştir. Bu varsayımlar altında dört senaryonun ICER değerleri 1.470 – 3.052 \$/DALY aralığında değişim göstermektedir. Bu değerlendirmeye göre DALY başına maliyet (ICER) güncel kişi başı GSYİH eşliğinin altında kalmış olup senaryoların tamamı maliyet-etkili bulunmuştur.

Senaryolar arasında en düşük ICER değeri, 9-valanlı tek doz aşılama elde edilmiştir (1.470 \$/DALY). Bu sonuç, tek doz stratejisinin önerilen yaş grubuna uygulanması koşulu ile uygulama kolaylığı ve sınırlı kaynakla maksimum sağlık faydası üretme potansiyeli bakımından güçlü bir seçenek olduğunu göstermektedir. 4-valanlı tek doz strateji de benzer şekilde düşük bir ICER değeri sağlamış olup (1.618 \$/DALY) ve ekonomik açıdan avantajlı bulunmuştur. Çift doz bağışıklama stratejileri de maliyet-etkili olmakla birlikte, ICER'ların tek doza kıyasla daha yüksek olması (örneğin, 9-valanlı iki doz 2.937 \$/DALY; 4-valanlı iki doz 3.052 \$/DALY) sınırlı sağlık bütçesi koşullarında önemlidir. Kısıtlı bir bütçe ile en fazla sağlık kazanımı amaçlandığı takdirde; tek doz aşılamanın hem uygulama kolaylığı hem küresel çalışmalarda kapsayıcılığın birden fazla doz uygulama gerektiren aşılara kıyasla daha yüksek olması gibi sebeplerle tercih edilebilir olduğu söylenebilir. Tek doz stratejilerinin daha düşük program maliyetiyle daha avantajlı görünmesi, doz sayısındaki azalmanın toplam program maliyetini düşürerek ICER'ı iyileştirdiğini bildiren ülke diğer modellemeleriyle de paraleldir (140–142).

Uluslararası literatür de özellikle serviks kanseri yükünün yüksek olduğu ülkelerde HPV aşılmasının genellikle maliyet-etkili olduğunu ve bazı bağlamlarda maliyet tasarrufu sağlayabildiğini göstermektedir (143,144). Çalışmada gözlenen tüm senaryoların maliyet-etkili bulunması da düşük ve orta gelirli ülkelerde yürütülen modelleme çalışmalarında bildirilen genel örüntüyle uyumludur (141,142,145).

Aşı maliyeti artsa bile kanser tedavi maliyetlerinin önlenmesi ve kazanılan sağlıklı yaşam yılları sayesinde ICER değerleri maliyet-etkili düzeylerde kalmaktadır. Nitekim benzer modellemeler Vietnam ve Bangladeş gibi orta gelirli ülkelerde de HPV aşılmasının genel olarak çok maliyet-etkili olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, Vietnam'da üç dozlu aşılanmanın ICER'ları 780 – 1.200 ABD\$ aralığında bulunmuş ve kişi başı gelir eşliğine göre "çok maliyet-etkili" kabul edilmiştir (145). Bangladeş'te farklı uygulama stratejilerinde (iki doz) ICER'ları 356 – 3.250 \$ arasında değiştiği, kapsamın genişletilmesiyle maliyet-etkililiğin arttığı raporlanmıştır (146). Bu örnekler, HPV aşılmasının maliyet-etkililiğinin ülkenin ekonomik koşullarına, nüfus profiline ve program tasarımına bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Araştırmanın çıktıları diğer orta gelir grubundaki ülke bulgularıyla kıyaslandığında benzer bir konumdadır. ICER değerleri literatürde bildirilmiş aralıklara benzer sınırlarda yer almaktadır. Dolayısıyla Türkiye'de, HPV aşılmasının ulusal bağlamda son derece güçlü bir halk sağlığı yatırımı olabileceği güncel bilimsel veriler ışığında söylenebilir.

### **5.1. Tek Doz Aşılanma Stratejisi**

Son yıllarda tek doz HPV aşılması lehine oluşan klinik ve epidemiyolojik kanıtlar hızla güçlenmiş ve küresel ölçekte politika tartışmalarının merkezine yerleşmiştir. DSÖ'nün Bağışıklama ile İlgili Stratejik Danışma Grubu (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization; SAGE), tek doz HPV aşısının koruyuculuğunun beklenenden yüksek olduğunu belirterek, programların kapsayıcılığını artırmak amacıyla tek dozluk aşılanma şemasının birçok ülke için uygulanabilir bir seçenek olabileceğini vurgulamıştır (147). Nitekim Kenya'da yürütülen "KEN SHE" isimli randomize kontrollü çalışmada da tek doz HPV aşısının HPV 16 ve 18 tiplerine karşı %95'e varan düzeyde koruma sağladığı raporlanmıştır (148). Bahsedilen çalışmanın devam eden izlem verileri de tek doz uygulamanın koruyuculuğunun en azından orta vadede sürdüğüne işaret etmektedir (132). Çalışmada elde edilen veriler de tek doz stratejilerin (4-valanlı ve 9-valanlı) daha düşük program maliyeti ile makul sağlık kazanımları ön görmüş ve çift doza kıyasla daha maliyet etkili bulunmuştur. Bu bulgu, WHO'nun "kapsayıcılığı artırmak için doz sayısını azaltma" yönündeki mesajı ile tek

doz uygulamanın sadece lojistik açıdan değil ekonomik açıdan da güçlü bir başlangıç stratejisi olabileceğini göstermektedir. Tek doz yaklaşımının “lojistik ve kapsayıcılık” avantajı, saha uygulamasında erişim ve program maliyetlerinin doz sayısına duyarlılığını gösteren ekonomik değerlendirmelerle de desteklenmektedir (140,142,149).

Bütçe ve tedarik koşullarının elverişli olması halinde, 9-valanlı aşılama stratejisinin seçimi ile daha geniş tip kapsamı (engellenebilir oran) sağlanarak daha yüksek sağlık kazanımı elde edilirken, maliyet-etkililik avantajı da korunabilmektedir. Diğer yandan, aşı piyasasının durumu ve arz güvenliği de karar sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim DSÖ'nün 2024 yılında yeni HPV aşılarını ön yeterlilik listesine alması, orta vadede global arzın artabileceğini ve piyasada ürün çeşitliliğinin genişleyebileceğini göstermektedir (8). Bu gelişme, ülkelerin ileride daha uygun koşullarla (daha düşük fiyat veya güvenilir tedarik) 9-valanlı aşıya erişebilme olasılığını artırabilir. Fakat bazı bölgelerde 9-valanlı aşının yüksek fiyatı, maliyet-etkililiğini kısıtlayabilmektedir. Örneğin Çin'de yapılan bir çalışmada mevcut fiyatıyla 9-valanlı aşının, 4-valanlı ve 2-valanlı aşılarla kıyasla ekonomik olmadığı, ancak fiyatın düşürülmesi halinde maliyet-etkili olabileceği gösterilmiştir (150). Karar vericiler, yerel koşullarda aşının birim fiyatı ile sağladığı ek fayda arasındaki dengeyi iyi değerlendirmeli; tedarik süreçlerinde mümkün olan en uygun fiyatların elde edilmesine özen göstermelidir.

Öte yandan tek doz stratejisinin ülkeler için uygunluğu; aşı tedariki, seçilen hedef yaş grubu, mevcut bağışıklama altyapısı gibi faktörlere bağlıdır. WHO halen immünkompromize (immün sistemi konjenital veya edinsel nedenlerle baskılanmış) bireyler için en az 2 doz (mümkünse 3 doz) aşı uygulanmasını önermektedir (151). Dolayısıyla ulusal program tasarımında tek doz yaklaşımı benimsenirken, bağışıklığı baskılanmış risk grupları için ayrı uygulama protokollerinin tanımlanması gerekecektir (152). Tek doz kanıtlarının güçlenmesiyle birlikte, program tasarımında “tek dozla hızlı yaygınlaştırma ve gerekli gruplarda ek doz” gibi hibrit stratejilerin maliyet-etkililik açısından rasyonel olabileceğini tartışan çalışmalar da artmaktadır (123,153,154). Bununla birlikte, tek doz stratejisi genel popülasyonda yüksek etki ve maliyet-etkililik

vaat etse de program uygulamaya geçtiğinde uzun dönem etkinlik ve bağışıklık süresi açısından aktif izlem yapılması kritik olacaktır; nitekim tek doz stratejisinin politika düzeyinde değerlendirilmesinde, yalnızca klinik koruyuculuk değil aynı zamanda “uzun dönem izlem ve rapel doz gereksinimi belirsizliği” gibi unsurların ekonomik sonuçları belirgin biçimde etkileyebileceği de vurgulanmaktadır (148,155,156).

## 5.2. Eşik Analizi

Gerçekleştirilen eşik analizi bulgularında tek doz stratejiler için aşı fiyatı n-5n aralığında incelendiğinde, hem 4-valanlı hem 9-valanlı aşılamanın 1×GSYİH eşik değerinin altında kaldığı görülmüştür.

Bu sonuç iki açıdan değerlidir;

(1) Aşı birim fiyatı, analizde test edilen geniş aralıkta belirgin biçimde artsa bile stratejilerin maliyet-etkililik sınıfı değişmemektedir. Yani makul bir fiyat belirsizliği durumunda dahi model çıktıları kararı olumlu yönden desteklemektedir.

(2) Gerçek uygulama koşullarında uluslararası toplu alım mekanizmaları (UNICEF, PAHO vb.) sayesinde elde edilen fiyatlar, analizde kullanılan üst fiyat varsayımlarından daha düşük gerçekleşebilmektedir. Dolayısıyla ulusal ölçekli kamu alımlarında uygun ihale stratejileriyle aşının birim maliyetini düşük tutmak mümkün olacak, böylece modelde gösterilen maliyet-etkililik avantajı gerçekte de güçlenebilecektir.

Aşı birim fiyatına ilişkin eşik sonuçlarının karar sürecindeki belirleyiciliği, farklı ülkelerde yapılan çalışmaların “fiyat düşüşü veya toplu alım mekanizmaları devreye girdiğinde maliyet-etkililiğin belirgin biçimde iyileştiğini” göstermesiyle tutarlıdır (157,158). Özellikle 9-valanlı aşı için “ek tip kapsamı-ek maliyet” dengesinin fiyat seviyesine duyarlı olduğu; uygun koşullarda 9-valanlı aşının ekonomik gerekçesinin güçlendiği, bazı bağlamlarda ise yüksek fiyatın maliyet-etkililiği sınırlayabildiği raporlanmaktadır (159,160).

Literatürde 1×GSYİH ya da 3×GSYİH şeklinde yaygın olarak kullanılan sabit eşiklerin, karar verme açısından her ülke için en doğru yaklaşım olmayabileceği

yönünde eleştiriler mevcuttur (161–163). Son dönemde, sağlık ekonomisi alanında fırsat maliyeti temelli, ülkeye özgü eşik değerlerinin belirlenmesinin daha tutarlı sonuçlar vereceği savunulmaktadır (164). Bu çalışma kapsamında bulunan düşük ICER değerleri, kullanılan klasik eşığe göre maliyet-etkili olsa da gelecekte Türkiye'ye özgü bir ödeme istekliliği eşığı tanımlanması halinde ileri maliyet-etkililik araştırmalarının yapılması gerekebilir. Yine de ulusal düzeyde nihai karar verilirken bütçe etkisi, sağlığın fırsat maliyeti ve uygulama kapasitesi gibi unsurların da eşik değerlendirmesiyle birlikte ele alınması gerekmektedir (165).

### 5.3. Duyarlılık Analizleri ve Belirsizliklerin Etkisi

Ekonomik değerlendirmelerde kritik konulardan biri, elde edilen sonuçların hangi varsayımlara ve parametrelere ne derece duyarlı olduğudur. Bu çalışmada gerçekleştirilen tek yönlü duyarlılık analizleri, model sonuçlarının hassasiyetini farklı parametre değerleri altında senaryo bazında ortaya koymaktadır. Tüm senaryolarda ICER sonuçlarını en belirgin biçimde etkileyen parametrenin literatür ile uyumlu şekilde iskonto oranı olduğu görülmüştür (166–168). Özellikle fayda iskonto oranının (sağlık kazanımlarına uygulanan iskonto) artışı ICER'ı belirgin şekilde artırmaktadır. Ayrıca, farklı ülke çalışmalarında maliyet-etkililiğin "aşı fiyatı, kapsayıcılık, hedef yaş ve modelin içerdiği sağlık çıktıları (yalnız serviks kanseri vs. HPV'ye bağlı diğer hastalıklar)" gibi bileşenlere duyarlı olduğu; bu nedenle ICER düzeylerinin ülkeye göre geniş bir aralıkta değişebildiği gösterilmektedir (169–171).

Diğer önemli duyarlılık parametreleri ise senaryoya göre değişmekle birlikte genellikle aşı etkinliği ve engellenebilir oran olarak saptanmıştır. Aşı etkinliği ve tip kapsamına ilişkin belirsizliklerin, ICER'ı en fazla etkileyen parametreler arasında yer aldığı; bu parametrelerin özellikle 4-valanlı ve 9-valanlı aşı kıyaslarında sonuçları belirgin biçimde değiştirebildiği farklı ülke analizlerinde de bildirilmiştir (159,170,172). Aşının etkinliği veya kapsadığı tip oranı (engellenebilir oran) azaldıkça, önlenen olgu ve DALY sayısı düşecek, dolayısıyla ICER değerleri yükselecektir. Buna karşılık, kanser tedavi maliyetinin artması aşılama ile önlenebilir maliyeti artırarak net maliyeti ve dolayısıyla ICER'ı azaltıcı etkiye yol açmaktadır. Tedavi maliyeti

varsayımlarındaki değişimin ICER'ı aşağı çekebilmesi, serviks kanseri tedavi maliyetlerinin yüksek olduğu veya zaman içinde arttığı sistemlerde aşılama programlarının ekonomik olarak daha da avantajlı görünebildiğini bildiren çalışmalarla da tutarlıdır (146,173,174).

Ayrıca her senaryo özelinde gerçekleştirilen olasılıksal duyarlılık analizleri (PSA) ile 10.000 iterasyon boyunca tüm belirsizlik dağılımları aynı anda modele yansıtılarak senaryoların maliyet-etkililik düzleminde oluşturduğu dağılım incelemiştir. PSA sonuçları, her dört stratejinin de parametre belirsizlikleri altında büyük çoğunlukla maliyet-etkili bölgede kaldığını göstermektedir. Bu da model çıktılarına belirli bir güven aralığı kazandırmaktadır. PSA'nın bir diğer faydası, tek tek parametre varyasyonları yerine parametrelerin eşzamanlı belirsizliği altında da karar sonucunun korunup korunmadığını ortaya koymasıdır. Aşı ekonomisi çalışmalarında PSA'nın belirsizlik yönetimi açısından "standart bir iyi uygulama" olarak öne çıkması ve kararın farklı belirsizlik kombinasyonlarında korunup korunmadığını göstermesi, yöntemsel literatürde geniş biçimde vurgulanmaktadır (175–177). Araştırmada yürütölen olasılıksal duyarlılık analizleri, belirsizlik altında oluşturulan rastlantısal parametre kombinasyonlarında da bulguların tutarlılığını ortaya koymaktadır. Böylece ekonomik değerlendirme standartlarıyla uyumlu bir analitik yaklaşım benimsenmiştir.

#### **5.4. Türkiye Bağlamında Bulguların Anlamı ve Politika Gündemi**

Serviks kanseri ölkemizde kadınlar arasında halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu bağlamda çalışmanın bulguları, yalnızca maliyet-etkililik perspektifinden değil, aynı zamanda serviks kanserinin eliminasyon hedefi doğrultusunda yapılacak yatırımın rasyonelliği açısından da değerli kanıtlar sunmaktadır. DSÖ'nün serviks kanserini bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkarmak için ortaya koyduğu 90-70-90 hedefleri (2030 yılına kadar kızların %90'ının aşılanması, kadınların %70'inin taranması, teşhis edilen vakaların %90'ının tedavi edilmesi) göz önüne alındığında, aşılamaya yapılacak yatırımların stratejik önemi daha iyi anlaşılmaktadır (178,179). Tüm senaryolarda gözlenen maliyet-etkililik sonucu, HPV

aşılmasının bu küresel eliminasyon stratejisinde ekonomik açıdan akılcı bir bileşen olduğunu da ortaya koymaktadır.

Eliminasyon hedeflerine yaklaşma hızının; aşı kapsayıcılığı, tarama stratejisi ve zaman ufku gibi program tasarımı unsurlarına duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar, aşılamaı taramayla entegre bir çerçevede ele alınmanın hem sağlık etkisini hem de ekonomik gerekçeyi güçlendirebildiğini göstermektedir (169,180,181).

Çalışma ayrıca Türkiye’de HPV bağışıklamasının ulusal aşı takvimine eklenmesi gündemi ile doğrudan ilişkilidir. Son yıllarda HPV aşısının ulusal bağışıklama programına eklenmesi yönünde toplumsal beklenti oluşmuştur. Nitekim 2025 yılı içinde Sağlık Bakanlığı tarafından 9-14 yaş kız çocuklarına HPV aşısının ücretsiz sunulacağı yönünde açıklamalar yapılmış, ancak 2025 sonu itibarıyla ulusal program fiilen başlatılamamıştır. Konuya ilişkin olarak tıp meslek örgütleri ve sivil toplum, aşının bir an önce ulusal programa alınması çağrılarını sürdürmektedir (6). Diğer yandan, bazı büyükşehir belediyeleri (örneğin Ankara, İstanbul, İzmir) son dönemde kendi bütçeleriyle ücretsiz HPV aşı kampanyaları başlatarak önemli bir boşluğu geçici de olsa doldurmaya çalışmıştır. Bu yerel girişimlere halkın ilgisi son derece yüksek olmuş ve kısa sürede on binlerce genç kız bu sayede aşılanmıştır. Söz konusu pilot deneyimler, ulusal çapta uygulanacak bir programın da benzer bir talep ve katılımı karşılanacağına işaretlerini vermektedir. Özetle, HPV aşısının ulusal program kapsamına alınması karar aşamasında gündemde olan bir konudur ve çalışmada sunulan maliyet-etkililik bulguları, karar vericiler için destekleyici bilimsel veriler sağlamaktadır. Önümüzdeki süreçte aşılamanın uygulanabilirliği, bütçe etkisi ve halk sağlığına potansiyel katkısı hakkındaki kanıtlar ne kadar güçlü olursa, politik karar mekanizmaları da o denli hızlı hareket edebilecektir.

Uygulanabilirlik ve bütçe etkisi tartışmalarının, maliyet-etkililik sonuçları güçlü olsa bile kısa vadeli finansman gereksinimi ve program ölçekleme kapasitesinin karar sürecinde belirleyici olabildiğini vurgulayan bütçe etki odaklı aşı çalışmalarıyla birlikte ele alınması önemlidir (142,182,183).

Toplum talebi ve program başarısı açısından güven, iletişim ve kararsızlık dinamiklerinin önemli olduğunu gösteren güncel halk sağlığı çalışmaları, ekonomik gerekçenin yanında “kabul edilebilirlik” bileşeninin de program performansını etkileyebileceğini göstermektedir (184–186).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Serviks kanseri ve HPV kaynaklı diğer kanserlerin önlenmesi, 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı başarılarından biri olma potansiyeline sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) serviks kanserini bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkarmaya yönelik küresel eliminasyon stratejisi, ülkeleri 2030 yılına kadar 90-70-90 hedeflerine (kız çocuklarının %90'ının aşılınması, kadınların %70'inin taranması, hastaların %90'ının tedavi edilmesi) ulaşmaya çağırılmaktadır. Türkiye'de 12 yaş kız çocuklarına HPV aşısının ulusal bağışıklama programına eklenmesine yönelik bu kapsamlı ekonomik değerlendirme, analiz edilen dört senaryonun tamamının maliyet-etkili; bilimsel ve ekonomik veriler ışığında "ertelenemez, sürdürülebilir ve yüksek getirili bir halk sağlığı yatırımı" olduğunu göstermektedir. %3 iskonto oranıyla yapılan baz analizde, 9-valanlı tek doz strateji en düşük ICER değerini vermiş (1.470 \$/DALY) ve ekonomik açıdan en avantajlı seçenek olarak öne çıkmıştır. Bunu yakından 4-valanlı tek doz strateji izlemiştir (1.618 \$/DALY). İki doz içeren stratejiler ise daha yüksek ICER değerleri üretmelerine rağmen (9-valanlı iki doz 2.937 \$/DALY; 4-valanlı iki doz 3.052 \$/DALY), kullanılan kişi başı GSYİH eşiğinin altında kalmış ve maliyet-etkili bulunmuştur. Eşik analizinden elde edilen bir diğer önemli bulgu, tek doz stratejilerin aşının birim fiyatı kayda değer ölçüde artsa bile maliyet-etkili olmaya devam ettiğidir. Şahin ve Karabey'in (2025) çalışması da benzer şekilde, aşı fiyatının 54 \$ ve 78 \$ seviyelerine kadar çıkması durumunda dahi aşılamanın maliyet-etkili kalacağını, ancak 167 \$ ve 242 \$ üzerindeki fiyatlarda bu özelliğini kaybedebileceğini belirtmektedir (138).

Model çıktılarına göre aşı fiyatında makul artışlar, bu stratejilerin karar niteliğini değiştirmemektedir. Duyarlılık analizleri sonuçların özellikle iskonto oranı ile aşı etkinliği ve engellenebilir oran varsayımlarına duyarlı olduğunu gösterse de hiçbir senaryoda bu parametrelerin makul değişimleri ICER'ları eşik değerinin üzerine çıkarmamıştır. Dolayısıyla, farklı belirsizlik koşulları altında dahi HPV aşılmasının Türkiye'de mantıklı bir ekonomik tercih olduğu söylenebilir.

### 6.1. Politika Önerileri

- Sağlık Bakanlığı, bilimsel kanıtlar ışığında, 9-14 yaş kız çocuklarına yönelik HPV aşısını ulusal bağışıklama programına dahil etmelidir. Araştırma bulguları, orta-uzun vadede serviks kanser insidansı ile mortalitesinde belirgin azalmalar sağlayabilecek bu aşılama müdahalesinin ekonomik açıdan maliyet-etkili olacağını göstermektedir. Dünya genelinde 130'dan fazla ülke HPV aşısını rutin ulusal programına alarak aşının sağlığa ve ekonomiye katkısından faydalanmaktadır. Türkiye'de de güncel olarak yalnızca cepten sağlık harcamaları (out of pocket) karşılığında sunulan bu aşıya toplumun her kesiminin ücretsiz erişimi mümkün kılınmalıdır. Ulusal programa dahil edilme kararı, Türkiye'yi serviks kanserinin eliminasyonu hedefine yaklaştıracak bir müdahale olacaktır.
- Ulusal HPV aşısı programının uzun vadeli başarısı için gerekli finansman planlaması yapılmalı ve aşısı temini sürdürülebilir kılınmalıdır. Aşısı alım maliyetlerini en aza indirmek amacıyla merkezi toplu alım ve uluslararası iş birliği stratejileri uygulanabilir. Örneğin UNICEF ve GAVI aracılığıyla indirimli fiyatlardan yararlanmak veya üreticilerle hacim garantili uzun vadeli anlaşmalar yapmak, aşının birim maliyetini düşürmek için kritik olacaktır (144). Uygun maliyetli ve düzenli tedarik sağlanması, programın mali sürdürülebilirliğini mümkün kılabilir.
- Tek doz stratejisinden elde edilecek bütçe tasarrufu, daha geniş yaş gruplarına yönelik yakalama (catch-up) aşılması kampanyalarında kullanılabilir. Kenya ve İngiltere örnekleri, bu hibrit yaklaşımın eliminasyon hedeflerini öne çekebileceğini göstermektedir (187,188).
- HPV aşısının ulusal programda ücretsiz sunulması, mevcut durumda (cepten harcama) aşının yüksek maliyeti nedeniyle oluşmuş sosyoekonomik eşitsizlikleri azaltmak açısından somut bir adım olacaktır. Ulusal program kapsamında aşının Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından tamamen karşılanması, bu müdahalenin temel bir sağlık hizmeti olarak sunulması ile her kesimden kadının eşit biçimde yararlanmasını sağlayacaktır. Uygulamada

hizmetin erişilebilir olması amacıyla tüm bölgelerde coğrafi eşitlik gözetilmeli, kırsal ve dezavantajlı bölgelerde aşılama oranlarının ülke ortalamasına yaklaştırılması hedeflenmelidir.

## 6.2. Uygulama Önerileri

- Ulusal HPV aşılması, halihazırda başarıyla işleyen birinci basamak aşılması altyapılarından yararlanarak uygulanmalıdır. Ülkemizde Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM) sürdürülen çocukluk çağı aşılama programları, 9-14 yaş grubundaki kız çocuklarına ulaşmak için etkin şekilde kullanılabilir. Aile hekimleri ve saha sağlık personeli, hedef gruptaki çocukları sistematik olarak çağırmalı, takip etmeli ve aşıları kayıt altına almalıdır. Uygulama sırasında soğuk zincir, kayıt ve raporlama, yan etki izleme gibi süreçler mevcut aşılama programlarındaki standartlara uygun biçimde işletilmelidir. HPV aşısı programı, Türkiye’de halihazırda yürütülen HPV-DNA bazlı serviks kanseri tarama programı ile eşgüdümlü tasarlanmalıdır. Aşılama başlasa bile, aşılanmamış kuşaklar uzun yıllar risk altında kalmaya devam edecektir; bu nedenle 30-65 yaş kadınlarda yürütülen rahim ağzı taramaları kesinlikle aksatılmadan sürdürülmelidir. Ulusal program tasarımında aşılama ve tarama bileşenlerinin “eliminasyon hedefi” doğrultusunda birbirini tamamlayıcı şekilde kurgulanması, elde edilecek toplam sağlık etkisini maksimize edecektir. Yapılan çalışmalar, aşılama ve düzenli taramanın birlikte uygulanmasının serviks kanseri yükünü en hızlı şekilde düşürecek müdahale olduğunu göstermektedir (178,189). Uzun vadede aşılama ile yeni vaka sayıları dramatik biçimde azalacağından, ileride tarama stratejisinin sıklığı ve yöntemleri yeniden değerlendirilebilir; ancak kısa ve orta vadede aşılamanın tarama programlarına entegre edilmesi en ideal faydayı sağlayacaktır (180,181).
- Programın başarısı için toplumdaki aşı kararsızlığı ve bilgi eksikliğinin giderilmesi büyük önem taşımaktadır. HPV aşısı programı başlamadan önce ve başladıktan sonra, kapsamlı halk eğitim kampanyaları planlanmalıdır. Bu kampanyalarda, HPV enfeksiyonu ve aşısı konusunda toplumda var olan yanlış

inancılar ve endişeler bilimsel verilere dayalı mesajlarla giderilmelidir. Özellikle ebeveynlere yönelik anlaşılır ve etkileyici materyaller hazırlanmalı; HPV aşısının “rahim ağzı kanserine karşı bir aşı” olduğu vurgulanarak genç yaşta kız çocukları için önemi anlatılmalıdır. Okullarda veli bilgilendirme toplantıları, sağlık personelinin rehberliğinde soru-cevap oturumları düzenlenebilir. Sağlık Bakanlığı’nın yanı sıra dernekler, üniversiteler ve yerel yönetimler ile iş birliği içinde hedefe yönelik iletişim stratejiler geliştirilebilir. Aşılamada yüksek kapsayıcılık (%90 ve üzeri) ancak toplumun desteğiyle ve katılımı ile mümkün olacağından, sağlık eğitimine yapılacak yatırım uzun vadede programın başarısını etkileyecektir.

- Aşı programı uygulamaya geçtikten sonra, performans izleme ve etki değerlendirmesi sistematik bir şekilde yürütülmelidir. Her yıl aşı kapsama oranları ulusal ve il düzeyinde takip edilmeli, hedeflenen düzeylere ulaşamayan bölgeler tespit edilerek bu yerler için ek eğitim, teşvik veya lojistik destek planları devreye alınmalıdır. Orta vadede (örneğin program başladıktan 5-10 yıl sonra) servikal prekanseröz lezyonların insidansındaki değişim ve tarama programı verileri analiz edilerek, aşının saha etkinliği değerlendirilebilir. Uzun vadede (15 yıl ve üzeri) serviks kanseri insidans ve mortalitesinde beklenen düşüşlerin gerçekleşip gerçekleşmediği izlenmelidir. Program başarısının belirli aralıklarla bilimsel yayın ve raporlarla duyurulması, toplum güvenini pekiştirecek ve programın sürdürülebilmesine desteği arttıracaktır. Öte yandan, programa katılan bireylerde aşının olası yan etkileri için ulusal farmakovijilans sistemi aktif olarak işletilmeli, güvenlik izlemi titizlikle yürütülmelidir.

### 6.3. Araştırma Önerileri

- Tek doz HPV aşısı politikası uygulanacaksa, uzun dönem koruma süresine ilişkin belirsizlikleri azaltmak üzere Türkiye’ye özgü araştırmalar yapılmalıdır. Bu kapsamda aşılardan oluşan kohortların uzun süreli takibi ile immün yanıt ve koruyuculuk düzeyleri izlenebilir. Ulusal program başladıktan sonra 5-10 yıl

içinde tek doz ile elde edilen bağışıklığın devam edip etmediği, gerektiğinde rapel doza ihtiyaç duyulup duyulmadığına dair veriler toplanmalıdır. Ayrıca tek doz aşılama gruplarında yıllar içinde HPV enfeksiyonu prevalansı ve prekanseröz lezyonların gelişimi açısından sonuçlar incelenmelidir. DSÖ, kaynakları kısıtlı ülkeler için 9-14 yaş grubu kız çocuklarında tek doz rejimin düşünülebileceğini açıkladıktan sonra, birçok ülkede bu yolda ilerleme başlamıştır. Türkiye’de de yerel kanıtlar artırılmalı ve tek doz uygulamanın etkinliği yakından değerlendirilmelidir (8,151).

- Orta veya uzun vadede, kız ve erkek çocukların birlikte aşılması (cinsiyet-nötr aşılama) stratejisinin maliyet-etkililiği araştırılmalıdır. İlk etapta kız çocukları öncelikli olmakla birlikte, 9-14 yaş erkek çocuklarının da aşılması HPV’nin toplumdaki dolaşımını hızla azaltacak ve erkeklerde de görülen HPV ilişkili kanserleri (ör. orofaringeal, anal kanserler) önleyecektir. Birçok ülkede kızlarla beraber erkek çocuklarının da aşılmasına geçilmiş olup, bunun toplum bağışıklığını güçlendirdiği bildirilmektedir (190). Türkiye’de de gelecekte erkek çocuklarının aşılması gündeme alınmalıdır. Bu kapsamda erkek aşılmasının ek faydaları ve maliyeti üzerine modelleme çalışmaları yapılarak farklı senaryolar (örneğin yalnızca kızlar, her iki cinsiyet, sadece yüksek riskli grupta erkek aşılması gibi) karşılaştırılabilir.
- Dinamik modeller, aşılama programının toplum bağışıklığı etkilerini ve virüsün dolaşımının kırılmasını simüle edebilmektedir. Gelecekte, dinamik modeller kullanılarak araştırma kapsamı genişletilebilir. Bu sayede kız çocuklarının aşılması ile yıllar içinde erkeklerde de ortaya çıkacak dolaylı koruma, enfeksiyon insidansındaki azalma gibi etkiler nicel olarak tahmin edilebilir. Yapılacak dinamik modelleme çalışmaları, Türkiye özelinde yüksek aşılama kapsamına ulaşıldığında serviks kanserinin ne kadar sürede eliminasyon seviyesine gerileyebileceğine dair öngörüler sunacaktır. Bu da uzun vadeli kanser kontrol planlamaları için kıymetli yol göstericiler olacaktır.
- Ulusal HPV aşı programı başlatıldıktan sonra, programın sağlık bütçesine yükü ve ekonomik sürdürülebilirliği belirli periyotlarla değerlendirilmelidir. Bu

amaçla bütçe etki analizleri yapılması önerilir. Aşı fiyatlarında, lojistik maliyetlerde veya kanser tedavi maliyetlerinde zamanla meydana gelebilecek değişimler, programın toplam maliyetini ve tasarruflarını etkileyebilir. Örneğin yeni nesil aşuların piyasaya girmesiyle fiyatlar düşebilir ya da ileri tedavi maliyetleri artabilir. Bu nedenle belirli aralıklarla güncellenmiş ekonomik analizler yapılarak programın maliyet-etkililik durumu değerlendirilmeli ve bütçeye getirdiği net yükün güncel değerleri hesaplanabilir. Bu tür izleme çalışmaları, karar vericilere programı iyileştirmek veya kaynak tahsisini güncellemek için gereken verileri sağlayacaktır.

- Son olarak, Türkiye'ye özgü bir ekonomik eşik (ödeme yapma istekliliği değeri) belirlenmesi için akademik çalışmalar teşvik edilmelidir. Mevcut analizde kullanılan kişi başı GSYİH temelli eşik, uluslararası kıyaslama imkânı verse de yerel sağlık sistemi bağlamındaki fırsat maliyetini tam olarak yansıtamayabilir. Ochalek ve ark. (2020) çalışması gibi yöntemler kullanılarak Türkiye'nin sağlık harcamaları temelinde bir ulusal maliyet-etkililik eşiği hesaplanabilir (164). Böyle bir eşik değerin tanımlanması, ileride yapılacak ekonomik değerlendirmelerin sonuçlarını yerel koşullara uygun biçimde yorumlama imkânı verecektir. HPV aşısı da dahil olmak üzere tüm koruyucu sağlık müdahaleleri için daha isabetli kararlar alınmasını sağlayacak bu tür metodolojik araştırmalar, Türkiye'de sağlık teknolojisi değerlendirme kapasitesinin gelişmesine de katkıda bulunacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. A brief history of vaccination [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>
2. Olshansky SJ, Hayflick L. The Role of the WI-38 Cell Strain in Saving Lives and Reducing Morbidity. *AIMS Public Health*. 2017;4(2):127–38.
3. Khawar L, Donovan B, Peeling RW, Guy RJ, McGregor S. Elimination and eradication goals for communicable diseases: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2023 Oct 1;101(10):649–65.
4. World Health Organization. Essential Programme on Immunization [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77803/genisletilmis-bagisiklama-programi-gbp.html>
6. Türk Tabipleri Birliği. HPV bağışıklaması: aşıyla önlenebilen kanser [Internet]. 2024 Mar 22 [cited 2025 Feb 3]. Available from: [https://www.ttb.org.tr/haber\\_goster.php?Guid=0ca8f6d4-e81f-11ee-bb11-586c131e5d77](https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=0ca8f6d4-e81f-11ee-bb11-586c131e5d77)
7. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. 2025 Dec 2 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
8. World Health Organization. WHO adds an HPV vaccine for single-dose use [Internet]. 2024 Oct 4 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>
9. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines (HPV) [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 3]. Available from: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV))
10. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccination [Internet]. 2024 Aug 20 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/vaccines/index.html>

11. Çalışkan Y. Sağlık hizmetlerinde önceliklerin belirlenmesinde ekonomik değerlendirme yöntemi olarak maliyet-etkililik analizi. *SDÜ İİBF Derg.* 2009;14(2):311–32.
12. Turner HC, Archer RA, Downey LE, Isaranuwatthai W, Chalkidou K, Jit M, et al. An introduction to the main types of economic evaluations used for informing priority setting and resource allocation in healthcare. *Front Public Health.* 2021;9:722927.
13. Tang J, Amin MA, Campian JL. Past, Present, and Future of Viral Vector Vaccine Platforms: A Comprehensive Review. *Vaccines.* 2025 May;13(5):524.
14. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med.* 2016 Mar;62(1): 4–11.
15. Ghattas, Majed and Dwivedi, Garima and Lavertu, Marc and Alameh, Mohamad-Gabriel. Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: current progress, challenges, and opportunities. *Vaccines.* 2021;9(12):1490.
16. Saxena, Mansi and van der Burg, Sjoerd H and Melief, Cornelis JM and Bhardwaj, Nina. Therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Cancer.* 2021;21(6):360–78.
17. Dorofeeva, Yulia and Shilovskiy, Igor and Tulaeva, Inna and Focke-Tejkl, Margarete and Flicker, Sabine and Kudlay, Dmitriy and Khaitov, Musa and Karsonova, Antonina and Riabova, Ksenja and Karaulov, Alexander and others. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy.* 2021;76(1):131–49
18. Pardi N, Krammer F. mRNA vaccines for infectious diseases - advances, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2024 Nov;23(11):838–61.
19. Kozak M, Hu J. DNA Vaccines: Their Formulations, Engineering and Delivery. *Vaccines.* 2024 Jan;12(1):71.
20. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol.* 2018 Aug;99(8):989-90.
21. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG. General Acquisition of Human Papillomavirus Infections of Skin Occurs in Early Infancy. *J Clin Microbiol.* 2003 Jun;41(6):2509–14.
22. Pfister H. Chapter 8: Human Papillomavirus and Skin Cancer. *JNCI Monographs.* 2003 Jun 1;2003(31):52–6.

23. Aldabagh B, Angeles JGC, Cardones AR, Arron ST. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Human Papillomavirus: Is There an Association? *Dermatol Surg.* 2013 Jan;39(1 Pt 1):1.
24. World Health Organization. Human papillomavirus and cancer [Internet]. 2024 Mar 5 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
25. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004 Jun 20;324(1):17–27.
26. Dehn, Donna and Torkko, Kathleen C and Shroyer, Kenneth R. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2007;111(1):1–14.
27. National Cancer Institute. HPV and cancer [Internet]. 2025 May 9 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
28. Casalegno, Jean-sebastien and Le Bail Carval, Karine and Eibach, Daniel and Valdeyron, Marie-Laure and Lamblin, Gery and Jacquemoud, Hervé. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection?. *PloS one.* 2012;7(10):e48137.
29. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sex Transm Infect.* 2016 Feb 1;92(1):19–23.
30. Ryndock, Eric J and Meyers, Craig. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus?. *Expert review of anti-infective therapy.* 2014;12(10):1165–70.
31. Hong, Ying and Li, Shu-Qin and Hu, Ya-Li and Wang, Zhi-Qun. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC infectious diseases.* 2013;13(1):109.
32. Bibby K, Peccia J. Identification of Viral Pathogen Diversity in Sewage Sludge by Metagenome Analysis. *Environ Sci Technol.* 2013 Feb 19;47(4):1945–51.
33. Fratini M, Di Bonito P, La Rosa G. Oncogenic papillomavirus and polyomavirus in water environments: is there a potential for waterborne transmission? *Food Environ Virol.* 2014;6(1):1–12.

34. Petca, Aida and Borislavski, Andreea and Zvanca, Mona Elena and Petca, Razvan-Cosmin and Sandru, Florica and Dumitrascu, Mihai Cristian. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;20(6):1.
35. Halkitis PN, Valera P, LoSchiavo CE, Goldstone SE, Kanztanou M, Maiolatesi AJ, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Infection in Young Sexual Minority Men: The P18 Cohort Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2019 Apr;33(4):149–56.
36. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM, for the ALTS Group. Human Papillomavirus Type 16 Infections and 2-Year Absolute Risk of Cervical Precancer in Women With Equivocal or Mild Cytologic Abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1066–71.
37. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 15;168(2):123–37.
38. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):423–38.
39. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:58–74.
40. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26:K29–41.
41. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-Mediated Immune Response to Human Papillomavirus Infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Mar;8(2):209–20.
42. Konno R, Sato S, Yajima A. Progression of Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix from Cervical Intraepithelial Neoplasia Infected With Human Papillomavirus: A Retrospective Follow-up Study by in situ Hybridization and Polymerase Chain Reaction. *Int J Gynecol Pathol*. 1992 Apr;11(2):105.
43. Bradley J, Barone M, Mahé C, Lewis R, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet*. 2005;89(S2):S21–9.

44. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jan;16(1):1–17.
45. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(1):16–28.
46. Pandhi D, Sonthalia S. Human papilloma virus vaccines: current scenario. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2011;32(2):75–85.
47. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med.* 2011;53(Suppl 1):S36–S41.
48. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine.* 2006 Aug 21;24:S35–41.
49. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005 Apr 1;6(4):20.
50. Lepine C, Leboulanger N, Badoual C. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: What do we know in 2024? *Tumour Virus Res.* 2024 Jun 1;17:200281.
51. Kumar N, Preciado D. Airway papillomatosis: new treatments for an old challenge. *Front Pediatr.* 2019;7:383.
52. Ovcinnikova O, Engelbrecht K, Verma M, Pandey R, Morais E. A systematic literature review of the epidemiology, clinical, economic and humanistic burden in recurrent respiratory papillomatosis. *Respir Res.* 2024 Dec 18;25(1):430.
53. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb 25;14(2):467–75.
54. Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue Distribution of Human Papillomavirus 16 DNA Integration in Patients with Tonsillar Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005 Aug 22;11(16):5694–99.
55. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):709–20.

56. Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, Shepherd P, Finn T, Anagnostopoulos I, et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol*. 1990;43(11):918–21.
57. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S11–S25.
58. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4550–59.
59. Mannam G, Miller JW, Johnson JS, Gullapalli K, Fazili A, Spiess PE, et al. HPV and Penile Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Insights. *Pathogens*. 2024 Sep;13(9):809.
60. Chawla AK, Willett CG. Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal and Anal Margin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001 Apr 1;15(2):321–44.
61. Maclean AB. Vulval cancer: prevention and screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Apr 1;20(2):379–95.
62. Ayhan A, Velipasaoglu M, Salman MC, Guven S, Gultekin M, Bayraktar O. Prognostic factors for recurrence and survival in primary vulvar squamous cell cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1143–49.
63. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol*. 2008 Jun 1;109(3):340–45.
64. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of Human Papillomavirus Vaccines on Vulvar, Vaginal, and Anal Intraepithelial Lesions and Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;108(6): 1361–8.
65. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;7:305–13.
66. Adams TS, Maluleke JC, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2025 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2025.
67. World Cancer Research Fund [Internet]. [cited 2025 Jul 10]. Cervical cancer statistics. Available from: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/cervical-cancer-statistics/>

68. Turkey: Human Papillomavirus and Related Diseases, Summary Report 2023 [Internet]. [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/TUR.pdf>
69. Cervical Cancer Risk Factors | Risk Factors for Cervical Cancer [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
70. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169–82.
71. Stapley S, Hamilton W. Gynaecological symptoms reported by young women: examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer. *Fam Pract*. 2011 Dec 1;28(6):592–8.
72. Lim AW, Ramirez AJ, Hamilton W, Sasieni P, Patnick J, Forbes LJ. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *Br J Gen Pract*. 2014 Oct 1;64(627):e602–10.
73. Franco I, Viswanathan AN. Radiation oncology management of stage III and IVA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Mar 1;32(3):231–8.
74. Gamde MS, Adeleye TM, Adisa JO. Review on histopathological techniques in cervical cancer screening. *Asian Pac J Cancer Care*. 2024;9(4):785–91.
75. Spriggs D. Gynecologic malignancies. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
76. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy>
77. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321–46.
78. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser Taramaları [Internet]. 2026 [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>

79. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. TJOD Bilgilendirme [Internet]. 2026 [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://www.tjod.org/tjod-bilgilendirme/>
80. Khairkhah N, Bolhassani A, Najafipour R. Current and future direction in treatment of HPV-related cervical disease. *J Mol Med*. 2022 Jun 1;100(6):829–45.
81. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 22nd ed. New York (NY): McGraw Hill; 2026.
82. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Dec 15;89(24):12180–4.
83. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Apr;22(4):361–73.
84. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(20):626–9.
85. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1–30.
86. Kjaer SK, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401.
87. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis. *Lancet*. 2024;404(10451):435–44.
88. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsagué X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–39.
89. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses

- in Young Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1793–802.
90. D’Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, Henao Restrepo AM, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 May 19;35(22):2892–901.
  91. Meites E. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65.
  92. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2411–21.
  93. Centers for Disease Control and Prevention. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) of a 2-dose schedule for human papillomavirus (HPV) vaccination [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/acip/grade/hpv-2-dose.html>
  94. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44–e100.
  95. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Aug 17;9(1):42.
  96. Williamson AL. The interaction between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa. *J Clin Med*. 2015;4(4):579–592.
  97. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018 Mar 27;32(6):795.
  98. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, De Sanjose S, Mayaud P, Qiao YL, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e45–58.
  99. Lissouba P, de Perre PV, Auvert B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013 Aug 1;89(5):350–6.

100. Ünal A, Doğan İ, Çankaya M. Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme yöntemleri. *Fiscaoconomia*. 2019;3(3):15268.
101. Tchouaket EN, El-Mousawi F, Robins S, Kruglova K, Séguin C, Kilpatrick K, et al. A systematic review of economic evaluation of healthcare associated infection prevention and control interventions in long term care facilities. *Health Econ Rev*. 2024 Nov 29;14(1):101.
102. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
103. Çilingiroğlu N. Sağlık ekonomisi. In: *Halk Sağlığı Temel Bilgiler 3*. 2nd ed. Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2012. p. 1574–673.
104. Arslan DT, Ağırbaş İ. Sağlık Çıktılarının Ölçülmesi: QALY ve DALY. *SPKD*. 2017 Dec 29;13(1):99–126.
105. Şahin Ş, Toprak S, Ünal E. QALY: Quality adjusted life year. *Medicine Science*. 2012;1(3):232–43.
106. Raiffa H. *Decision analysis: introductory lectures on choices under uncertainty*. Reading (MA): Addison-Wesley; 1968.
107. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines—similarities, differences and some implications. *Value Health*. 2001;4(3):225–50.
108. Goeree R, O'Brien B, Hunt R, Blackhouse G, Willan A, Watson J. Economic Evaluation of Long Term Management Strategies for Erosive Oesophagitis. *Pharmacoeconomics*. 1999 Dec 1;16(6):679–97.
109. Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, Bilir SP, Neukermans CP, Rydzak CE, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(6):570–85.
110. Sculpher M, Michaels J, McKenna M, Minor J. A Cost-Utility Analysis of Laser-Assisted Angioplasty for Peripheral Arterial Occlusions. *Int J Technol Assess Health Care*. 1996 Jan;12(1):104–25.
111. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MGM, Douglas PS. Cost-Effectiveness of Diagnostic Strategies for Patients with Chest Pain. *Ann Intern Med*. 1999 May 4;130(9):709–18.
112. Briggs AH, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.

113. Williams AO, Rojanasarot S, McGovern AM, Kumar A. A systematic review of discounting in national health economic evaluation guidelines: healthcare value implications. *J Comp Eff Res*. 2023 Feb;12(2):e220167.
114. Attema AE, Bleichrodt H, L'Haridon O, Peretti-Watel P, Seror V. Discounting health and money: New evidence using a more robust method. *J Risk Uncertain*. 2018 Apr 1;56(2):117–40.
115. John J, Koerber F, Schad M. Differential discounting in the economic evaluation of healthcare programs. *Cost Eff Resour Alloc*. 2019 Dec 17;17(1):29.
116. Cohen JT. It Is Time to Reconsider the 3% Discount Rate. *Value Health*. 2024 May 1;27(5):578–84.
117. Khorasani E, Davari M, Kebriaeezadeh A, Fatemi F, Akbari Sari A, Varahrami V. A comprehensive review of official discount rates in guidelines of health economic evaluations over time: the trends and roots. *Eur J Health Econ*. 2022 Dec 1;23(9):1577–90.
118. Walker D, Fox-Rushby J. Allowing for uncertainty in economic evaluations: qualitative sensitivity analysis. *Health Policy Plan*. 2001 Dec 1;16(4):435–43.
119. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health*. 2012 Sep 1;15(6):835–42.
120. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: Recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Apr;21(2):165–71.
121. Jit M. Informing Global Cost-Effectiveness Thresholds Using Country Investment Decisions: Human Papillomavirus Vaccine Introductions in 2006-2018. *Value Health*. 2021 Jan;24(1):61–6.
122. Ishtm-vimc/prime [Internet]. Ishtm-vimc; 2024 [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://github.com/Ishtm-vimc/prime>
123. Prem K, Choi YH, Bénard É, Burger EA, Hadley L, Laprise JF, et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *BMC Med*. 2023 Aug 28;21(1):313.

124. Prem K. kieshaprem/hpv-1-dose [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://github.com/kieshaprem/hpv-1-dose>
125. Centers for Disease Control and Prevention. Cost-effectiveness analysis [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/polaris/php/economics/cost-effectiveness.html>
126. World Health Organization. About WHO [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/about>
127. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014 Jul 1;2(7):e406–14.
128. Li Y, Lin YF, Wu X, Zhou X, Tian T, Guo Z, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination strategies among men who have sex with men in China: a modeling study. *Front Immunol*. 2023 Jun 22;14:1197191.
129. Pratama AP, Chen SF, Liao SC, Su WC, Yu JH. Incremental net benefit of extending human papillomavirus vaccine to boys in oropharyngeal cancer burden: Meta-analysis of cost-effectiveness studies. *J Dent Sci*. 2024 Oct 1;19(4):2045–56.
130. Palmer MR, Saito E, Katanoda K, Sakamoto H, Hocking JS, Brotherton JML, et al. The impact of alternate HPV vaccination and cervical screening strategies in Japan: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Reg Health West Pac*. 2024 Mar 1;44.
131. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med*. 2021 Mar 1;144:106399.
132. Kreimer AR, Porras C, Liu D, Hildesheim A, Carvajal LJ, Ocampo R, et al. Noninferiority of One HPV Vaccine Dose to Two Doses. *N Engl J Med*. 2025 Dec 17;393(24):2421–33.
133. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evid*. 2022 Apr 26;1(5):EVIDoa2100056.
134. Porras C, Sampson JN, Herrero R, Gail MH, Cortés B, Hildesheim A, et al. Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus

- including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: The Costa Rica ESCUDDO trial. *Vaccine*. 2022 Jan 3;40(1):76–88.
135. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agents Cancer*. 2012 Dec 29;7(1):38.
  136. Pan American Health Organization. PAHO Revolving Fund for Access to Vaccines: Prices for the calendar year 2025 [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-02/prices-vac-2025-eng-27-feb-25.pdf>
  137. Immunization Economics [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 31]. Immunization Delivery Cost Catalogue. Available from: <https://immunizationeconomics.org/recent-activity/2024/6/11/immunization-delivery-cost-catalogue/>
  138. Şahin ÇE, Karabey S. Cost effectiveness of female HPV vaccines for routine childhood immunisation schedule in Türkiye. *BMC Public Health*. 2025 Oct 21;25(1):3561.
  139. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. London: NICE; 2013.
  140. Wolff E, Elfström KM, Haugen Cange H, Larsson S, Englund H, Sparén P, et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine*. 2018 Aug 16;36(34):5160–5.
  141. Luvsan ME, Vodicka E, Jugder U, Tudev U, Clark A, Groman D, et al. The potential cost-effectiveness of HPV vaccination among girls in Mongolia. *Vaccine X*. 2022 Aug 1;11:100161.
  142. Vodicka E, Nonvignon J, Antwi-Agyei KO, Bawa J, Clark A, Pecenka C, et al. The projected cost-effectiveness and budget impact of HPV vaccine introduction in Ghana. *Vaccine*. 2022 Mar 31;40:A85–93.
  143. Kara SS. Human Papilloma Virus Vaccines and Vaccination. *Turk Arch Pediatr*. 2024 May 1;59(3):234–7.
  144. Kim JJ, Campos NG, O’Shea M, Diaz M, Mutyaba I. Model-Based Impact and Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Prevention in Sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013 Dec 29;31:F60–72.

145. Van Minh H, My NTT, Jit M. Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: a PRIME modeling study. *BMC Health Serv Res.* 2017 May 15;17(1):353.
146. Mahumud RA, Gow J, Alam K, Keramat SA, Hossain MG, Sultana M, et al. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh. *Vaccine.* 2020 Jan 10;38(2):165–72.
147. World Health Organization. One-dose human papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer [Internet]. 2022 Apr 11 [cited 2026 Jan 11]. Available from: [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hvp\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hvp)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
148. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021 Sep 27;22(1):661.
149. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine.* 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4823–9.
150. Jiang Y, Ni W, Wu J. Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic modelling analysis. *BMJ Open.* 2019;9(11):e031186.
151. World Health Organization. WHO updates recommendations on HPV vaccination schedule [Internet]. 2022 Dec 20 [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://www.who.int/news/item/20-12-2022-WHO-updates-recommendations-on-HPV-vaccination-schedule>
152. Termrungruenglert W, Havanond P, Khemapech N, Lertmaharit S, Pongpanich S, Khorprasert C, et al. Cost and Effectiveness Evaluation of Prophylactic HPV Vaccine in Developing Countries. *Value Health.* 2012 Jan 1;15(1 Suppl):S29–34.
153. Liang Y, Ma A. Cost-effectiveness analysis of immune checkpoint inhibitors combined with targeted therapy and chemotherapy for HPV/HIV-related cervical cancer. *Medicine.* 2024 Nov 29;103(48):e40678.

154. Song Y, Choi W, Shim E. Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the UK: Two Versus Single-Dose of Nonavalent HPV Vaccination. *Am J Prev Med*. 2024 Aug 1;67(2):231–40.
155. Simons JJM, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness of a male catch-up human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Prev Med Rep*. 2022 Aug 1;28:101872.
156. Khiari H, Makni K, Meddeb K, Jaidane O, Hsairi M. Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Tunisia: a modelling study. *BMJ Open*. 2024 Dec 1;14(12):e085462.
157. Walwyn L, Janusz CB, Clark AD, Prieto E, Waight E, Largaespada N. Cost-effectiveness of HPV vaccination in Belize. *Vaccine*. 2015 May 7;33:A174–81.
158. Aguilar IBM, Mendoza LO, García O, Díaz I, Figueroa J, Duarte RM, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of the human papillomavirus vaccine in Honduras. *Vaccine*. 2015 May 7;33:A167–73.
159. Llave CL, Uy MEV, Lam HY, Aldaba JG, Yacapin CC, Miranda MB, et al. The cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the Philippines. *Vaccine*. 2022 Jun 15;40(27):3802–3811.
160. Mongan SP, Byrnes J, Kim H. The cost-effectiveness of the human papilloma virus vaccination in Asia Pacific countries: what lessons can Indonesia learn? –a systematic review. *Vaccines*. 2025;13(6):593.
161. Leech AA, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ. Use and Misuse of Cost-Effectiveness Analysis Thresholds in Low- and Middle-Income Countries: Trends in Cost-per-DALY Studies. *Value Health*. 2018 Jul;21(7):759–61.
162. Chi YL, Blecher M, Chalkidou K, et al. What next after GDP-based cost-effectiveness thresholds? *Gates Open Res*. 2020;4:176.
163. Robinson LA, Hammitt JK, Chang AY, Resch S. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy Plan*. 2017 Feb 1;32(1):141–5.
164. Ochalek J, Wang H, Gu Y, Lomas J, Cutler H, Jin C. Informing a Cost-Effectiveness Threshold for Health Technology Assessment in China: A Marginal Productivity Approach. *Pharmacoeconomics*. 2020 Dec;38(12):1319–31.

165. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Apr;26(2):183–91.
166. Camejo HS, Li X, Van Krieking G. Does it matter? Discounting and its role in the cost-effectiveness of preventative interventions. The case of HPV vaccination. *Public Health*. 2015 Jul 1;129(7):989–92.
167. Simonella L, Canfell K. Development of a quality framework for models of cervical screening and its application to evaluations of the cost-effectiveness of HPV vaccination in developed countries. *Vaccine*. 2015 Jan 1;33(1):34–51.
168. Wong CKH, Liao Q, Guo VYW, Xin Y, Lam CLK. Cost-effectiveness analysis of vaccinations and decision makings on vaccination programmes in Hong Kong: A systematic review. *Vaccine*. 2017 May 31;35(24):3153–61.
169. Zou Z, Fairley CK, Ong JJ, Hocking J, Canfell K, Ma X, et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Oct 1;8(10):e1335–44.
170. Zhou L, Gu B, Wang J, Liu G, Zhang X. Human papillomavirus vaccination at the national and provincial levels in China: a cost-effectiveness analysis using the PRIME model. *BMC Public Health*. 2022 Apr 18;22(1):777.
171. Zhu K, Tian Y, Dong X, Akinwunmi BO, Zhang CJP, Huang J, et al. The cost-effectiveness of bivalent, quadrivalent, and nine-valent HPV vaccination in Asia: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jul 1;306(1):173–87.
172. Hagens A, Sloof AC, Janghorban R. Using a dynamic model to estimate the cost-effectiveness of HPV vaccination in Iran. *Vaccines*. 2024;12(4):438.
173. Zhang Q, Liu YJ, Hu SY, Zhao FH. Estimating long-term clinical effectiveness and cost-effectiveness of HPV 16/18 vaccine in China. *BMC Cancer*. 2016 Nov 4;16(1):848.
174. Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A, et al. Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine*. 2021 Jan 8;39(2):438–46.
175. Okeah BO, Ridyard CH. Factors Influencing the Cost-Effectiveness Outcomes of HPV Vaccination and Screening Interventions in Low-to-Middle-Income Countries (LMICs): A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020 Oct 1;18(5):641–54.

176. Termrungruanglert W, Khemapech N, Havanond P, Pillsbury M, Shcheprov A, Numuang K, et al. Impact of HPV vaccination for policy decision in Thailand. *Value Health*. 2014;17(7):A737.
177. Michaeli DT, Stoycheva S, Marcus SM, Zhang W, Michaeli JC, Michaeli T. Cost-Effectiveness of Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent HPV Vaccination in South Africa. *Clin Drug Investig*. 2022 Apr 1;42(4):333–43.
178. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):575–90.
179. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020.
180. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2771–80.
181. Choi HCW, Leung K, Chan KKL, Bai Y, Jit M, Wu JT. Maximizing the cost-effectiveness of cervical screening in the context of routine HPV vaccination by optimizing screening strategies with respect to vaccine uptake: a modeling analysis. *BMC Med*. 2023 Feb 10;21(1):48.
182. Mwenda V, Jalang'o R, Miano C, Bor JP, Nyangasi M, Mecca L, et al. Impact, cost-effectiveness, and budget implications of HPV vaccination in Kenya: A modelling study. *Vaccine*. 2023 Jun 29;41(29):4228–4238.
183. Cheung TH, Cheng SSY, Hsu DC, Wong QWL, Pavelyev A, Walia A, et al. The impact and cost-effectiveness of 9-valent human papillomavirus vaccine in adolescent females in Hong Kong. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021 Nov 20;19(1):75.
184. Diaz L, Villarreal DM, Marquez K, Scartascini C. Combating vaccine hesitancy: The case of HPV vaccination. *Soc Sci Med*. 2025 Sep 1;381:118081.
185. Wang S, Muthukrishnan S, Quddus S, Manning SH, Brandt HM. Analysis of factors driving HPV vaccination coverage and associated cost savings in the United States. *BMC Public Health*. 2025 Aug 19;25(1):2833.
186. Liu W, Jing L, Huang X, Huang H, Jiang KL, Lu W. Cost-effectiveness of cervical cancer screening and HPV vaccination. *Front Public Health*. 2025;13:1508623.

187. Umutesi G, Hathaway CL, Heitner J, Jackson R, Miano CW, Mugambi W, et al. Single-dose HPV vaccination in Kenya. *Vaccines*. 2024;12(11):1248.
188. UK Health Security Agency. HPV vaccination programme moves to single dose. 2023.
189. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Global elimination potential of cervical cancer with HPV vaccination. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):394–407.
190. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine recommendations [Internet]. 2024 Jul 9 [cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>

## 8. EK'LER

## 8.1. Ek-1: Veri Toplama Formu

Girdi Adı	Değeri	Açıklama	Kaynağı
Doğum kohortu			
Hedef yaş grubu			
Aşı kapsayıcılığı (%)			
Etkinlik (doz-spesifik) (%)			
Engellenebilir oran (%)			
Tam aşılama maliyeti (\$)			
Doz başına operasyonel/lojistik maliyet (\$)			
Tam Aşılama İçin Toplam Maliyet			
Kanser tedavi maliyeti (tedavi epizodu başına) (\$)			
Kanser tanı DALY'si			
Kanser sekeli DALY'si			
Terminal kanser DALY'si			
İndirgeme (iskonto) oranı (%) (maliyet)			
İndirgeme (iskonto) oranı (%) (fayda)			
Kişi Başı Gayri Safi Yurtiçi Hasıla (GSYİH)			

## 8.2. Ek-2: Etik Kurul İzin Belgesi

Tarih: 15/05/2025 10:28  
Sayı: E-66777842-300-00004001057



### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SOSYAL VE BEŞERİ BİLİMLER ARAŞTIRMA ETİK KURULU

#### KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI
22 Nisan 2025	2025/08

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden **Doç. Dr. Mahmut Saadi YARDIM**'in sorumlu araştırmacısı olduğu ve **Arş. Gör. Dr. Pınar DİLBAZ**'ın uzmanlık tezi olan "*Türkiye'de HPV Aşısının Ulusal Bağışıklama Programına Dahil Edilmesinin Maliyet Etkililik Analizi*" başlıklı çalışma Üniversitemiz Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırma Etik Kurulunun **22 Nisan 2025** tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Prof. Dr. İsmet KOÇ  
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Özgür  
TEOMAN  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Selda  
ÖZDEMİR  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Özge  
ÖZYALÇIN OSKAY  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Pınar  
ÖZDEMİR ŞİMŞEK  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tuğça POYRAZ  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Arife Berna  
AYTAÇ  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülçin Cankız  
ELİBOL  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Pınar ARPINAR  
AVŞAR  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülsüm DEPELİ  
SEVİNÇ  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Tülay BAĞCI  
BOSİ  
Kurul Üyesi

**İZİNLI**  
Dr. Öğr. Üyesi Onur  
URAZ  
Kurul Üyesi

Evrakın elektronik imzalı suretine <https://www.turkiye.gov.tr/hu-ebys> adresinden f28f4e17-a777-42c8-90d1-2bbfa7c60e36 kodu ile erişebilirsiniz.  
Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

