

## ARAŞTIRMA

# TÜRKİYE'DE HEPATİT B İNFEKSİYONUNUN KONTROLÜ: AŞI PROGRAMI SEÇENEKLERİNİN MALİYET VE FAYDA AÇISINDAN KIYASLANMASI

Dr. Ayşegül AKGÜN\*, Dr. Sabri ÖNCEL\*\*, Dr. Burhan ŞENATALAR\*\*\*, Dr. Selim BADUR\*\*\*\*

## ÖZET

Hepatit B virusuna karşı etkili bir aşı 1982'den beri mevcuttur ve Dünya Sağlık Örgütü tüm ülkelerde Hepatit B aşısının rutin bebek aşıları içine alınmasını önermektedir.

Türkiye'de Hepatit B virusu yüksek düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. 1996 yılında Sağlık Bakanlığı Hepatit B infeksiyonuna karşı bir politika olarak, sağlık personelinin ve olanakların elverdiği yerlerde gebelerin taraması, taşıyıcı olduğu saptanan annelerden doğan bebeklerin aşılmasını benimsemiştir. Tüm yenidoğanların aşılama için ise kaynak ayrılmamıştır.

Türkiye için yapılan bu analizde, bir doğum kohortunun yaşamı boyunca iki farklı aşılama stratejisinin HBV ile ilgili mortalite ve morbiditeye etkisi ve ekonomik sonuçları hesaplanmış ve hiçbir aşı programının uygulanmaması durumuyla karşılaştırılmıştır.

Fayda/maliyet oranı hesaplamasında "koruma programıyla önlenen infeksiyonların maliyeti" yani fayda ile, aşı programını uygulamaya koymak için harcanacak kaynak karşılaştırılmıştır. Net fayda ise, koruma programı yokken oluşan hastalık maliyetinden, koruma programına rağmen oluşacak hastalık maliyeti çıkartılarak bulunmuştur.

Çalışmada sağlık hizmetleri kullanımına bağlı doğrudan

maliyetler ele alınmış, gelecekte oluşacak maliyetler %3 oranı kullanılarak bugünün değerine indirgenmiştir. Varsayımlar yayınlanmış araştırmalardan ve uzman görüşlerinden yararlanılarak oluşturulmuştur. Kesinliği şüpheli olan değişkenlerin sonuca etkisi duyarlılık analizi ile kontrol edilmiştir.

Koruma programı yoksa, 1.5 milyonluk 1997 kohortundan 853.000 kişinin hayatının bir döneminde hepatit B virusuyla infekte olması beklenir; bunlardan 105.000 kişi akut semptomlu hepatitle kurtulur, 97.000 kişi kronikleşir ve 25.000 kişi fulminan hepatit, siroz veya karaciğer kanseri sonucu ölebilir.

Üniversal aşı programı yılda 6.7 milyon, tarama ve aşılama programı ise 42.6 milyon dolar kaynak gerektirmektedir. Programa rağmen önlenemeyen infeksiyonların tedavi maliyetiyle birlikte, programların toplam maliyeti sırasıyla 54 milyon ve 186 milyon dolara çıkmaktadır.

"Tarama ve aşılama" programıyla hepatit B infeksiyonuna bağlı bir ölüm 9.322 dolar maliyetle (toplam 4.572 ölüm), "rutin bebek aşılama" programıyla ise 360 dolar maliyetle (toplam 18.603 ölüm) önlenabilmektedir.

"Tüm bebekleri aşılama" stratejisi, hem "hiçbirşey yapmama"ya hem de "tarama ve aşılama"ya kıyasla daha etkili ve daha ucuzdur.

Sonuç olarak, Türkiye'de hepatit B infeksiyonuna karşı tüm bebeklerin aşılama kararı, sadece tıbbi açıdan değil, ekonomi bakiş açısıyla da doğrulanmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Sağlık ekonomisi, maliyet-etkinlik, maliyet-fayda, karar analizi, hepatit B aşısı, tarama.

\* Halk Sağlığı Uzmanı

\*\* SB Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Sağlık Enformasyon Sistemleri

\*\*\* Prof., İstanbul Üniv. Siyasal Bilgiler Fakültesi, Maliye Bölümü

\*\*\*\* Prof., İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

## SUMMARY

## COMPARISON OF IMMUNISATION STRATEGIES AGAINST HEPATITIS B: COST-EFFECTIVENESS AND BENEFIT-TO-COST RATIO

An effective vaccine against hepatitis B virus is available since 1982. World Health Organisation recommended the introduction of universal vaccination of children in all countries by 1997.

As well as the high risk of HBV infection, HBV related mortality and morbidity are greater than for most vaccine preventable childhood diseases in Turkey.

This analysis determined the potential effect of two different interventions on HBV related outcomes in a defined cohort, and the economic attractiveness of vaccinating different target groups, and compared the outcomes with the current situation in Turkey:

1. Prevention of perinatal HBV infection (screen & vaccinate),
2. Universal vaccination of infants.

The estimates used in this analysis were derived from literature and expert panels. Since uncertainty exists for some data, a sensitivity analysis was performed.

Over the life-time of the cohort, the effect of each strategy on infection and disease outcome was compared with the situation without immunisation in an incremental manner. Direct costs were calculated and future costs were discounted at 3% to determine the present value.

To calculate the benefit-cost ratio, the value of medical care expenditures without a prevention program was compared with the value of resources consumed in implementing the immunisation program.

Net benefits were defined as the difference between the total costs of not adopting a particular strategy and the costs associated with its adoption.

Without intervention, an estimated 853.000 persons would become infected by HBV, 105.000 would have symptomatic disease, 97.000 would become chronically infected, and 25.000 would die as the result of fulminant hepatitis, cirrhosis or hepatocellular carcinoma.

Program costs were estimated as \$6.7 million for universal vaccination, and \$42.6 million for perinatal HBV prevention. When the HBV related costs taken into account the total costs of the programs would be \$54 million and \$186 million respectively.

The strategy to prevent perinatal HBV infections would prevent 4,572 deaths at a cost of \$9,322 per death prevented. Universal immunisation would prevent 18,603 deaths at a cost of \$360 per death prevented.

Universal vaccination strategy lowers the cost and increases the benefit relative to "no intervention". It is also more effective and less costly than the "screen and vaccinate" strategy.

The adoption of a nation-wide vaccination policy appears therefore to be not only medically but also economically justifiable.

**Key words:** Health economics, decision analysis, cost-effectiveness, cost-benefit, Hepatitis B immunisation, screening.

Ulusal bir aşı programı hakkında alınacak politik ve stratejik kararlarda hastalığın epidemiyolojisi, morbidite ve mortalite boyutu, koruma programlarının etkinliği gibi unsurların önemli rol oynaması beklenir. Ancak, ülke deneyimleri ulusal bir kontrol stratejisinin seçiminde son kararı etkileyen daha başka faktörler olduğunu göstermektedir. Son kararın verilmesinde lojistik, finansal ve politik faktörler tıbbi gerekliliklerin önüne geçebilmekte ve son kararı konunun uzmanı olanlar değil, bürokratlar ve politikacılar verebilmektedir. Bu nedenle, yeni bir sağlık programının oluşturulmasında, konunun maliyet boyutuyla sunulması genelde sağlık konusunda uzman olmayan karar vericilere yardımcı olabilmektedir.

Ekonomik analiz ve yöneylem araştırmaları, yıllardır pek çok ülkede gerek stratejik gerek operasyonel düzeyde önceliklerin belirlenmesinde ve çeşitli seçenekler arasında karar vermede kullanılmaktadır. Bu çalışmada, toplumu hepatit B enfeksiyonuna karşı korumada en etkili ve en az maliyetli seçeneğin ortaya konmasında bu tekniklerden yararlanılmaya çalışılmıştır.

Çalışmada üç seçenek maliyet ve faydası gözönüne alarak karşılaştırılmıştır:

1. Hepatit B aşısının rutin bebek aşıları içine katılması
2. Gebelerin taranması ve HBsAg-pozitif taşıyıcı anne bebeklerinin aşılanması
3. Hepatit B aşı programı olmaması

1997 yılında doğan bebek kohortu temel alınmıştır. Hepatit B enfeksiyonu epidemiyolojisi ve seyriyle ilgili parametrelerle bir karar modeli oluşturulmuştur (Weinstein 1980). Bu model ile üç aşılama stratejisinin bu doğum kohortunda yaşamı boyu hepatit B mortalite ve morbidite-

sine yapacağı etki ve bunlara bağlı maliyet ile ilgili sonuçlar izlenebilmektedir. Böylece, bu aşı programlarından birini uygulama ve aşı programı uygulamamanın sonuçları karşılaştırılabilmektedir.

Kohort Türkiye'de doğumda ortalama yaşam beklentisi olan 65 yıl süresince incelenmiştir. Hepatit B infeksiyonunun insidansı ve kronikleşme riski annenin taşıyıcılık durumu ve yaşa göre değiştiğinden, karar modeli şu gruplar için ayrı ayrı hesaplanmıştır:

- HBsAg-pozitif taşıyıcı anneden doğan bebekler
- 0 - 4 yaş arası çocuklar
- 5 -9 yaş arası çocuklar
- 10 yaşından büyükler

Modelde kullanılacak temel varsayımlar, geniş bir literatür taraması sonrasında Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) uzmanlarıyla birlikte seçilmiştir (Tablo 1). Yöntem gereği verilerin yetersiz kaldığı yerde bilimsel tahmine dayalı değerler kullanılmıştır. Kullanılan varsayımlardan epidemiyolojik veri, aşı programına devam, aşı fiyatı ve indirgeme faktörü gibi kesinliği tam olmayan bazı değişkenlerin sonuca etkisi, duyarlılık analiziyle kontrol edilmiştir.

#### TEMEL VARSAYIMLAR

##### Taşıyıcılık prevalansı

Türkiye'de hepatit B yaygınlığı hakkında bilgi değişik

Tablo 1. Temel Varsayımlar: HBV Epidemiyolojisi

Değişken	Değer	Kaynaklar
Gebe kadınlarda ve toplumda HBsAg-pozitifliği, %	7	Badur 1994, VHSD*
HBsAg-pozitif anneden perinatal HBV geçiş riski, %	21	Margolis 1995, Mıstık 1993, Toukan 1990, VHSD
0-4 yaş çocuklarda HBV infeksiyonu riski, %	12	Margolis 1991, Toukan 1990, McMahon 1985
5-9 yaş çocuklarda HBV infeksiyonu riski, %	8	Toukan 1990, McMahon 1985
10 yaşından sonra HBV infeksiyon riski, %	46	Toukan 1990, McMahon 1985
Semptomlu (klinik) akut hastalık riski, %		
Perinatal yolla infekte olan bebekler	2	Margolis 1995
0-4 yaş arasında infekte olan çocuklar	10	McMahon 1985
5-9 yaşında infekte olan çocuklar	10	McMahon 1985
10 yaşından sonra infekte olan kişiler	14	McMahon 1985
Semptomlu akut hastalık sonrası fulminan riski, %	1	Ökten 1994, Toukan 1990
Fulminan hepatitten ölüm riski, %	85	Batur 1994, VHSD
Kronik HBV infeksiyonu riski, %		
Perinatal yolla infekte olan bebekler	90	Toukan 1990
0-4 yaş arasında infekte olan çocuklar	28	Toukan 1990, McMahon 1985, Beasley 1981
5-9 yaşında infekte olan çocuklar	16	Toukan 1990, McMahon 1985, Beasley 1981
10 yaşından sonra infekte olan kişiler	2	Toukan 1990, McMahon 1985, Beasley 1981
Kronik taşıyıcılarda siroz riski, %		
Perinatal yolla infekte olan bebekler	27	Toukan 1990, Beasley 1984
0-4 yaş arasında infekte olan çocuklar	22	Toukan 1990, Beasley 1984
5-9 yaşında infekte olan çocuklar	20	Toukan 1990, Beasley 1984
10 yaşından sonra infekte olan kişiler	4	Toukan 1990, Beasley 1984
Kronik taşıyıcılarda PHK riski, %		
Perinatal yolla infekte olan bebekler	7	McMahon 1990, Toukan 1990, Beasley 1981
0-4 yaş arasında infekte olan çocuklar	5	McMahon 1990, Toukan 1990, Beasley 1981
5-9 yaşında infekte olan çocuklar	5	McMahon 1990, Toukan 1990, Beasley 1981
10 yaşından sonra infekte olan kişiler	1	McMahon 1990, Toukan 1990, Beasley 1981
Üniversal aşı programına uyum (devam), %	76	SB 1994
Doğum-öncesi bakım alan kadın oranı (HBsAg tar.), %	60	SB 1994
Tarama&aşılama programına uyum, %	100	VHSD
Aşı etkinliği, %	95	Kane 1995a, Andre 1994
HBIG+aşı etkinliği, %	95	Andre 1994, Greenberg 1993, Poovorawan 1992
Hastanede bakım almayı gerektirecek kadar ağır aşı yan etkisi riski, %	0	Greenberg 1993, McMahon 1992
HBsAg tarama testinin duyarlılığı, %	98	Bloom 1993
HBsAg tarama testinin seçiciliği, %	98	Bloom 1993

Tablo 2. Temel Varsayımlar: Hepatit B Aşı Programlarının Maliyeti

Program maliyeti	Değer (US\$)
<b>Üniversal HB Bağışıklama Programı (toplam)</b>	<b>6,700,000</b>
Aşı, \$1/doz	4,500,000
Zayi payı, 20%	900,000
Malzeme (şırınga/pamuk/alkol), 0.1\$/doz	540,000
Sosyal pazarlama programı	500,000
Personel eğitimi	200,000
Kırtasiye, veri formları, vb.	60,000
Personel ücreti	0
Teçhizat, soğuk zincir	0
<b>Tarama &amp; Aşılama Programı (toplam)</b>	<b>42,604,882</b>
Tarama testi (tüp, şırınga dahil), 8\$/test	7,200,000
HBsAg-pozitif olduğu saptanan annenin, bilgilendirme ve lab. tetkikleriyle birlikte bir hastane başvurusu, 55\$/HBsAg-pozitif anne	4,316,400
Aşı, \$1/doz	235,440
Zayi payı, 20%	47,088
HBIG, \$380/doz	29,822,400
Malzeme (şırınga/pamuk/alkol), 0.1\$/doz	23,554
Sosyal pazarlama programı	500,000
Personel eğitimi	400,000
Kırtasiye, veri formları, vb.	60,000
Personel ücreti	0
Teçhizat, soğuk zincir	0

çaplarıdaki serolojik çalışmalardan elde edilen prevalans verileriyle kısıtlıdır. Daha çok hastaneye başvuran kişiler, gebe kadınlar ve kan donörlerinden elde edilen verilere göre HBsAg prevalansı %1 ile %21 arasında değişmektedir (Badur 1994). Bu çalışmada prevalans %7 olarak kabul edilmiştir.

#### İnfeksiyonun seyri

Akut infeksiyon belirtilerinin ortaya çıkma olasılığı virüsle karşılaşılacak yaşla doğru orantılı, kronikleşme riski ise yaşla ters orantılıdır. Bir kez virus alındıktan sonra, infeksiyonun seyri ülkeler veya bölgeler arasında farklılık göstermemektedir (Kane 1993). Bu nedenle, HBV infeksiyonu açısından Türkiye ile aynı kategoride yer alan, infeksiyonun orta düzeyde yaygın olduğu ülkelerde gerçekleştirilen uzun süreli kohort çalışmalarında bildirilmiş hepatit B infeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı (KKH) yaşa özel risk değerleri kullanılmıştır (Beasley 1981, Beasley 1984, Toukan 1990).

Sağlık Bakanlığı pasif siveyans raporlarındaki yaşa özel insidans verileri kullanılmamıştır: Çünkü, 0-10 yaş arasında B hepatiti akut infeksiyon semptomlarıyla pek az ortaya çıkmasına rağmen, bu dönemdeki infeksiyonlar toplumdaki kronik infeksiyonların yaklaşık üçte birini oluşturur (Alter 1993, Margolis 1991). Buna göre, yalnız semptomlu olguların bildiriminden oluşan ulusal siveyans verileri, eksik bildirim gözardı edilse dahi, çocuk infeksiyonlarının gerçek insidansını yansıtamaz.

#### Aşı programına uyum, aşının etkinliği ve yan etkiler

"Tarama ve aşılama" stratejisinde, öngörülen senaryoda gebe kadınlara tarama testi doğum-öncesi bakım sırasında yapılacaktır. Son Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına göre, Türkiye'de gebe kadınların ancak % 60'ı doğumdan önce sağlık personelinin en az bir kez bakım alabilmektedir (Sağlık Bakanlığı [SB] 1994). Yani, bu stratejide gebe kadınların yalnız % 60'ı taranabilecek, tarama faaliyeti gebe kadınların % 40'ına ulaşamayacaktır.

ELISA yöntemiyle yapılan HBsAg tarama testinin duyarlılığı ve seçiciliği yüksektir (%98, %98).

"Tarama ve aşılama" stratejisinde aşı programına devamın yüksek olması beklenir. Çünkü, taşıyıcı olduğu saptanan kadına bebeğinin ciddi bir hastalık riski altında olduğu anlatılınca, anne büyük olasılıkla bebeğini aşıya söyleneği zamanda getirecektir. Bu nedenle, aşı programına uyum %100 kabul edilmiştir. Bu stratejide, ilk aşı doğumdan hemen sonra HBIG ile birlikte, 2. doz ikinci ayda ve 3. doz dokuzuncu ayda yapılacaktır.

"Tüm bebeklerin aşılama" stratejisinde, hepatit B aşısı yürümekte olan GBP içinde uygulanacaktır. Hepatit B aşısı birçok değişik doz şemasına uyum sağlayabilmekte, bu da rutin bebek bağışıklama programlarına dahil edilmesini kolaylaştırmaktadır (Hadler 1989). Bu, uygulama masraflarının mümkün olan en aza çekilebilmesini sağlar. Binden fazla çocukla yapılan çalışmalarda, difteri-tetanoz-

Tablo 3: Tüm Bebeklerin Aşılması ve Tarama-Aşılama Seçeneklerinin Maliyet, Etkinlik ve Fayda Göstergeleri

Sonuçlar	Aşı Programı Yok	Tarama ve Aşılama	Tüm Bebeklerin Aşılması
<b>Programın etkinliği</b>			
Bağışıklanan çocuk sayısı		74,556	1,083,000
Önlenen infeksiyon sayısı		47,346	616,490
Önlenen taşıyıcılık sayısı		14,341	70,150
Önlenen ölüm sayısı		4,572	18,603
<b>Programın maliyeti</b>			
Programa ayrılması gereken fon, \$	0	42,619,000	6,700,000
Kohort boyunca tedavi harcamaları, \$	171,490,000	144,036,650	47,674,200
Toplam maliyet, \$	171,490,000	186,655,650	54,374,200
Programın net faydası (kar)*		-15,165,650	117,115,800
<b>Programın maliyet-etkinliği</b>			
Bağışıklanan çocuk başına maliyet, \$		572	6
Maliyet /önlenen HBV infeksiyonu, \$		900	11
Maliyet /önlenen taşıyıcı, \$		2,972	96
Maliyet /önlenen ölüm, \$		9,322	360
<b>Fayda/maliyet oranı **</b>		0.6	18.5

\* Programın net faydası = müdahale yapmama durumunda oluşan hastalık maliyeti -programa rağmen oluşan maliyet

\*\* Fayda / maliyet oranı (çıkıtı / girdi) = programın net faydası / programın maliyeti

boğmaca (DTP), DTP-inaktive polio, Haemophilus influenzae tip b (Hib), kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR), sarı humma ve oral polio aşılarıyla eşzamanlı olarak hepatit B aşısı uygulanmış, diğer aşıların hepatit B aşısına yanıtı etkilemediği ve hepatit B aşısının da diğer aşılarla yanıtı etkilemediği gösterilmiştir (Greenberg 1993). Çalışma için şu şema benimsenmiştir: İlk doz doğumda, 2. doz DPT1-Polio1 ile yaşamın ikinci ayında ve 3. doz kızamık aşısıyla birlikte dokuzuncu ayda. Bu durumda üç dozluk hepatit B aşısına devam oranı, kızamık aşısınınkiyle aynı olacaktır (SB 1994).

İster Hepatit B immünglobuliniyle birlikte, ister tek başına uygulansın, hepatit B aşısıyla temas-sonrası profilaksi, HBsAg-pozitif anneden bebeğe doğumda HBV geçişini %95 etkinlikle önleyebilmektedir (Greenberg 1993, Andre 1994).

Temas-öncesi aşılama üç dozdan sonra bebeklerin %95-100'ünde, iki dozdan sonra %80-95'inde, tek dozla ise %20-50'sinde koruyucu düzeyde antikor oluşmasını sağlamaktadır (Kane 1993, Kane 1995a). Ancak aşı lehine taraf tutma riskini enazlamak için bu çalışmada yalnız üç doz aşılama çocukların %95 bağışık olacağı kabul edilmiş, bir veya iki doz aşılama bebekler hiç aşılammış gibi sayılmıştır.

Binlerce kişinin aşılama 12-13 yıl süreyle izlenmiş olduğu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, henüz kitlesel HB bağışıklama programları için belli bir tarihte pekiştirme (booster) dozu önerilmemektedir (Hall 1993a, Kane 1996, CDC 1991). Bu yüzden pekiştirme dozu modele dahil

edilmemiştir.

#### Aşılama programlarının maliyeti

Çalışma sonuçlarının enflasyona karşı güncel tutulabilmesi ve başka çalışmalarla karşılaştırılabilmesi açısından birim olarak dolar kullanılmıştır.

#### Rutin bebek aşılması

Senaryoda Hepatit B aşısı yürümekte olan rutin bağışıklama programı dahilinde uygulanacağından, yalnız bu programa eklenen masraflar alınmıştır. Eldeki altyapı ve personel kapasitesi hepatit B aşısının varolan programa eklenmesine yetecek boyuttadır; bu yüzden altyapı, soğuk zincir, depolama ve personel maliyeti sıfırdır.

Aşı fiyatı olarak doz başına 1 dolar alınmıştır: Ulusal Hepatit B Aşı Programına başlamış gelişmekte olan ülkeler adına büyük miktarlarda alım için UNICEF ve DSÖ aşı üreticisi firmalarla pazarlık masasına oturarak aşı fiyatını 50-85 sente kadar indirebilmektedir (Andre 1994, Kane 1995b). Bu nedenle Türkiye Sağlık Bakanlığının da bu yöntemle aşının dozunu 1 dolara alabileceği varsayılmıştır.

Aşı zayi oranının %20'den fazla olmaması beklenmektedir, çünkü multi-doz flakon açıldıktan sonra, kalan aşının stabilitesi bozulmamakta, son kullanma tarihine kadar uygun koşullarda saklanıp kullanılabilir (Hall 1992).

Sosyal pazarlama (programın tanıtımı ve benimsetil-

mesine yönelik çalışmalar) için 500 000, personel eğitimi için 200 000 ve kırtasiye gideri olarak 60 000 dolar harcanağı varsayılmıştır.

Hepatit B aşısına bağlı olarak yan etki görülme olasılığı pek azdır, genelde sağlık kurumuna başvurmayı gerektirmeyecek kadar hafif seyretmektedir (VSC 1994, Greenberg 1993). Bu yüzden yan etkilerin tedavisine bağlı maliyet oluşmayacağı varsayılmıştır.

#### Tarama ve aşılama stratejisi

Tarama testi bedeli kamu hastaneleri fiyat listesinden alınmıştır (İÜTF 1996), 8 dolarlık fiyatın test kiti, doğrulama testleri, tüpler, şırınga, depolama ve personel zamanı maliyetini kapsadığı varsayılmıştır. HBsAg pozitif olduğu saptanan gebe, doktor muayenesi ve ileri laboratuvar tetkikleri için sağlık kurumuna davet edilecektir. Yakınların taranması hesaba katılmamıştır.

Sosyal pazarlama ve kırtasiye giderleri bu strateji için de geçerlidir, ancak "tüm bebeklerin aşılınması" stratejisinden farklı olarak, antenatal HBsAg tarama programı için sahada programı yürütecek personelin (kan alma, serumu ayırma, kanı saklama, laboratuvara ulaştırma ve danışmanlık gibi) yeni beceriler kazanması gerektiğinden, personel eğitimine 400 000 dolar ayrılmıştır.

Sonuç olarak, rutin bebek aşıları içinde hepatit B aşısı uygulaması için devlet bütçesinden yılda 6,7 milyon dolar, antenatal tarama ve aşılama programı için ise 42 milyon dolar ayrılması gerekmektedir.

#### İnfeksiyonun maliyeti

Akut semptomatik hepatit, fulminan hepatit, taşıyıcı izlemi, siroz ve karaciğer kanserinin ortalama maliyetini bulmak için, yapılması gereken minimumu içeren tanı ve tedavi protokollerinin belirlenmesi gerekmiş, bunun için önce hasta dosyaları incelenmiş ve VHS Derneği bünyesinde uzmanlarla yapılan görüşmeler doğrultusunda herbir antite için yaklaşım protokolü belirlenmiş ve tüm hastaların bu protokol çerçevesinde ele alınacağı varsayımıyla, maliyetler hesaplanmıştır. Tanı ve tedavi maliyetlerinin hesaplanmasında kamu hastaneleri hizmet fiyatları kullanılmıştır. Daha yüksek olan özel sektör fiyatları kullanılmamıştır (Her vakanın ortalama sağlık bakım maliyeti hakkında ayrıntılı bilgi yazarlardan istenebilir).

Yalnız doğrudan tıbbi bakım masrafları hesaba katılmıştır. Hastalıktan dolayı iş yapamamaktan doğan gelir kaybı, sağlık kurumunda harcanan zaman, acı, sıkıntı ve erken ölüm gibi somut olarak ölçülmesi kolay olmayan (intangible) maliyetler alınmamıştır.

Subklinik (asemptomatik) enfeksiyonda sağlık kurumuna başvuru olmayacağından maliyet sıfırdır. Sempto-

matik hepatit vakalarının dörtte biri ortalama 7 gün hastaneye yatırılmakta, kalan %75'i biri tanı, biri kontrol için olmak üzere en az iki kez poliklinikten izlenmektedir.

Fulminan hepatit olguları yoğun bakım ünitesinde yatırılmakta, olguların çoğu ortalama 7 gün içinde kaybedilmektedir. Sağ kalanlar (%15) ise en az 15 gün hastanede bakılmaktadır.

"Sağlıklı" taşıyıcıların ancak %30'unun kan bağıışı veya başka bir nedenle sağlık kurumuna başvuru sırasında tesadüfen yakalanacağı öngörülmüştür. Bu kişiler en az yılda bir kez prognoz kontrolü için muayeneye davet edilir. Ancak şikayeti olmayan bir insanın Türkiye'de hastaneye gelmeye ikna edilmesi zor olduğundan, bir taşıyıcının yaşam boyu en fazla 20 kez izlenebileceği varsayılmıştır.

Siroz olgularının %86'sı terminal dönemdeyken ilk kez sağlık kurumuna başvurmakta ve olguların %95'i 5 yıl içinde kaybedilmektedir (Değertekin 1985). Siroz hastası için tanı konduktan sonra 5 yıl süreyle maliyet söz konusudur.

Kronik hastalığın ilk evresinde daha siroza dönüşmeden hastaların %10'una bir interferon kürü denendiği varsayılmıştır. Siroz olgularının yarısında özofagus varisi, koagulopati, asit veya ensefalopati gibi komplikasyonlar ortaya çıkacağı varsayılmıştır. Siroz vakalarının %2'sine karaciğer transplantasyonu, karaciğer kanseri vakalarının yarısına bir kemoterapi kürü veya cerrahi operasyon denendiği varsayılmıştır.

İnfeksiyonun başlangıcından ortalama 35 yıl sonra kronik karaciğer hastalığı belirtileri ortaya çıkmaktadır (Hall 1993b). Bebekken infekte olan kişiler 40 yaş civarında, daha ileri yaşta virüsü alan kişiler ise 50 yaş civarında ölmektedir (Margolis 1993).

Programın faydası programın uygulanmasından uzun yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Maliyet analizlerinin bir güçlüğü de budur. Ekonomistler yıllar sonra ortaya çıkacak bu faydanın "bugünkü değerinin" bu yıl içinde önlenen bir ölümden daha düşük olduğunu savunur (Drummond 1989). Bu yüzden önlenen HBV sekelleri gibi fayda göstergelerinin bugünün değerine indirgenmesi gerekmiştir. Hedef grubun bebekler olduğu hepatit B aşısı programlarını inceleyen ekonomik analiz çalışmalarında, indirgeme gerçeğin çok önemli bir konudur. Çünkü, hastalığın sekelleri (veya programın faydası) çok ilerde, yıllar sonra yetişkin yaşta ortaya çıkmaktadır.

Hepatit B aşısının ekonomik değerlendirmesinde genelde %3-8 arasında değişen indirgeme oranları kullanılmıştır. Bu çalışmada, Dünya Bankasının gelişmekte olan ülkelerde hastalık yükü ve sağlık programlarının maliyet-etkinliğini değerlendirmekte kullandığı %3 indirgeme oranı benimsenmiştir (Kane 1993). HBV ile ilgili fayda ve maliyetler 55 yıla yayılarak indirgeme uygulanmıştır.

## KARAR AĞACI

Hastalık maliyetinin belirlenmesinde insidans veya prevalansa dayalı modeller kullanılır. İnsidansa dayalı modeller hastalığın başından iyileşme ya da ölüme kadar bütün maliyetleri kapsar. Prevalansa dayalı modeller ise genelde bir yıl olan belli bir zaman dilimi içinde oluşan maliyetleri içerir. Uzun yıllar süren seyri ve sekelleri nedeniyle HBV enfeksiyonunun maliyetinin belirlenmesinde insidansa dayalı model daha uygundur.

Karar ağacı, en solda binde 22.9 olan kaba doğum hızı kullanılarak hesaplanan 1997 yılında doğum yapması beklenen kadın sayısı ile başlamaktadır (S.B. 1994) (Şekil 1). 1.495.370 olan bu sayı hesapların izlenmesini kolaylaştırmak için 1.5 milyon olarak alınmıştır (DİE 1992).

İlk karar düğümünde incelenen üç strateji devreye girmektedir:

1. "Tarama ve aşılama" stratejisinde, amaç perinatal enfeksiyonların önlenmesidir. Karar ağacının bu stratejiyi ilgilendiren dalının ilk iki olasılık noktası olan (i) doğum-öncesi bakım alan (tarama için ulaşılabilen) kadın oranı ve (ii) tarama testinin duyarlılık ve seçicilik oranından sonra, bu stratejiyle aşılanabilecek bebek sayısı ortaya çıkmak-

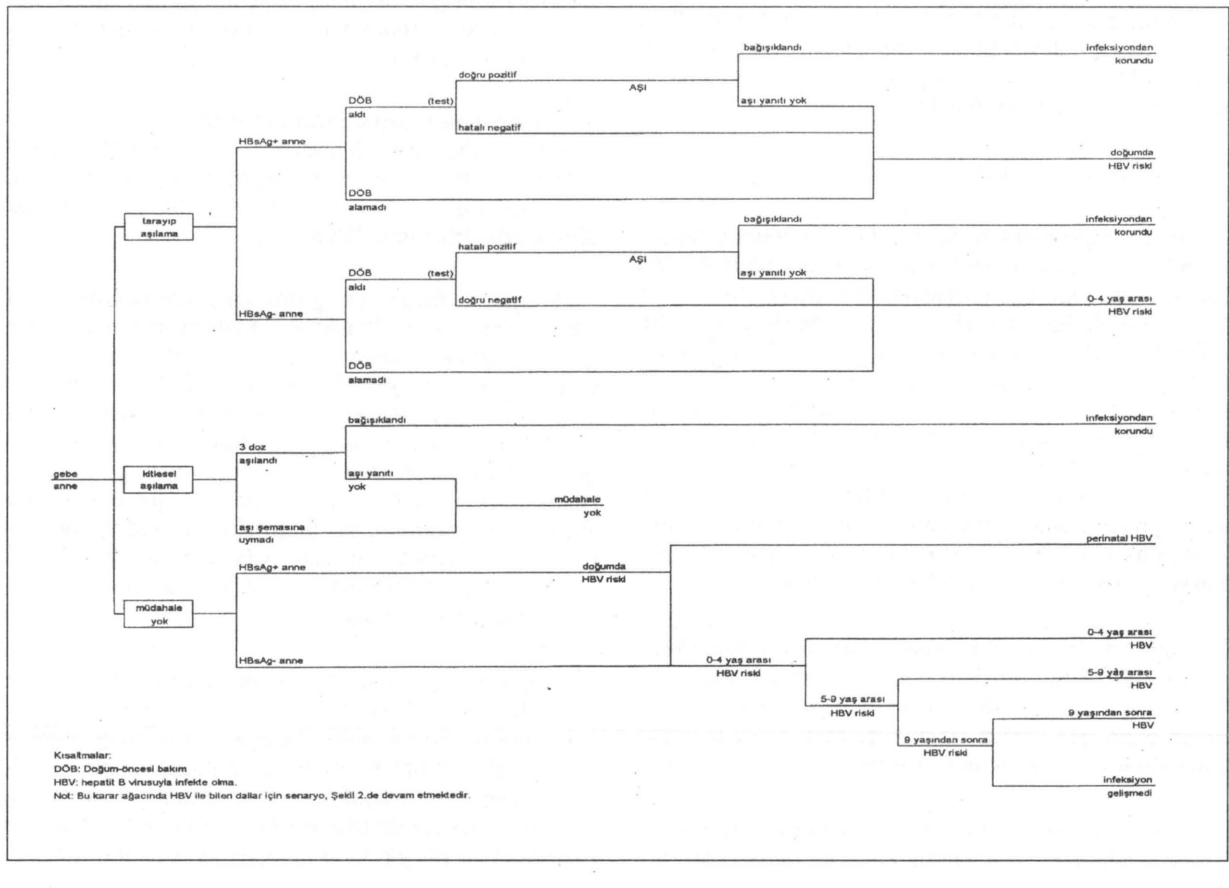
tadır. Saha koşullarında aşı etkinliği ve aşıya devam tam olmayacağından, tam bağışıklanan bebek sayısı, ancak sözü geçen bu parametreler hesaba katılınca ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan, tarama testi sonucu "hatalı negatif" çıkan bebekler ve tam bağışıklanmayan bebekler şansını yitirip, "müdahale yok" stratejisinde kendi yaşa özel dallarında devam edeceklerdir.

2. "Üniversal hepatit B aşısı" stratejisi ise, 3 dozluk aşı programına devamlı başlayıp aşı etkinliği ile devam etmektedir. Bu noktada tam bağışıklanan ve bağışıklanmayan bebek sayısı ortaya çıkmaktadır. Aşı programına devam etmeme ve aşının tam etkin olmaması nedenleriyle tam bağışıklanmayan bebekler "müdahale yok" dalında sayılırlar.

3. "Aşı programı olmaması" (müdahale yok) seçeneğinin ele alındığı son seçenekte, toplumda taşıyıcı anne prevalansı ve taşıyıcı anneden bebeğe HBV geçiş riski gözönüne alınarak, beklenen perinatal HBV enfeksiyonu sayısı hesaplanmıştır. Doğumda taşıyıcı anneden virus almamış bebekler ve annesi taşıyıcı olmayan bebekler HBV riskine açık kalıp, daha sonraki yaş gruplarında ele alınmaya devam etmektedir.

İlk karar ağacının sağında "daha sonraki yaşlarda HBV

Şekil 1: Karar Ağacı: 1997 Yılında Doğacak 1.5 Milyon Bebeği Hepatit B Enfeksiyonundan Korumak İçin Uygulanabilecek İki Strateji ve Müdahale Yapmama Seçeneği, HBV ile İlişkili Hayatboyu Oluşabilecek Sonuçlar



riski" ile biten dallarda, o yaşa kadar virusla karşılaşmamış kişiler bir sonraki yaş grubunda infeksiyon riskine açık olmaya devam etmektedir.

"Hepatit B yok" ile biten dallar, yaşamboyu hepatit B virusuyla karşılaşmayan veya bağışık olan kişileri temsil etmektedir.

İlk karar ağacında "HBV infeksiyonu" ile biten dallar, akut ve kronik hastalıkların ele alındığı ikinci karar ağacında devam etmektedir (Şekil 2). Her yaş grubu için özel risk ve olasılık değerlerinin kullanıldığı bu ağaçla, semptomlu ve semptomsuz akut hepatit, fulminan hepatit, kronik taşıyıcı, siroz, karaciğer kanseri olan ve doğal bağışıklık gelişen kişi sayısı belirlenmektedir. Makale için ayrılan sayfa sınırlarında, karar modeli ve varsayımları daha ayrıntılı olarak anlatabilmek olası değildir, ancak ayrıntılar için yazarlar ile ilişkiye geçilebilir.

## SONUÇLAR

### Program çıktıları (fayda)

### Önlenen hastalık ve ölüm

#### 1. Tarama ve aşılama seçeneği

74 556 bebek 3 doz hepatit B aşısıyla bağışıklandırılacaktır. 1997 yılında doğum yapması beklenen 1.5 milyon kadından, yalnız 900 000 kadına tarama testi hizmeti ulaşabilecek; tarama testiyle bu kadınlardan 61 740 taşıyıcı kadın doğru olarak saptanabilecek; 16 740 kadın taşıyıcı olmadığı halde bebekleri aşılanacak; 1 260 kadın ise

taşıyıcı olduğu halde hatalı negatif sonuçla bebeği aşılanmadan gönderilecektir. Sonuç olarak, 78 480 bebek aşılanacak, ancak aşı etkinliği tam olmadığı için 74 556 bebek bağışıklandırılmış olacaktır.

Bu stratejinin uygulanmasıyla, taşıyıcı anneden perinatal geçiş % 56 oranında önlenebilmektedir. Ancak, 1.5 milyon kişinin hayatında akut klinik infeksiyonların yalnız % 4'ü, taşıyıcılığın % 15'i ve ölümlerin % 18'i önlenebilecektir.

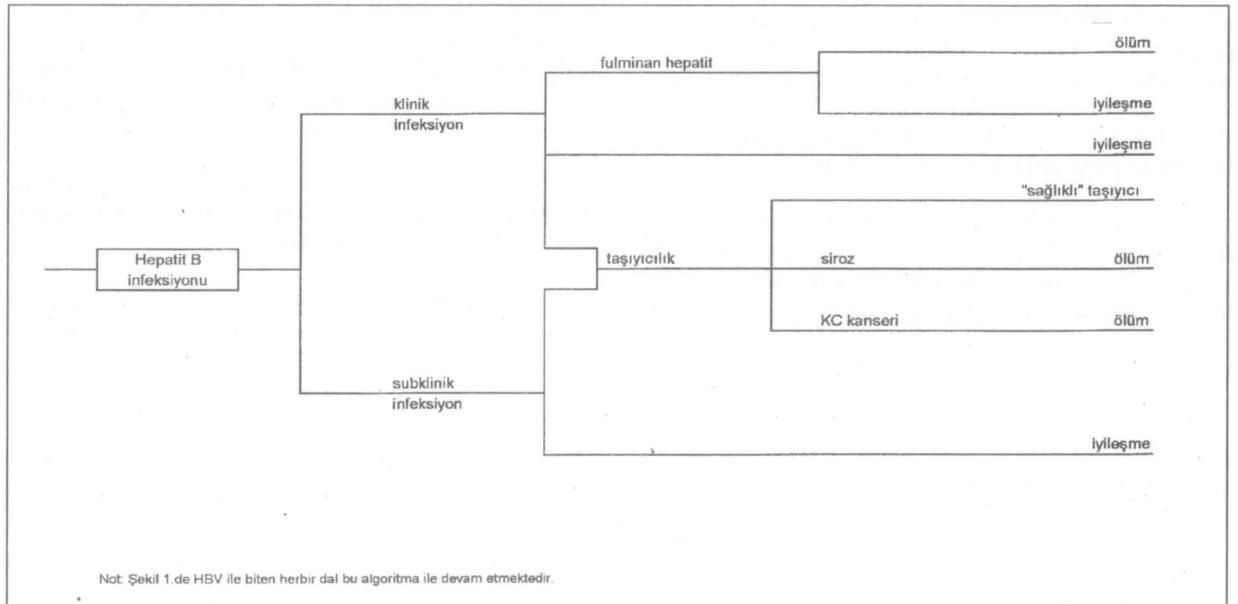
#### 2. Tüm bebeklerin aşılanması seçeneği

Bir kohortta doğan tüm bebeklerin aşılanması, o doğum kohortunda hepatit B virusuna bağlı akut ve kronik infeksiyonların %72'sini önleyebilmek demektir. "Tüm bebeklerin aşılanması" ile, eğer aşılanmazlarsa, 1997 kohortunda ortaya çıkabilecek 70 150 taşıyıcılık ve 18 603 ölüm vakası önlenebilecektir. Yine de, halen büyük bir taşıyıcı kitlesinin var olması, aşıya devamın tam olmaması ve aşı etkinliğinin yüzde yüz olmaması nedenleriyle, programa rağmen bu kohorttan 27 010 kişi taşıyıcı olacak ve 7 163 kişi HBV ile ilgili bir hastalıktan kaybedilecektir.

#### Hepatit B infeksiyonunun maliyeti

Ulusal çapta bir aşı programının olmaması durumunda program maliyeti sıfır gibi görünmektedir. Ancak, 1997 yılında doğan 1.5 milyon insandan 853 864 kişi yaşamının bir döneminde virusla karşılaşacaktır ve bu kişilerden 105 639 kişide akut semptomlu hepatit, 97 160 kişide kronik infeksiyon oluşacak, 25 776 kişi hepatit B virusunun neden olduğu fulminan hepatit, siroz veya karaciğer kanseri sonucu kaybedilecektir.

Şekil 2: Karar Ağacı: HBV İnfeksiyonu Sonrası, Akut ve Kronik Sekeller





Herhangi bir aşı programı olmaması durumunda, akut hepatitin tanı ve tedavisine 18 672 000 dolar, taşıyıcılığın izlenmesi için 94 416 000 dolar, siroz ve karaciğer kanseri için 58 401 000 dolar yalnız tıbbi bakım masrafı olarak harcanacaktır (sigorta veya aile bütçesinden ödeme).

Türkiye’de bir yıllık doğum kohortunun ortalama yaşam süresi boyunca hepatit B enfeksiyonunun (yalnız tıbbi bakım) maliyeti indirgemeden 355 milyon dolar, indigeme işlemi yapıldığında ise 172 milyon dolardır.

#### Maliyet-etkinlik analizi

“Üniversal aşılama” stratejisiyle 616 490 enfeksiyon, “tarama ve aşılama” stratejisiyle 47 346 enfeksiyon önlenmektedir; önlenebilen ölüm sayısı sırasıyla 18 602 ve 4 572’dür.

Bir hepatit B enfeksiyonunu önlemenin maliyeti “üniversal aşılama” programıyla 11 dolar, “tarama ve aşılama” programıyla ise 900 dolardır. Bir ölümün önlenmesinin maliyeti “üniversal aşılama” ile 360 dolar, “tarama ve aşılama” ile 9 322 dolardır.

Üniversal aşı programı, tarama ve aşılama seçeneğine kıyasla, hem faydayı arttırmakta, hem de birim maliyeti düşürmektedir. Tarama ve aşılama programından farklı olarak, her bebeğin aşılansıyla sadece perinatal değil, tüm geçiş yolları önlenildiğinden, üniversal aşılama daha etkili ve daha maliyet-etkin bir program seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

#### Fayda/maliyet analizi

Koruma programının sağladığı net fayda, bu program sonucunda elde edilen toplam faydadan programa rağmen oluşan maliyetin çıkarılmasıyla bulunur. Toplam fayda enfeksiyonun koruma programı yapılmadığı durumda yol açacağı zararlarıdır. Koruma programının maliyeti ise, programa rağmen önlenemeyen enfeksiyonların maliyetine eşittir. Koruma programının sağladığı net fayda, aslında, programın önleyebildiği enfeksiyonların maliyetidir. Programın verimliliği (fayda/maliyet oranı) programın net faydasının program için harcanan kaynağa oranıdır.

1997 yılında “Üniversal aşılama” programına yapılan 6.7 milyar dolarlık yatırımla, 1997-2061 yılları arasında hepatit B insidansının azalması nedeniyle, sağlık hizmetlerinin daha az kullanılmasına bağlı olarak 124 milyar dolarlık bir kaynak tasarrufu sağlanmış olacaktır. Üniversal aşı programının fayda/maliyet oranı 18:1’dir.

“Tarama ve aşılama” stratejisiyle fayda/maliyet oranı birin altındadır (0.6:1). Yani, bu programla elde edilen fayda programa harcanan kaynaktan daha azdır.

#### Duyarlılık analizi

Modelle elde edilen sonuç aşı fiyatı ve sağlık hizmetle-

rinin maliyetine duyarlıdır; buna karşılık belli bir aralıkta taşıyıcı prevalansı ve enfeksiyon riskinden etkilenmemektedir.

Birkaç gösterge birden aynı anda değiştirildiğinde bile, (örneğin HBsAg prevalansı %3’e, aşının koruyuculuğu %90’a indirildiğinde ve aşı programının maliyeti 5 kat artırıldığında) üniversal aşı programı ekonomik cazibesini yitirmemektedir.

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada, yalnız bir yenidoğan kohortunda önlenen ölümler fayda hesabı içine alınmıştır. Bununla birlikte, üniversal aşı stratejisiyle, gelecek kuşaklara hepatit geçişinin azalmasından ötürü ek ölümler de önlenilebilir. “Toplum bağışıklığına” bağlı bu olumlu dışsalılık, ölçümünün zorluğu nedeniyle bu çalışmada hesaba katılmamıştır. Tarama stratejisinde bu etki zaten söz konusu değildir. Bu açıdan, aslında yalnız üniversal aşı stratejisi, gelecekte toplumda hepatit B enfeksiyonunun tamamen kontrol altına alınabilmesi şansı sunmaktadır.

Çalışmada yalnız sağlık hizmetinin kullanımı ile ilgili doğrudan maliyetler alınmıştır; aşı veya tedavi hizmeti almaya gelen ailelerin gelir kaybı ve ulaşım masrafları toplam maliyet içinde hesaba katılmamıştır. Taşıyıcılığın önlenmesiyle kan donörü potansiyelinin artması veya delta hepatitinin önlenmesinin sağlayacağı fayda ile ilişkili maliyetler de çalışma kapsamına alınmamıştır (Çavuşlu 1991).

Maliyet-etkinlik analizinde, toplumun sağlığın bir an önce iyileşmesi tercihi ve masrafların mümkün olduğunca ertelenmesi tercihi yansıtmak üzere gelecekte oluşan maliyetler yöntem gereği indirgenir (Weinstein 1980, Drummond 1989, Shepard 1995). Indigeme işlemi, HBV programlarının maliyet-etkinliğini başka birçok müdahaleye göre çok daha fazla etkiler, çünkü bugün üstlenilecek aşılama maliyeti, 20 yıl sonra enfeksiyonun, 50 yıl sonra kronik karaciğer hastalığı, kanser ölümlerinin önlenmesiyle tasarruf sağlayacaktır. Müdahalenin yapıldığı zamanla, faydanın ortaya çıktığı zaman arasında yıllar vardır. Buna rağmen, yüzde 3 indigeme oranıyla ve duyarlılık analizinde %10’a kadar indigeme sonrasında bile, üniversal HBV bağışıklaması tasarruf sağlayan bir program seçeneği olarak görünmektedir.

Öte yandan, ölüm veya hastalık kişileri ekonomik açıdan aktif oldukları dönemde, ona bağımlı birkaç kişinin olduğu bir dönemde, etkilemektedir. Ebeveynsiz çocukların daha fazla öldüğü iyi bilinmektedir, ebeveyn ölümünü önlemek çocuk ölümlerini de azaltmak demektir. O zaman, rutin HB aşısından elde edilecek faydanın, diğer GBP aşılarından elde edilenden belki potansiyel olarak daha büyük olduğu söylenebilir (Kane 1993, Hall 1993b).

Zamanın başka etkileri de vardır. Öngörülen zaman içinde pek çok şey değişebilir. Sağlık hizmetlerinin maliyeti

artmakta, kronik karaciğer hastalıkları için her geçen gün pahalı yeni tanı-tedavi teknikleri ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık aşının fiyatının düşeceği de kesindir. Bu değişiklikler büyük olasılıkla hepatit B aşısının orta ve uzun vadede cazibesini daha da arttıracaktır.

Hepatit B aşısının fiyatı düşmektedir. Ancak yine de, GBP içinde kullanılan altı aşının toplamından birkaç kat daha pahalıdır. Örneğin, bu aşılarından en pahalı olanı, kızamık aşısının dozunun UNICEF'e maliyeti 15 senttir. Büyük miktarda satın almalar için UNICEF ve Dünya Sağlık Örgütü ülkeler adına ilaç firmalarıyla pazarlık yapıp hepatit B aşısının doz fiyatını 50-85 sente kadar düşürebilmektedir. Bu çalışmada Türkiye Sağlık Bakanlığının da aynı yöntemle aşının dozunu 1 dolara alabileceği varsayılmıştır. Aksi takdirde, hepatit B aşısının Türkiye'de satış fiyatı 10-20 dolar arasında değişmektedir. Karar vericilerin ikna edilememesi nedenlerinden biri de budur: Maliyet hesabı aşının perakende fiyatı üzerinden yapılmamalıdır.

Tüm geçiş yollarının ve yaşa özel hızların kullanıldığı bu modele göre, bu kohortun hayatında meydana gelen Hepatit B infeksiyonlarının sadece %3'ü, taşıyıcılığın %20'si ve ölümlerin %26'sı, perinatal dönemde taşıyıcı anneden bebeğe virus geçişine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu oranlar, Türkiye'nin de içinde ele alındığı orta-yüksek HBV prevalanslı ülkelerde, vertikal geçiş yanında, horizontal geçiş yollarının da HBV hastalık yükünde önemli payı olduğunu göstermektedir. Oysa, gebe kadınların taranıp yalnız taşıyıcı anne bebeklerinin aşılandığı strateji, diğer geçiş yollarını değil, yalnız vertikal perinatal geçişi önlemeye yaramaktadır.

Çeşitli ülkelerde yapılmış ekonomik analiz çalışmaları, ister gelişmiş veya gelişmekte olan ülkeler için, ister düşük veya yüksek prevalanslı ülkeler için olsun, hepatit B aşısının rutin bebek aşıları içinde uygulanmasının en maliyet-etkin sağlık müdahaleleri arasında ele alınabileceğini göstermektedir (Kane 1993, Shepard 1995). Bu müdahalenin tüm bebeklerin şimdilik %80'ine ulaşan, başarılı ve oturmuş bir GBP programı çerçevesinde uygulanabilir olması önemlidir.

Türkiye'de uygulanan ve uygulanması düşünülen diğer sağlık müdahalelerinin maliyet-etkinliğiyle bu programını karşılaştırabilmek için, çalışma sonuçlarının DALY gibi kapsamlı bir birimle sunulması gerekirdi. Ancak, Türkiye'de bu birimlerle "hastalık yükü" ölçümü henüz denenmemiştir, hastalıklara bağlı sakatlık, işgücü kaybı üzerine veri bulmak mümkün olmamıştır.

Bu çalışmaya göre, doğan tüm bebeklerin hepatit B virusuna karşı GBP içinde aşılınması programında, tam bağışıklanan çocuk başına maliyet 6 dolardır. Türkiye'de GBP kapsamında 6 hastalığa karşı tam bağışıklanan çocuk başına maliyet 22 dolardır (Brenzel 1994). GBP programının %96.5'i Devlet/Sağlık Bakanlığı kaynaklarından finanse edilmektedir. Hepatit B aşısının GBP takvimine

dahil edilmesi GBP'ye ayrılan bütçenin %24 arttırılmasını gerektirmektedir. Sorun kaynak olmaması değil, kaynak tahsisini yapanların ikna edilememesidir.

## SONUÇ

DSÖ tüm ülkelere hepatit B aşısının rutin bebek aşıları içine katılmasını önermektedir. Buna rağmen, Sağlık Bakanlığı bu programı öncelikleri arasına alıp gerekli kaynakları sağlayamamakta veya kaynak tahsis kararlarını verenleri ikna edememektedir. Çünkü Sağlık Bakanlığı yeni bir programı tasarlarken, yalnız programın maliyetini gözönüne almakta; program olmadığında, hastalığın tedavi maliyetinin ne boyutta olacağını dikkate almamakta; ve programın gelecekteki etkisini tahmin edememektedir. Programın maliyetinin yanında, gelecekteki faydasının da ayrıntılarıyla ortaya konması ve programın girdi ve çıktıların karşılaştırılması daha gerçekçi ve yararlı kararların alınması için bir önkoşuldur.

Bu çalışma her ne kadar hepatit B aşısı ile ilgili görünüyorsa da, asıl amacı sağlık sektöründe Türkiye'de de nesnel kriterlere dayanarak karar alınabileceği ve bu amaçla ekonomi yöntemlerinden yararlanılabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, bu ekonomik analiz çalışması, Sağlık Bakanlığının şu an geçerli hepatit B politikası olan riskli grupların ve gebe kadınların taranmasına göre, tüm bebeklerin aşılınmasının daha az maliyetle daha çok yaşam kurtarılabileceğini kanıtlamakta ve HBV'ye karşı bir rutin aşılama programı oluşturulmasının sadece tıbbi yönden değil, ekonomik olarak da doğru bir karar olacağını göstermektedir.

## TEŞEKKÜR

Hepatit B infeksiyonunun Türkiye'deki örüntüsünü ortaya koymamızda, verilerin biraraya getirilmesi, bilimsel tahminlerin geliştirilmesi, sonuçların tartışılması aşamalarında yardımcıları için Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesine, ve ayrıca, çalışmayı gözden geçirip önerilerini aktardıkları için Prof. Dr. Şadi Yenen ve Doç. Dr. Selma Erbaydar'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

Alter, M.J. (1993). Community acquired viral hepatitis B and C in US. Gut, Supplement: S17-S19.

Andre, F.E., Zuckermann, A.J. (1994). Protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. Journal of Medical Virology, 44, 144-54.

Badur, S. (1994). Türkiye'de viral hepatitlerin durumu. Viral Hepatit '94 kitabında, Kılıçturgay K. (Ed.). İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 15-39.

Batur, Y. (1994). Fulminan viral hepatitlerde patogenezi

ve tedavi prensipleri. Viral Hepatit '94 kitabında, Kılıçturgay K. (Ed.). İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 287-302.

**Beasley, R.P., Hwang, L.Y. (1984).** Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Vyas, S.C., et al. (Eds). Viral hepatitis and liver disease, New York, Grune & Stratton, pp. 209-224.

**Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C., Chien, C.S. (1981).** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*, 2: 1129-1133.

**Bloom, B.S., Hillman, A.L., Fendrick, A.M., Schwartz, J.S. (1993).** A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*, 118: 298-306.

**Brenzel, L., Claquin, P. (1994).** Immunisation programs and their costs. *Social Science and Medicine*, 39: 4; 527-536.

**Centers for Disease Control (1991).** Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(no RR-13): 1-25.

**Çavuşlu, S., Keskin, K., Koşan, E., Yenen, Ş.O. (1991).** Ülkemizde delta hepatit sıklığı ve önemi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 21:129.

**Değertekin, H., Uzunalımoğlu, Ö., Göral, V. (1985).** Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer sirozunun özellikleri (800 vakanın analizi) 1. Epidemiyolojik özellikler. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 48: 594-603.

**Devlet İstatistik Enstitüsü (1992).** Türkiye İstatistik Yıllığı 1990. Ankara.

**Drummond, M.F., Stoddan, G.L., Torrance, G.W. (1989).** *Methods for the economic evaluation of health care programs*, Oxford, Oxford University Press.

**Greenberg, D.P. (1993).** Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 12: 438-445.

**Hadler, S.C., Demonzon M.A., Lugo D.R., Perez M. (1989).** Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine*; 7: 106-110.

**Hall, A.J. (1993a).** Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *British Medical Journal*, 307: 276-277.

**Hall, A.J., Robertson, R.L., Crivelli, P.E., Lowe, Y., et al. (1993b).** Cost-effectiveness of hepatitis B vaccine in the Gambia. *Transactions of Royal Society in Tropical Medicine Hygiene*, 87: 333-336.

**Hall, C.B., Halsey, N.A. (1992).** Control of hepatitis B: To be or not to be? *Pediatrics*, 29: 274-277.

**Hodgson, T.A. (1988).** Annual costs of illness versus lifetime costs of illness and implications of structural change. *Drug Information Journal*, 22: 323-341.

**İÜTF (1996).** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Fiyat Tarifesi.

**Kane, M.A. (1995a).** Reduced doses of hepatitis B vaccines: Is it a good idea? *Bulletin of World Health Organisation*, 73 (4): 529-530.

**Kane, M.A. (1995b).** Global program for control of hepatitis B infection, *Vaccine*, supplement 1, S47-S49.

**Kane, M.A. (1996).** Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet*, vol 348, Sept 14: 696

**Kane, M.A., Clements, J., Hu, D. (1993).** Hepatitis B. In: Jamison, D.T., Mosley, W.H., Measham, A.R., Bobadilla, J.L. (Eds.). *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Washington. Oxford University Press. pp. 321-332.

**Margolis, H.S. (1993).** Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: hepatitis B and beyond. *Journal of Infectious Diseases*, 168: 9-14.

**Margolis, H.S., Alter, M.J., Hadler, S.C. (1991).** Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Seminars in Liver Disease*, 11: 84-92.

**Margolis, H.S., Coleman, P.J., Brown, R.E., et al. (1995).** Prevention of Hepatitis B transmission by immunisation : an economic analysis of current recommendations, *Journal of the American Medical Association*, 274; 15: 1201-1208.

**McMahon, B.J., Albens, S.R., Wainwright, R.B., Bulkow, L., Lanier, A.P. (1990).** Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Archives of Internal Medicine*, 150: 1051-1054.

**McMahon, B.J., Alward, W.L.M., Hall, D.B., et al. (1985).** Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of Infectious Diseases*, 151: 599-603.

**McMahon, B.J., Helminiak, C., Wainwright, R.B., Bulkow, L., Trimble, B.A., et al. (1992).** Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *American Journal of Medicine*, 92: 254-256.

**Mıstık, R., Baran, B. (1993).** HBsAg (+) annelerden doğan bebeklere HBV geçiş sıklığı, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 27: 143.

**Ökten, A. (1994).** B tipi viral hepatit: klinik gidişi ve tedavi. *Viral Hepatit '94 kitabında*. Kılıçturgay K. (Ed.). İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 107-114.

Poorawan, Y., Sanpavat, S., Pongpunglert, W., Chumdermpadetsuk, S., et al. (1992). Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 11: 816-821.

Sağlık Bakanlığı, H.Ü. Nüfus Etütleri Enstitüsü, Macro Int. Inc. (1994). *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993*, Ankara.

Shepard, D.S., Walsh, J.A., Kleinau, E., Stansfield, S., et al. (1995). Setting priorities for the Children's Vaccine Initiative: a cost effectiveness approach. *Vaccine*, 13; 8: 707-714.

Toukan, A. and the Middle East Regional Study Group (1990). Strategy for the control of Hepatitis B virus infection in the Middle East and North Africa, *Vaccine*, 8: supplement 1, S117-S121.

Vaccine Safety Committee, Institute of Medicine (1994). Hepatitis B vaccines. In Stratton, K.R., Howe, C.J., Johnstone, R.B. (Eds.), *Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality*. Washington DC. National Academy Press. pp. 211-35.

Weinstein, M.C., Fineberg, H.V., Elstein, A.S., et al. (Eds.) (1980). *Clinical decision analysis*. Philadelphia, WB Saunders Co.