



## Araştırma

# Hepatit B Virus İnfeksiyonu İle Savaşmada Ülke Kaynaklarının Ekonomik Kullanımı<sup>#</sup>

Selma TOSUN<sup>1</sup>, Mehmet Semih AYHAN<sup>2</sup>, Bingül İSBİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı,

<sup>3</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Kalite Temsilcisi, MANİSA

### ÖZET

*Bu çalışmada kronik viral hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu olan olguların gerek izlemleri gerekse tedavileri için harcanan maliyetlerin hesaplanması ve ülke çapında aşılmasını önerdiğimiz adolesan ve genç erişkinlerin aşı maliyetleri ile karşılaştırılması; önerdiğimiz aşılama planı ile uzun vadede elde edilecek ekonomik kazanımlara dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B aşısı, Hepatit B taşıyıcısı, maliyet.

### SUMMARY

*The aim of this study is to calculate the cost of follow-up as well as the cost of treatment in patients with HBV infection, and to compare total costs of vaccination among adolescent and young adults who are recommended to be vaccinated countrywide and to emphasize long-term economic gain from our vaccination program.*

**Key Words:** Hepatitis B vaccine, Hepatitis B carrier, cost.

<sup>#</sup>Bu çalışma 2-5 Eylül 2006 tarihleri arasında Antalya'da yapılan VIII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi'nde poster olarak sunulmuş, ayrıca çalışmanın bir örneği Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne de iletilmiştir.

### GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu her yaş grubunda görülebilmekte, çoğunlukla klinik olarak belirgin bulgu vermeksizin geçirilmekte ve bazı kişilerde taşıyıcılık oluşmasına yol açabilmektedir. Taşıyıcıların bir kısmı asemptomatik kalmakta ve uzun yıllar bu konuyla ilgili herhangi bir sorun olmaksızın yaşantılarını sürdürebilmektedirler. Ancak taşıyıcıların bir kısmında uzun vadede kronik karaciğer hastalığı, siroz, primer karaciğer karsinomu gibi komplikasyonlar

gelişebildiği için HBV taşıyıcılarının yakınmaları olmasa bile belli aralıklarla tetkiklerinin yapılması ve olası karaciğer hasarının erken dönemde saptanması oldukça önemlidir (1-4).

### Kronik HBV tanımı ve izlemde yapılması önerilen tetkikler

Kronik HBV taşıyıcısı tanımı, kişide HBsAg'nin pozitif olması ve bu pozitifliğin 6 aydan fazla sürmesi şeklinde yapılmaktadır. Akut enfeksiyonu

ayırt etmek için başlangıçta anti-HBc IgM bakılmalı, ayrıca HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyleri test edilmelidir. Karaciğer hastalığının şiddetini belirleyebilmek için karaciğer enzim tetkikleri (ALT, AST, GGT) yapılmalıdır. Karaciğer enzimlerinin yüksekliği, HBeAg ve HBV DNA'nın pozitifliği aktif replikasyonun göstergesidir ve karaciğer biyopsisi yapılarak oluşan karaciğer hasarının histolojik boyutunun değerlendirilmesini gerektirir (2, 4, 5).

Kronik HBV taşıyıcılarının hepatit A virusu ile karşılaşma durumlarının saptanması ve seronegatif olguların aşılınması ihmal edilmemelidir. Bunun yanı sıra bu kişilerin koinfeksiyon yönünden HCV, delta hepatit ve HIV tetkiklerinin de yapılması önerilmektedir (2, 5).

Olgular ALT, HBeAg ve HBV DNA düzeylerine göre 3, 6 veya 12 ay aralıklarla izlenmeli, bu izlem sırasında HBV serolojisi ve karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması; batın USG ve serum AFP düzeyleri ise 6 ayda veya yılda bir kez bakılmalıdır (4, 5).

### **Kronik HBV olgularının izlem maliyetleri**

#### **İlk kez HBsAg pozitifliği saptanan bir hastaya yapılması gereken ve yılda bir kez tekrarlanması önerilen tetkikler**

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin izleminde yapılması gereken tetkiklerin maliyeti 2007 yılı Bütçe Uygulama Talimatında belirtilen fiyatlara göre hesaplanmış; tedavide kullanılan ilaçların ise Eylül 2007 tarihindeki piyasa fiyatı üzerinden hesaplamalar yapılmıştır.

Buna göre ilk kez HBsAg pozitifliği saptanan bir hastaya yapılması önerilen tetkikler ve bu tetkiklerin 2007 yılı Bütçe Uygulama Talimatında yer alan ücretleri; Poliklinik ücreti: 15.50 YTL, HBsAg: 7.50 YTL, Anti-HBc total: 8 YTL, Anti-HBc IgM: 8 YTL, HBeAg: 7.50 YTL, Anti-HBe: 8 YTL, Anti-HBs: 8 YTL, ALT: 1.10 YTL, AST: 1 YTL, GGT: 1.10 YTL, Batın USG: 23.80 YTL, AFP: 6.50 YTL, Total protein: 1.10 YTL, Albumin: 1 YTL, HBV DNA: 101.70 YTL şeklinde olup, toplam maliyet 199.80 YTL'dir.

#### **Asemptomatik taşıyıcılara 3-6 ayda veya yılda bir kez yapılması gereken tetkikler**

Bu tetkiklerin 2007 yılı Bütçe Uygulama Talimatında yer alan ücretleri; Poliklinik ücreti: 15.50 YTL, HBsAg: 7.50 YTL, HBeAg: 7.50 YTL,

Anti-HBe: 8 YTL, ALT: 1.10 YTL, AST: 1 YTL, GGT: 1.1 YTL, Batın USG: 23.80 YTL, AFP: 6.50 YTL şeklinde olup, toplam maliyet 72 YTL'dir.

Anti-HAV, anti-HCV ve HIV tetkiklerinin yapılması gerektiğinde her biri için maliyete 8 YTL eklenmesi gerekmektedir.

Karaciğer biyopsisi yapılması gerektiğinde ise eklenecek maliyet; Hemogram: 3 YTL, Koagülasyon profili: 17.40 YTL, Hastanede 1 gece yatış ücreti (genel odada): 13 YTL, Lokal anestezi ücreti: 8.90 YTL, İnce iğne biyopsi ücreti: 37.30 YTL, Patolojik değerlendirme ücreti: 72 YTL olmak üzere, toplam 148 YTL'dir.

### **Kronik HBV olgularının tedavi maliyetleri**

Günümüzde HBV tedavisinde onaylanmış çeşitli ilaçlar vardır ve halen ülkemizde bulunan ruhsatlı ilaçlar klasik interferon, pegile interferon, lamivudine, adefovir dipivoksil ve entecavirdir. Tedavi gereken kişilere hangi ilacın kullanılacağı ulusal ve uluslararası rehberlere ve kişisel özelliklere uygun olarak belirlenmektedir.

Bu tedavilerden pegile interferonlar (Pegile interferon alfa 2, Pegile interferon alfa 2 b) HBeAg pozitif olgularda 24-48 hafta; HBeAg negatif olgularda 48 hafta kullanılmaktadır. Lamivudin, adefovir dipivoksil, entecavir gibi oral antiviraller ise en az bir yıl süreyle kullanılmaktadır. Antiviral kullanımı ile HBeAg pozitif olgularda serokonversiyon oluşması halinde ilaç kesilebilmekle birlikte anti-HBe pozitif olgularda bu ilaçların kullanım süresi için kesin bir yorum yapılamamaktadır (5-8). Yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavisinin tek ilaçla yapılan tedaviye üstünlüğü gösterilememiş olmakla birlikte bazen kombine tedavi de kullanılabilir (9). Ayrıca yeni nükleoz(t)id analogları ile ilgili çalışmalar da sürmektedir (10).

Kronik HBV tedavisinde kullanılmakta olan bu ilaçların 2007 yılı Temmuz ayı birim fiyatları ile 6 aylık ve 1 yıllık tedavi maliyetleri; Adefovir dipivoksil (Hepsera) 30 tbl.'lik bir kutu: 884.66 YTL, Entecavir (Baraclude) 0.5 mg'lık veya 1 mg'lık 1 kutu: 832 YTL, Lamivudin (Zeffix) 28 tbl'lik 1 kutu: 130.45 YTL, Pegile interferon alfa 2 a (Pegasys) 180 mcg 1 flakon: 335.03 YTL, Pegile interferon alfa 2 b (Pegintron) 100 mcg 4 flakon (1 aylık doz): 1.387.55 YTL şeklindedir. Bu ilaçlarla bir aylık, 6 aylık ve 1 yıllık tedavi maliyetleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kronik HBV tedavisinde kullanılan ilaçların 1, 6 ve 12 aylık maliyetleri (alfabetik olarak).

	1 aylık tedavi maliyeti (YTL)	6 aylık tedavi maliyeti (YTL)	12 aylık tedavi maliyeti (YTL)
Adefovir (Hepsera)	884	5 304	10 608
Entecavir (Baraclude)	832	4 992	9 984
Lamivudin (Zeffix)	130	780	1 560
Pegile interferon alfa 2 a (Pegasys)	1 340	8 040	16 080
Pegile interferon alfa 2 b (Pegintron)	1 387	8 322	16 644
Ortalama maliyet	<b>914</b>	<b>5487</b>	<b>10975</b>

Görüldüğü gibi tedavi gereken olguların bir yıllık tedavi maliyetleri oldukça yüksektir. Bunların üzerine sürekli izlem maliyetleri, tedavi sırasında direnç gelişen olgularda direnç tayini maliyeti eklenmekte; kişilerin bu işlemlerle uğraşması sırasında oluşan iş gücü kaybı ve yaşam kalitelerinin azalması konunun önemini arttırmaktadır. Tüm bu veriler kişilerin virüsle karşılaşmadan önce aşı ile korunmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Hepatit B aşılarının piyasa fiyatları yüksek olmakla birlikte Sağlık Bakanlığı tarafından açılan

ihalelerde fazla miktarda aşı, çoklu doz içeren flakon şeklinde alındığı için maliyet çok düşmektedir. Sağlık Bakanlığının 2005 yılı ihalesiyle temin edilen bir doz hepatit B aşısının maliyeti 10 mcg'lık çocuk dozu için 0.40 YTL, 20 mcg'lık erişkin dozu için de 0.80 YTL'dir (11). Buna göre üç doz aşı maliyeti çocuklar için 1.2 YTL, erişkinler için ise 2.4 YTL olmaktadır. Bu yönüyle değerlendirildiğinde tek bir kronik HBV'li hastanın 6 aylık veya 1 yıllık tedavi için harcanan maliyet ile kaç çocuk veya kaç erişkinin aşılanabileceği Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kronik HBV tedavi kullanılan ilaçların maliyeti ile üç doz aşı uygulanabilecek çocuk ve erişkinlerin sayısı.

İlaç adı	Tedavi süresi	Maliyet (YTL)	Aynı maliyet ile üç doz aşı uygulanabilecek kişi sayısı	
			Çocuk	Erişkin
Adefovir (Hepsera)	6 ay	5 304	4 420	2 210
Adefovir (Hepsera)	<b>12 ay</b>	<b>10 608</b>	<b>8 840</b>	<b>4 420</b>
Entecavir (Baraclude)	6 ay	4 992	4 160	2 080
Entecavir (Baraclude)	<b>12 ay</b>	<b>9 984</b>	<b>8 320</b>	<b>4 160</b>
Lamivudin (Zeffix)	6 ay	780	650	325
Lamivudin (Zeffix)	<b>12 ay</b>	<b>1 560</b>	<b>1 300</b>	<b>650</b>
Pegile interferon alfa 2 a (Pegasys)	6 ay	8 040	6 700	3 350
Pegile interferon alfa 2 a (Pegasys)	<b>12 ay</b>	<b>16 080</b>	<b>13 400</b>	<b>6 700</b>
Pegile interferon alfa 2 b (Pegintron)	6 ay	8 322	6 935	3 468
Pegile interferon alfa 2 b (Pegintron)	<b>12 ay</b>	<b>16 644</b>	<b>13 870</b>	<b>6 935</b>

## TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu gerek akut enfeksiyon sırasında oluşabilen sorunlar, gerekse uzun vadede yol açabildiği komplikasyonlar nedeniyle halen önemini korumaktadır (1-3).

Kronikleşen olguların uzun yıllar boyunca izlenmesi kişiler için manevi ve maddi açıdan yıpratıcı olmakta; gerek tanıda kullanılan testler, gerekse tedavide kullanılan ilaçlar açısından yurt dışına bağımlı bir ülke olmamız itibarı ile ekonomik açıdan da büyük önem arz etmektedir.

Günümüzde kronik HBV tedavisi için kullanılan ilaçlar esas olarak virüsü baskılamakta; ülkemizde tedaviye dirençli olan genotip d'nin çok yaygın olması nedeniyle özellikle yapılan interferon tedavilerine yanıt düşük, nüksler de sık olmaktadır. Karaciğer nakli gerektiren olguların yüksek maliyeti de düşünüldüğünde esas olarak HBV'den korunmaya önem verilmesinin gerekliliği açıkça görülmektedir (1, 3, 4).

HBV aşılması halen dünyada çok sayıda ülkede universal yenidoğan aşılması ve risk grubu aşılması olarak başarıyla devam etmektedir. Ülkemizde de bu uygulamaya 1998 yılında başlanmıştır ve son iki yıldır ilköğretim öğrencilerinin de aşılması şeklinde genişletilmiştir (12).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından HBV aşı önerileri, universal aşılamaı takiben önce 11-12 yaş arası adolesanları da kapsayacak şekilde genişletilmiş, daha sonra önceden hiç aşılanmamış olan 19 yaş altındaki tüm kişilerin aşılması eklenmiştir (13, 14).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de akut HBV vakalarının en sık görüldüğü yaş grubu genç erişkin ve erişkin yaş grubu olup Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılında bildirim yapılan akut HBV olguları incelendiğinde vakaların 15-19 yaş grubunda belirgin olarak arttığı, 20-29 yaş grubu ve 30-44 yaş gruplarında da en yüksek düzeylere ulaştığı görülmektedir (15).

Bu nedenle HBV ile savaşımında kısa sürede başarıya ulaşabilmek için ülkemiz koşullarına uygun çözüm önerilerimiz şunlardır:

- 1) Bu öğretim yılında (2007-2008) ilköğretimdeki henüz aşılanmamış olan 1996, 1997 doğumlu çocuklar ve buna ek olarak universal aşılama Ağustos 1998'de başladığı için 1998 yılının ilk 7 ayında doğmuş olan çocukların tümü aşılanmalı, ayrıca lise 3. ve 4. sınıftaki öğrenciler de bu kapsama alınmalıdır.
- 2) Genç erişkin nüfusun HBV'den korunması için evlilik öncesi tetkik amacıyla başvuran çiftlerin tümüne mümkünse test yapılmalı ve seronegatif olan herkes aşı programına alınmalıdır.
- 3) Bu uygulamaya kolaylıkla ulaşılabilecek genç yaş grubu kitle olarak erler de dahil edilmeli ve HBV aşılmasına alınmalıdır.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun yaptığı 2006 yılı nüfus projeksiyonuna göre toplam nüfusumuz 72 065 000'dir (16). Aşılanmasını önerdiğimiz yaş gruplarındaki adolesan ve erişkinlerin sayıları, gereken aşı sayısı ve maliyetleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Ülke çapında aşılmasını önerdiğimiz adolesan ve erişkinlerin sayıları, gereken aşı sayısı ve maliyetleri\*.

Yaşlar/Yaş grupları	Aşılanması gereken kişi sayısı	Üç kez aşılama için gerekli aşı sayısı	Üç doz aşı uygulanması için gereken maliyet (YTL)
15-19 yaş grubu	6 295 000	6 295 000 x 3= <b>18 885 000 doz</b>	18 885 000 x 0.8=15 108 000
25-29 yaş grubu	12 912 000	12 912 000 x 3= <b>38 736 000 doz</b>	38 736 000 x 0.8=30 988 800
Toplam	19 207 000	57 621 000	<b>46 096 800</b>

\*İlköğretimdeki öğrenciler Sağlık Bakanlığı tarafından aşı programına alındığı için hesaplamaı dahil edilmemiştir.

Özet olarak; 2006 yılına ait tahmini nüfus 72 065 000 ve HBV taşıyıcılığı prevalansı %5 varsayıldığında 3 603 200 taşıyıcının mevcut olduğu görülmektedir. Bu taşıyıcıların %5'ine tedavi

gerektiği varsayıldığında ve 1 yıllık ortalama tedavi maliyetinin 10 975 YTL olduğu göz önüne alındığında, 180 000 kişiye ait 1 yıllık tedavi maliyeti 1 975 500 000 YTL'yi bulmaktadır.



Tüm adolesan ve genç erişkin nüfusun 19 207 000 olduğunu kabul edildiğinde, 3 doz aşılama için gereken maliyet 46 096 800 YTL'dir. Aşılmasını önerdiğimiz bu nüfusun aşılansaydı doğal yolla HBV enfeksiyonunu geçireceği ve %5'inin taşıyıcı kalacağı varsayıldığında, bu kişilere uygulanacak 1 yıllık tedavi maliyeti 526 986 575 YTL olacaktır. Oysa bu kişileri HBV'den ömür boyu korumak için gerekli maliyet 46 096 800 YTL'dir. Ayrıca bu kişilerin aşılansaydı yakın temaslı çok sayıda kişi de dolaylı olarak HBV'den korunmuş olacaktır.

Görüldüğü gibi sadece tedavi için harcanması gereken miktarın çok az bir kısmıyla yukarıda sözünü ettiğimiz risk gruplarının tümünün aşılansaydı korunması mümkündür. Üstelik bu aşılama uygulamasına harcanan maliyet bir sefere mahsus olup rutin yenidoğan aşılması da devam ettiği için daha sonra yeni aşılama kampanyalarına gerek kalmayacaktır. Bu nedenle önerilen şekilde bir aşılama programının en kısa zamanda gerçekleştirilmesi nüfusunun büyük bir kısmı gençlerden oluşan ülkemizde HBV'den korunma açısından çok büyük önem taşımaktadır ve aşılamanın uzun vadede çok daha ekonomik ve güvenli olacağı açıktır.

Sunulan bu sonuçlar kronik HBV olgularına tedavi uygulanmaması anlamında değerlendirilmemelidir. Halen mevcut olgulardan tedavi endikasyonu konanlara uzun vadedeki komplikasyonların gelişmemesi için tedavi uygulanmalıdır. Bu çalışmada esas amaç, kronik HBV olgularının izlemi ve tedavileri için harcanan maliyetlerin çok büyük boyutlara ulaştığının, bununla birlikte ülkemizdeki tedavi yanıtlarının düşük olduğunun vurgulanmasıdır. Bu nedenle de esas olarak aşıyla korunmaya öncelik verilmesi ile çok daha ucuza ve kalıcı bir başarı sağlanacaktır ve bu durum kısıtlı ülke kaynaklarını akılcı bir şekilde kullanmak açısından da büyük önem arz etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-61.
2. World Health Organization, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B, 2002. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepatitis\\_B\\_whodscsrlyo2002\\_2.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepatitis_B_whodscsrlyo2002_2.pdf). Accessed October 17, 2005.
3. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 3-8.

4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatol* 2004; 11: 97-107.
5. *Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Ön Raporu, Antalya, 17-19 Eylül 2004.*
6. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-89.
7. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; [Epub ahead of print].
8. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S7-12.
9. Bozkaya H. HBeAg pozitif kronik hepatit B'de kombinasyon tedavileri. Çakaloğlu Y, Ökten A (eds). *Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2004: 181-6.*
10. Standring DN, Brides EG, Placidi L, et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chemother* 2001; 12: 119-29.
11. Buzgan T. (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü) Türkiye'de genişletilmiş bağışıklama programı. Birinci Ulusal Aşı Sempozyumu, 21-25 Eylül 2005, Ankara, s 37-45.
12. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. GBP: Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. 2006. [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr).
13. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* December 23, 2005/54(RR16); 1-23.
14. *Weekly epidemiological record.* 2004,79,253-264. <http://www.who.int/wer>; World Health Organization. Fact sheet. Available at: <http://www.who.int>; Centers for Disease Control. Fact sheet. Available at: <http://www.cdc.gov>
15. [www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/tablo23.htm](http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/tablo23.htm)
16. <http://www.tuik.gov.tr/>

#### YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Selma TOSUN  
Kurtuluş Caddesi  
No: 55/7  
Bornova/İZMİR  
e-mail: selmatosun2000@yahoo.com