



## **Multipl skleroz hastalığının engellilik seviyesine göre maliyetleri: Sistemik derleme çalışması**

Costs of multiple sclerosis according to the level of disability: A systematic review study

Selin Kalender<sup>1</sup> , Vahit Yiğit<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Isparta, Turkey

### **ABSTRACT**

This study aims to reveal the relationship between the disability levels of MS patients and the total costs of the disease. For this purpose, a systematic review of Cost of Illness studies on MS in the literature, in which the total costs of patients are evaluated according to their disability levels determined the EDSS (Expanded Disability Status Scale), has been performed. Within the scope of the study, the literature search was carried out on the PubMed database. The study included research articles published in English between January 2000 and December 2019, performed on sick individuals and calculating direct and indirect costs. The search resulted in 825 publications. 52 studies in which costs were calculated according to the disability levels of the patients within the framework of the inclusion criteria were included in the evaluation and their results were analyzed and compared. The total annual costs of the disease (direct + indirect) increase with the increase in the disability level of the patients (mild disability \$ 26,925; moderate disability \$ 44,429; severe disability \$ 66,792). Among the direct costs, drugs (Disease modifying drugs and others) costs (4-90%) and within indirect costs, production losses (3-68%) are the main cost components. Despite the various methodological differences between the studies, the results obtained reveal that MS is an important and priority health problem due to its rising costs.

**Keywords:** Multiple sclerosis, cost of illness, systematic review.

### **ÖZET**

Bu çalışma MS hastalarının engellilik seviyeleri ile hastalığın toplam maliyetleri arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını amaçlamaktadır. Bu amaçla literatürde hastaların EDSS (Expanded Disability Status Scale) ile belirlenen engellilik seviyelerine göre toplam maliyetlerinin değerlendirildiği hastalık maliyeti (Cost of Illness) çalışmalarının sistemik derlemesi yapılmıştır. Çalışma kapsamında literatür taraması PubMed veri tabanı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2019 yılları arasında İngilizce olarak yayınlanan, hasta bireyler üzerinde gerçekleştirilen ve doğrudan-dolaylı maliyetlerin hesaplandığı araştırma makaleleri dahil edilmiştir. Tarama 825 yayın ile sonuçlanmıştır. Belirlenen dahil etme kriterleri çerçevesinde maliyetlerin hastaların engellilik seviyelerine göre hesaplandığı 52 çalışma değerlendirme kapsamına alınmış ve sonuçları analiz edilerek karşılaştırılmıştır. Hastalığın yıllık toplam maliyetleri (doğrudan+dolaylı) hastaların engellilik seviyelerinin artması ile birlikte (hafif seviye engellilik 26.925 \$; orta seviye engellilik 44.429 \$; şiddetli seviye engellilik 66.792 \$) yükselmektedir. Doğrudan maliyetler içerisinde ilaç tedavi (hastalık modifiye edici ilaçlar ve diğerleri) maliyetleri (%4-90), dolaylı maliyetler içerisinde ise üretim kayıpları (%3-68) ana maliyet bileşenini oluşturmaktadır. Çalışmalar arasındaki çeşitli metodolojik farklılıklara rağmen elde edilen sonuçlar, MS'in yükselen maliyetleri nedeniyle önemli ve öncelikli olarak ele alınması gereken bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, hastalık maliyeti, sistemik derleme.

### **Giriş**

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) gri (beyin ve omurilik) ve beyaz cevherini etkileyen progresif (ilerleyici), nörolojik ve kronik bir hastalıktır<sup>1-3</sup>. Hastalığın başlangıcı 10-59 yaş aralığında olmakla birlikte, 20-40 yaş aralığı en sık görüldüğü (%70) dönemdir. Kadınlarda, erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülen MS'in<sup>4,5</sup> coğrafi açıdan sıklığı ve yaygınlığı ise heterojen görünüme sahiptir<sup>6</sup>. Klinik tabloda patolojik mekanizmalar açısından da oldukça heterojen yapıya sahip olan MS'in etiolojisi de tam olarak bilinmemektedir<sup>4,7-9</sup>. Mevcut yenilikçi tedavilerin hastalar üzerindeki



olumlu etkilerine rağmen, yetişkin yaşamının erken dönemlerinde fiziksel ve zihinsel kapasitesine olan olumsuz etkileri nedeniyle hastaların mesleki faaliyetlerini sınırlayabilmektedir<sup>10</sup>.

MS; kronik olması ve genç yetişkinleri etkilemesi nedeniyle en önemli nörolojik sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir<sup>5</sup>. Nitekim MS, genç yetişkinlerde trafik kazalarından sonra ikinci en yaygın engellilik nedenidir<sup>11</sup>. Özellikle hastalığın genç erişkin bireyleri etkilemesi<sup>1</sup> ve onların en verimli olduğu dönemde görülmesi, işgücü kaybına (verimlilik/üretim kaybı) neden olması, önemli derecede engelliliğe neden olarak bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, yüksek tedavi giderlerinin olması gibi durumlar hastalığın bireysel ve toplumsal açıdan ele alınmasını kaçınılmaz kılmaktadır<sup>8</sup>. Hastaları, ailelerini ve onlara bakım verenler ile birlikte bir bütün olarak toplumu etkileyen MS hastalığının toplum üzerindeki sosyo-ekonomik yükü büyüktür<sup>12-14</sup>. Bu bakımdan MS'in yönetilmesinin zor bir hastalık olduğu ifade edilebilmektedir. Özellikle hastalığın yükselen maliyetleri nedeniyle öncelikli olarak ele alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır<sup>15</sup>. Bu bağlamda MS'in toplum üzerindeki sosyo-ekonomik yükünün ortaya konulmasının ya da hastalığın maliyetlerine dair kanıtlar sunulmasının önemli olduğu ifade edilmektedir<sup>16</sup>. Nitekim dünya genelinde sağlık hizmetlerine duyulan ihtiyacın artmasıyla birlikte ülkelerin sağlık hizmetleri bütçeleri üzerindeki baskı artmaktadır. Bu sebeple bireylerin sağlık hizmetlerine erişimini rasyonelleştirmek için yeni yöntemler aranmaktadır. Sınırlı sağlık kaynaklarının optimal tahsisinin sağlanabilmesi için hangi hastalık gruplarının sağlık bütçesi üzerinde en yüksek maliyeti oluşturduğunun ve belirli hasta gruplarının tedavisinde hangi sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez olduğunun belirlenmesi gerekmektedir. Bu kapsamda belirli bir örneklem grubu üzerinde yapılan hastalık maliyeti çalışmalarının ve bu çalışmaların sonuçlarının birleştirildiği sistematik derleme-meta analiz çalışmalarının, sundukları kanıtlar bağlamında önemi ortaya çıkmaktadır<sup>10</sup>.

Hastalık maliyeti çalışmaları, hastalıkla ilgili her ögenin maliyetinin tespit edilmesi ve böylece toplam maliyete katkıda bulunan ana faktörlerin ortaya çıkarılması bakımından önemli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca bu çalışmalar, hastalığın toplam ekonomik etkisinin ve şiddeti ilerledikçe maliyetlerin nasıl değiştiğinin gösterilmesi bakımından da önem taşımaktadır<sup>11,17</sup>.

MS ile ilgili yapılan hastalık maliyeti çalışmalarında sıklıkla temel amaç hastalığın engellilik seviyesi ilerledikçe maliyetlerinin nasıl değiştiğini göstermektir. Bu nedenle maliyetler, "Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği" (Expanded Disability Status Scale-EDSS) ile ölçülen farklı engellilik aşamalarında hesaplanmaktadır<sup>11</sup>. EDSS, MS'in fonksiyonel etkilerinin derecelendirilmesi için yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir<sup>18</sup>. Tekrar edici durumlar olarak bilinen atakların (nükslerin)<sup>19</sup> oluşturduğu fonksiyonel ve nörolojik durum değişikliklerinin, kısaca hastadaki engellilik durumunun değerlendirilmesi için EDSS<sup>20</sup>; dünya genelinde yaygın olarak kullanılmakta, 0 ile 10 arasında puanlanmaktadır. 0 normal durumu, 10 MS'e bağlı ölüm durumunu temsil etmektedir. Kısaca hastaların EDSS puanı ne kadar düşüğe engellilik seviyeleri de o kadar düşük olmaktadır<sup>21</sup>. Ayrıca MS'te hastaların EDSS'den aldıkları puanlara göre engellilik kategorileri/seviyeleri de belirlenmektedir<sup>22,23</sup>. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında ölçekteki puan aralıklarına göre belirlenen hastalığının engellilik seviyeleri sıklıkla şu şekildedir<sup>24,25</sup>; 0-3.5: hafif (mild), 4-6.5: orta (moderate) ve 7-9.5: şiddetli (severe) seviye engelliliktir.

Hastalığın doğal seyri ve tedavisinin etkisi göz önüne alındığında, diğer kronik durumlardan elde edilen kanıtlar ile birlikte MS'teki ekonomik yükün büyük ölçüde hastalığın engellilik seviyesine bağlı olduğu belirtilmektedir<sup>18</sup>. Bu çalışmada EDSS puanlarına ve/veya kategorilerine göre belirlenen hastalığın engellilik seviyesi ile MS'in toplam hastalık maliyetleri arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu bağlamda literatürde yapılan çalışmalar kapsamlı ve sistematik bir şekilde gözden geçirilerek sonuçları analiz edilmeye çalışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

MS ile ilgili yapılan hastalık maliyet çalışmaları (Cost of Illness-COI), MS'in ekonomik yükünü tanımlamak için kullanılan en önemli bileşenlerden biri olarak görülmekle birlikte<sup>26</sup>, bu çalışmaların metodolojik tasarımlarında birtakım farklılıklar olabilmektedir. Bu metodolojik farklılıklar kullanılan maliyetleme

yaklaşımında, veri toplama stratejilerinde ve çalışmaların temel aldığı perspektifte görülebilmektedir. Örneğin maliyetleme yaklaşımı açısından prevelans bazlı bir hastalık maliyeti çalışmasında, bir hastalığın bir toplum içindeki mevcut temel maliyetleri ölçülmektedir<sup>11</sup>. Diğer bir ifade ile hastalığın ortaya çıktığı yıl temel alınmakta ve hastalığa bağlı oluşan doğrudan ve dolaylı maliyetler ile hastalık dolayısı ile yaşamını kaybedenlerin gelir kayıpları bugünkü değeri ile hesaplanmaktadır<sup>27</sup>. Böyle bir hesaplama, araştırma yatırımları hakkında kararlar almak için fayda sağlayabilmektedir. Bunun aksine insidans bazlı maliyet çalışmaları, bir tedavinin gelecekteki maliyetler üzerindeki etkisinin tahmin edilmesinde daha yararlıdır<sup>11</sup>. Çünkü insidans bazlı yaklaşımda hastalığa ilk teşhis konulduğu an itibariyle hasta ölene kadar ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı tüm maliyetler temel alınmakta ve bugünkü değeri ile hesaplanmaktadır<sup>27</sup>. Hastalık maliyeti çalışmalarında benzer şekilde veri toplama stratejileri açısından da “yukarıdan aşağıya” (kayıtlar, istatistiklerden ve/veya yayınlanmış kaynaklardan elde edilen çeşitli verilerin kullanıldığı) veya “aşağıdan yukarıya” (ulusal seviyedeki tahminler, örneklemeledeki hasta grubu üzerinden elde edilen tahminler vb.) gibi farklı yaklaşımlar kullanılabilir<sup>28</sup>. Son olarak maliyetlerin kimin bakış açısı ile hesaplanacağı, çalışmada temel alınan perspektife göre şekillenmektedir. Bu bağlamda hastalık ile ilgili tüm maliyetlerin hesaplanması söz konusu olduğunda seçilen en geniş perspektif toplumsal perspektiftir<sup>29</sup>.

Bu çalışmada, MS’in ekonomik etkisinin ortaya konulması amacı ile farklı ülkelerde yapılan hastalık maliyeti çalışmalarında temel alınan maliyet faktörlerinin neler olduğunun belirlenmesi, maliyetlerin hastalığın engellilik seviyesine göre nasıl değiştiğinin tespit edilmesi, çalışmalardaki metodolojik seçimlerinin açığa çıkarılması ve hastalığın toplam maliyetlerinin karşılaştırılması için “sistemik derleme” çalışması yapılmıştır. Çalışma, PRISMA<sup>30</sup> kontrol listesi ve akış diyagramındaki adımlar izlenerek tasarlanmıştır. Çalışma kapsamına “PubMed” veri tabanında Ocak 1999 ve Aralık 2019 tarihleri arasında yayımlanan çalışmalar alınmıştır. Bu veri tabanında yapılan tarama stratejisinde MS’in maliyeti için belirlenen anahtar kelimeler “multiple sclerosis” ve “costs” veya “cost analysis” veya “cost of illness” veya “economic costs” veya “economic burden” veya “burden of disease” veya “economic status” veya “economic impact” veya “social impact” veya “economic consequences” veya “social consequences”dir. Tarama, her seferinde “multiple sclerosis” anahtar kelimesi ile diğer kelimelerin kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada dahil etme kriterleri; hastalar üzerinde yapılan, İngilizce dilinde, tam metin olarak yayımlanan araştırma makaleleri ile sınırlı tutulmuştur. Belirli çalışma sonuçlarının birleştirilerek hastalık maliyetinin belirlendiği derleme niteliğindeki çalışmalar, ikincil verilerin kullanılarak maliyet tahminlerinin üretildiği çalışmalar ve rapor niteliğindeki çalışmalar hariç tutma kriterleri olarak belirlenmiş ve bu nitelikleri taşıyan çalışmalar değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışmada MS’in hastalık maliyeti ile ilgili tüm makalelerin dahil edilmesi tehlikeye atılmadan konu ile ilgili olmayan tüm çalışmalar dışlanmıştır. Tarama işlemi toplam 825 çalışma ile sonuçlanmıştır. Tarama işlemi tamamlandıktan sonra PubMed veri tabanına ek olarak yapılan el taraması ile 8 makale daha çalışmaya eklenmiştir. Tekrar eden çalışmalar çıkarıldıktan sonra ise geriye kalan 651 çalışma incelenmeye alınmıştır. Sistemik literatür taramasını kapsayan PRISMA akış diyagramı Şekil 1.’de açıklanmıştır (Şekil 1).

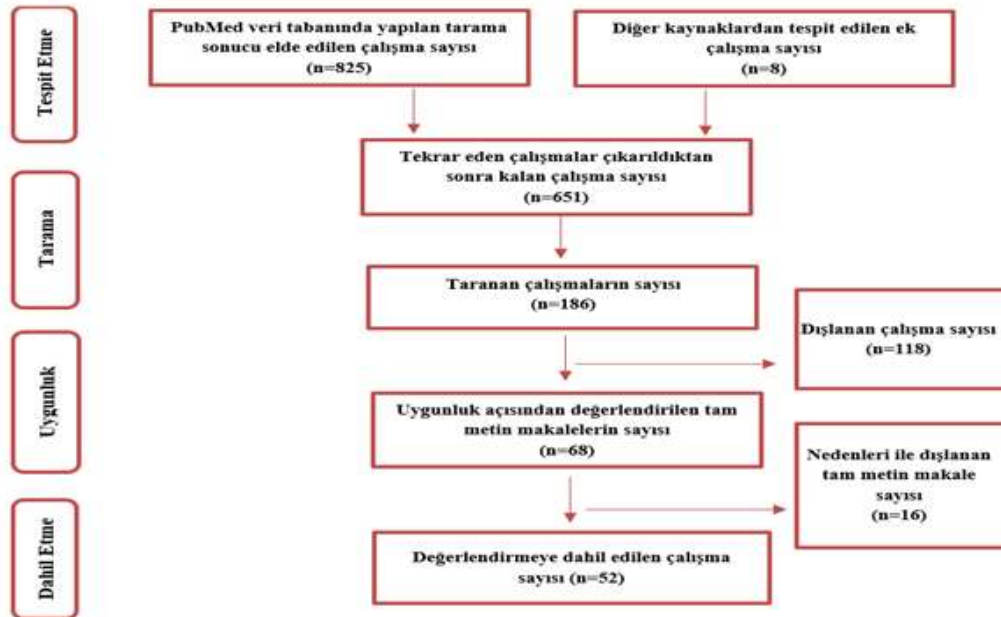
Duplikasyonlar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 651 çalışmanın başlıkları ve özetleri incelendikten sonra 465 çalışma dışlanmış ve 186 çalışma incelemeye alınmıştır. Özet ve başlık incelemesinden sonra tam metin kriterlerine uymayan 118 çalışma daha dışlanarak, detaylı tam metin incelemesine uygun olan 68 çalışma araştırma kapsamına alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan 68 çalışma ile ilgili tüm veriler Excel formatında bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bilgisayara aktarılan çalışma verileri, yazarlar tarafından “detaylı tam metin incelemesi” için belirlenen dahil etme kriterleri çerçevesinde bağımsız olarak gözden geçirilmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmalar aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.

- ✓ Çalışma popülasyonuna ilişkin tanımlayıcı bilgilerin açıkça belirtilmiş olması ve örneklemin gerçek hastalardan oluşması,
- ✓ Çalışma metodolojisine ilişkin maliyetleme yaklaşımının (aşağıdan yukarıya, yukarıdan aşağıya), çalışmanın perspektifinin ve veri kaynaklarının belirtilmiş olması,
- ✓ Çalışmada maliyetlerin “doğrudan ve dolaylı maliyetler” olarak hesaplanmış olması ve maliyetlerin hastaların EDSS ile belirlenen engellilik seviyelerine/puanlarına göre kategorize edilmiş olmasıdır.

MS maliyetlerinin haritalanması için tam metin incelemesine uygun olan 68 çalışmanın tam metinleri detaylı olarak incelenmiştir. Detaylı tam metin incelemesi aşamasında, maliyetler açısından eksik veri sunan 5 çalışma<sup>31-35</sup> ile hastaların engellilik seviyeleri (EDSS ile belirlenen) ile ilgili eksik veri sunan 6 çalışma<sup>36-41</sup> dışlanmıştır. Ayrıca çalışma verileri açısından güncel olmayan ve ikincil verilerin kullanılarak maliyet tahminlerinin üretildiği 5 çalışmanın<sup>17,42-45</sup> da tam metin dahil etme kriterlerini karşılamadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu 16 çalışma dışlanarak MS'in hastalık maliyetlerinin tespit edildiği toplam 52 çalışma değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Hastalık maliyeti çalışmalarının kalitesinin değerlendirilmesi için önerilen herhangi bir araç veya kontrol listesi bulunmamaktadır<sup>46,47</sup>. Bununla birlikte bazı çalışmalarda kalite değerlendirmesi; hastalık maliyeti için geliştirilen kritik değerlendirme kılavuzlarındaki<sup>48</sup> bazı soruların ilgili çalışma sorularına uyarlanması<sup>46</sup>, çalışmacılar tarafından belirlenen soruların cevaplandırılması<sup>18</sup> ya da sağlık ekonomisi kontrol listelerindeki "çalışma perspektifi", "maliyetleme yaklaşımı", "veri toplama stratejisi" ve "zaman dilimi" gibi bazı kriterlerin kalite göstergeleri olarak seçilmesi ile yapılmaktadır<sup>26,47</sup>. Bu çalışmada da kalite değerlendirmesi için "çalışma perspektifi", "maliyetleme yaklaşımı (yukarıdan aşağıya-aşağıdan yukarıya)" ve "veri toplama stratejisinin" açıkça belirlenmiş olması kalite göstergeleri olarak kabul edilmiştir. Değerlendirme kapsamına alınan tüm çalışmaların bu göstergeleri içermiş olduğu araştırmacılar tarafından doğrulanmıştır.

Bu sistematik derleme çalışması kapsamında değerlendirilen çalışmaların maliyet sonuçlarının (hasta başına ve hastaların engellilik seviyesine göre) aynı birimler ile ifade edilebilmesi ve farklı ülkelerdeki maliyetlerin karşılaştırılabilmesi için Satın Alma Gücü Paritesi (SAGP) değerlerinden yararlanılmıştır. Ülkelerin SAGP değerleri OECD'den<sup>49</sup> ve Dünya Bankası'ndan (İran ve Panama) alınmıştır<sup>50</sup>. Birinci aşamada maliyetler, SAGP değerleri kullanılarak ABD dolarına (USD-\$) dönüştürülmüştür. Farklı yıllara ait çalışmalarda maliyetlerin karşılaştırılabilmesi için ise ikinci aşamada hem maliyet verilerinin zaman dönüşümünün sağlanması hem de ortak bir nihai değer hesaplanabilmesi için ortak bir enflasyon oranı (%1) kullanılmıştır. Bu kapsamda maliyetler, çalışmalar içerisinde en son hesaplamaların yapıldığı maliyet yılına kadar (2015) %1 oranında şişirilmiştir. Ayrıca maliyetlerini yıllık olarak sunmayan çalışmalarda kaynak kullanımında dönemsel değişikliklerin olmadığı varsayılarak bu çalışmalarda maliyet hesaplamaları için 1 yıllık dönüşümler yapılmıştır. Kapsama alınan çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılabilmesi için uygulandığı örneklem grubuna ait tanımlayıcı bilgiler, kullandıkları metodoloji, EDSS ortalamalarına ilişkin 52 çalışmadan elde edilen bilgiler Tablo 1.'de sunulmuştur.



Şekil 1. PRISMA Akış Diyagramı

## Bulgular

Tablo 1. detaylı olarak incelendiğinde çalışmaların yapıldığı örneklem grubuna ait tanımlayıcı bilgiler olarak; örneklem sayısı, veri toplama yılları ve veri toplama süresi yer almaktadır. Çalışmalarda kullanılan maliyet metodolojisi ilişkin ise çalışmanın hangi maliyetleme yaklaşımını (prevalans bazlı-insidans bazlı) ve veri toplama stratejisini (aşağıdan yukarıya-yukarıdan aşağıya) kullandığı yer almaktadır. Ayrıca çalışma verilerinin hangi yöntem (anket, ölçek, gözlem vb.) ile hangi kaynaklardan (hastalar, hekimler, tıbbi kayıtlar vb.) toplandığı ilgili bilgiler de yer almaktadır. Son olarak çalışmalardaki maliyet kategorileri (doğrudan-dolaylı), çalışmacıların adı (ilk yazarın adı vd.), çalışmaların hangi yılda yapıldığı ve hangi ülkede yayınlandığı ile EDSS'ye göre belirlenen hastaların engellilik seviyeleri/puanları yer almaktadır. Yayın yılları 2000-2018 arasında olan ve farklı ülkelerde gerçekleştirilen araştırmaların veri toplama yılları 1996-2016 arasındadır. Hastaların engellilik seviyelerinin belirlenmesinde EDSS ölçüm aracı<sup>20</sup> kullanılmıştır. Çalışmalardaki veriler hastalardan anket yöntemi ile toplanmış olup, veri kaynağı olarak ise hastalar, hekimler (uzman görüşü) ve hastaların tıbbi kayıtları kullanılmıştır. Çalışmaların tümü maliyetleme yaklaşımı olarak prevalans bazlı yaklaşımı, veri toplama stratejisi olarak ise aşağıdan yukarıya yaklaşımı kullanarak yapılmıştır. Çalışmaların geneline bakıldığında 52 çalışmanın tümünde toplumsal perspektifin kullanıldığı, 5 çalışmada toplumsal perspektif ile birlikte geri ödeme kurumu perspektifinin temel alındığı<sup>51-54,62</sup>, 1 çalışmada ise toplumsal perspektif ile birlikte hasta perspektifinden<sup>55</sup> maliyetlerin hesaplandığı görülmektedir. Toplam 52 çalışma, 27 farklı ülkede gerçekleştirilmiş olup en fazla çalışmanın (MS'in engellilik seviyesine göre doğrudan ve dolaylı maliyetlerinin hesapladığı) yapıldığı ülkelerin ise İtalya (5 çalışma) ve İspanya (5 çalışma) olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1. MS'in Maliyetini Değerlendiren Çalışmalar**

No	Örneklem/Veri Yılı	Maliyet Metodolojisi	İlk Yazar (vd.) Yayın Yılı, Ülke	EDSS Ort.
1	n=200 2001-2002	Prevalans Bazlı (PB)-Aşağıdan Yukarıya (AY)/Anket/Toplumsal (T)	Casado vd. 2006, İspanya <sup>11</sup>	2,7
2	n=712/2010	PB-AY/Anket/T	Palmer vd.2013, Avustralya <sup>23</sup>	-
3	n=737 1999-2000	PB-AY/Anket, Tıbbi Kayıtlar/T ve Ödeyici (Ö)	Kobelt vd. 2001, Almanya <sup>51</sup>	4,4
4	n=1019/2005	PB-AY/T ve Ö	Kobelt vd. 2006, Avusturya <sup>52</sup>	4,4
5	n=799/2005	PB-AY/Anket/T ve Ö	Kobelt vd. 2006, Belçika <sup>53</sup>	4,2
6	n=1355/2007	PB-AY/ Anket/T ve Ö	Kobelt vd. 2009, Fransa <sup>54</sup>	4,4
7	n=108/2015-2016	PB-AY/Anket/T ve Hasta (H)	Gracia vd. 2018, Panama <sup>55</sup>	-
8	n=413/1998	PB-AY/Anket, Tıbbi Kayıtlar/T	Henriksson vd. 2001, İsveç <sup>56</sup>	4,93
9	n=619/1999	PB-AY/Anket, Tıbbi Kayıtlar/T	Kobelt vd. 2000, İngiltere <sup>57</sup>	5,1
10	n=1339/2005	PB-AY/Anket/T	Berg vd. 2006, İsveç <sup>58</sup>	5,1
11	n=1549/2005	PB-AY/Anket/T	Kobelt vd. 2006, Hollanda <sup>59</sup>	3,9
12	n=921/2005	PB-AY/Anket/T	Kobelt vd. 2006 İtalya <sup>60</sup>	4,6
13	n=2048/2004-2005	PB-AY/T	Kobelt vd. 2006, İngiltere <sup>61</sup>	5,1
14	n=2793/2005	PB-AY/Anket/T ve Ö	Kobelt vd. 2006, Almanya <sup>62</sup>	3,8
15	n=1848/2005	PB-AY/Anket/T	Kobelt vd. 2006, İspanya <sup>63</sup>	4,2
16	n=1909/2004	PB-AY/Anket/T	Kobelt vd. 2006, Amerika <sup>64</sup>	4,2
17	n=8906/2013	PB-AY/Anket ve Ulusal Kayıtlar/T	Gyllensten vd. 2018, İsveç <sup>65</sup>	-
18	n=909/2007	PB-AY/Anket ve Tıbbi kayıtlar/T	Blahova-Dusankova vd. 2012, Çekya <sup>66</sup>	3,4
19	n=100/2002	PB-AY/Anket ve Tıbbi kayıtlar/T	Taylor vd. 2007, Avustralya <sup>67</sup>	-
20	n=263/2011	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karampampa vd. 2013, Hollanda <sup>68</sup>	-
21	n=244/2008-2009	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karampampa vd. 2012, Almanya <sup>69</sup>	1,8
22	n=324/2008-2009	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karampampa vd. 2012, İspanya <sup>70</sup>	2,7
23	n=251/2008-2009	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karampampa vd. 2012, İtalya <sup>71</sup>	2,7
24	n=194/2008-2009	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karampampa vd. 2012, İngiltere <sup>72</sup>	3,9
25	n=248/2008-2009	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Iohansson vd. 2012, Fransa <sup>73</sup>	2,6
26	n=295/2011	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karabudak vd. 2015, Türkiye <sup>74</sup>	2,2
27	n=241/2009-2010	PB-AY/Anket ve Tıbbi Kayıtlar/T	Karampampa vd. 2012, Kanada <sup>75</sup>	3,0
28	n=148/2001	PB-AY/Anket, Uzman Görüşü, Tıbbi Kayıtlar/T	Orlewska vd. 2005 Polonya <sup>76</sup>	-
29	n=214/2011-2012	PB-AY/Anket, Uzman Görüşü, Tıbbi Kayıtlar/T	Fogarty vd. 2014, İrlanda <sup>77</sup>	3,6

30	n=5475/2015-2016	PB-AY/Anket/T	Flachenecker vd. 2017, Almanya <sup>78</sup>	4,0
31	n=516/2015	PB-AY/Anket/T	Berger vd. 2017 Avusturya <sup>79</sup>	4,4
32	n=1856/2015	PB-AY/Anket/T	Dubois vd. 2017 Belçika <sup>80</sup>	4,6
33	n=747/2016	PB-AY/Anket/T	Havrdova vd. 2017, Çekya <sup>81</sup>	3,5
34	n=491/2016	PB-AY/Anket/T	Lebrun-Fenav vd. 2017 Fransa <sup>82</sup>	3,6
35	n=382/2015	PB-AY/Anket/T	Uitdehaag vd. 2017, Hollanda <sup>83</sup>	4,9
36	n=462/2016	PB-AY/Anket/T	Oreja-Guevara vd. 2017, İspanya <sup>84</sup>	3,4
37	n=1864/2015	PB-AY/Anket/T	Brundin vd. 2017, İsveç <sup>85</sup>	4,7
38	n=721/2016	PB-AY/Anket/T	Calabrese vd. 2017, İsviçre <sup>86</sup>	3,1
39	n=1010/2015	PB-AY/Anket/T	Battaliga vd. 2017, İtalya <sup>87</sup>	3,7
40	n=521/2015-2016	PB-AY/Anket/T	Péntek vd. 2017, Macaristan <sup>88</sup>	3,9
41	n=535/2015-2016	PB-AY/Anket/T	Sá vd. 2017, Portekiz <sup>89</sup>	3,8
42	n=830/2015	PB-AY/Anket/T	Rasmussen vd. 2017, Danimarka <sup>90</sup>	4,2
43	n=411/2016	PB-AY/Anket/T	Selmaı vd. 2017, Polonya <sup>91</sup>	3,5
44	n=208/2016	PB-AY/Anket/T	Bovko vd. 2017, Rusya <sup>92</sup>	2,9
45	n=729/2015	PB-AY/Anket/T	Thompson vd. 2017, İngiltere <sup>93</sup>	5,5
46	n=222/2010-2015	PB-AY/Tıbbi Kayıtlar/T	Sicras-Mainar vd. 2017, İspanya <sup>94</sup>	2,5
47	n=566/1996	PB-AY/Anket/T	Amato vd. 2002, İtalya <sup>95</sup>	-
48	n=1686/2011	PB-AY/Anket/T	Ponzio vd. 2015, İtalya <sup>96</sup>	4,0
49	n=59/2015	PB-AY/Anket/T	Carnev vd. 2018, İrlanda <sup>97</sup>	-
50	n=553/2014	PB-AY/Anket/T	Ruutiaınen vd. 2016, Finlandiya <sup>98</sup>	4,0
51	n=332/2012	PB-AY/Anket/T	Torabıpour vd. 2014, İran <sup>99</sup>	2,2
52	n=265/2012	PB-AY/Anket/T	Ysrrelit vd. 2014, Arıantin <sup>100</sup>	4,0

MS'in toplam ekonomik yükünü değerlendirirken, doğrudan (tıbbi-tıbbi olmayan), dolaylı ve maddi olmayan maliyetler göz önüne alınmaktadır<sup>12</sup>. Doğrudan tıbbi maliyetler; reçeteli ilaçları, sağlık profesyonelleri tarafından sunulan sağlık bakım hizmetlerini, ayakta ve yatarak tedavi ile bakımevi maliyetleri gibi tıbbi sağlık bakımı ile ilişkili maliyetleri içermektedir. Doğrudan tıbbi olmayan maliyetler ise hastanın yaşamını kolaylaştırmaya yönelik yapılan ev ve otomobil düzenlemelerini, aile ve arkadaşlar tarafından sağlanan informal bakım hizmetleri ile ev-toplum temelli formal bakım maliyetlerini kapsamaktadır<sup>15</sup>. Hastalığın dolaylı maliyetleri ise verimlilik kayıpları ile ilgilidir<sup>12</sup>. MS'te yorgunluk ve bilişsel zorlukların hastaların üretkenliği üzerindeki etkisi büyüktür<sup>17</sup>. Bu bakımdan hastalığın dolaylı maliyetleri; bireylerin hastalık dolayısı ile işgücünden çekilmesi ile oluşan işgücü verimliliği-ücret kayıplarını, hastalara bakım veren hasta yakınlarının (aile bireyleri, arkadaş, akraba vb.) istihdam üzerindeki etkilerini içermektedir. Son olarak maddi olmayan maliyetler ise hastalığın hastaların ve onlara bakım verenlerin yaşam kaliteleri üzerindeki olumsuz etkisini ifade etmektedir<sup>15</sup>. Bununla birlikte maddi olmayan maliyetlerin; yani ağrı, acı, kaygı, sosyal sınırlılıklar gibi nedenlerle ortaya çıkan maliyetlerin hesaplanmasının ve ölçümünün zor olması nedeniyle genellikle hastalık maliyeti çalışmalarında göz ardı edildiği belirtilmektedir<sup>28</sup>. Bu sistematik derleme çalışmasında da MS nedeniyle ortaya çıkan doğrudan ve dolaylı maliyetler göz önüne alınmıştır. Çalışmalarda göz önüne alınan doğrudan (tıbbi-tıbbi olmayan) ve dolaylı maliyet bileşenlerine ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 2.'de sunulmuştur.

Kapsama alınan çalışmalarda MS'in maliyet bileşenleri detaylı olarak incelenmiştir. İncelenen 52 çalışma içerisindeki 37 çalışma 3 ayrı grup tarafından yürütülmüş olup tüm çalışmaların yarısından fazlasını (%71'ini) oluşturmaktadır. İlk grup çalışma, Avrupa çapında 9 ülkede (Avusturya, Belçika, Hollanda, İsveç, İsviçre, Almanya, İspanya, İtalya ve İngiltere) engellilik seviyesine göre MS'in maliyetlerinin tespit edilmesine yönelik yürütülen çalışmadır<sup>25</sup>. Bu çalışmalar içerisinde İsviçre'de yürütülen çalışma<sup>36</sup> hastaların maliyetlerini engellilik seviyesine göre hesapladığı halde ayrıntılı olarak sunmadığı için bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca ilk grup çalışmanın farklı ülkelerdeki devamı niteliğindeki bir çalışma da ABD'de<sup>64</sup> ve farklı yıllardaki devamı niteliğini taşıyan bir diğer çalışma Fransa'da<sup>54</sup> gerçekleştirilmiştir. Son olarak ilk gruptaki çalışmaların metodolojik alt yapısını oluşturan 3 çalışma da yine bu grubun altında incelenmiştir<sup>51,56,57</sup>. İkinci grup çalışma ise 5 Avrupa ülkesinde (Fransa, Almanya, İspanya, İtalya ve İngiltere) MS'in hastalık yükünü ölçmek amacıyla hastaların maliyetlerinin veya yaşam kalitelerinin değerlendirilmesine yönelik yürütülen TRIBUNE (Treatment Experience, Burden, and Unmet Needs in Multiple Sclerosis) çalışmasıdır<sup>101</sup>. TRIBUNE çalışmasının diğer ülkelerdeki devamı niteliğinde olan 2 çalışmadan ilki Kanada'da<sup>75</sup> diğeri Türkiye'de<sup>74</sup> gerçekleştirilmiştir. Çalışmalara 2013 yılında

Hollanda'nın da eklenmesi ile 68 8 ülkede gerçekleştirilen çalışma tamamlanmıştır. Son grup çalışma yine ilk grup tarafından yürütülen ve 16 ülkenin dahil olduğu MS'in Avrupa çapındaki hastalık yükünün tespit edilmesine yönelik yürütülen hastalık maliyeti çalışmasıdır<sup>101</sup>. Bu çalışmalar kendi grupları içerisinde ortak bir metodoloji kullanmışlar, maliyetlerini bu metodolojiye göre hesaplamışlar ve aynı maliyet bileşenlerini aynı maliyet kategorileri altında incelemişlerdir. Kapsama alınan 52 çalışma genel hatları itibarıyla maliyet bileşenleri ve kategorileriaçısından değerlendirildiğinde, çalışmaların 30'unda doğrudan maliyetlerinsıklıkla doğrudan tıbbi ve doğrudan tıbbi olmayan şeklinde bir ayırım ile hesaplandığı 22'sinde ise bu ayırım yapılmadan maliyetlerin hesaplandığı tespit edilmiştir.

**Tablo 2. Maliyet Kategorilerine Göre Bildirilen MS'in Maliyet Bileşenleri (%) (Toplumsal Perspektif)**

İlk Yazının Adı (vd.) Yayın Yılı, Ülke	Doğrudan Tıbbi (%)							Doğrudan Tıbbi Olmayan (%)							Dolaylı (%)	
	Sağlık Bakım Hiz.	Test-Tetikler	İlaç Tedavileri	Yardımcı Cihazlar	Konsültasyonlar	Rehabilitasyon	Bakımevi	Yemek, Konaklama	Ulaşım	Yardımcı Cihazlar	Yatırımlar	Toplum Hizmetleri	Profesyonel Eylem Bakım Hizmetleri	Informal Bakım	Üretim Kaybı (hastalık izni* ve erken emeklilik)	Informal Bakım
Torabipour vd. 2014, İran <sup>99</sup>	12	9	22	6	-	11	-	-	21	-	-	-	11	-	7	-
Ysraelit vd. 2014, Arjantin <sup>100</sup>	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-	✓	✓	✓	-
Ruutiainen vd. 2016, Finlandiya <sup>98</sup>	9	≤1	16	-	≤1	-	-	-	-	-	-	-	13	16	43	-
Gracia vd. 2018, Panama <sup>55</sup>	≤1	≤1	91	-	≤1	-	-	≤1	≤1	-	-	-	-	-	8	-
Carney vd. 2018, İrlanda <sup>97</sup>	8	3	14	-	-	3	-	-	-	-	1	≤1	3	18	32	-
Ponzio vd. 2015, İtalya <sup>96</sup>	9	2	18	-	3	5	-	-	4	1	-	2	27	29	-	
Fogarty vd. 2014, İrlanda <sup>77</sup>	~5	≤1	17	-	~3	6	-	-	2	-	-	11	-	39	16	
Blahova-Dusankova vd. 2012, Çekya <sup>66</sup>	5	2	39	-	4	-	-	-	-	5	-	-	-	36	9	
Palmer vd. 2013, Avustralya <sup>23</sup>	~4	~5	-	-	-	10	-	-	-	21	-	-	14	46	-	
	Doğrudan (Tıbbi+Tıbbi Olmayan) (%)														Dolaylı (%)	
Amato vd. 2002, İtalya <sup>95</sup>	7	2	1	5	4	1	-	-	2	-	-	-	-	-	49	29
Sicras-Mainar vd. 2017, İspanya <sup>94</sup>	2	1	35	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	60	-
Gyllensten vd. 2018, İsveç <sup>65</sup>	~6	-	20	-	-	~6	-	-	-	-	-	-	-	-	68	-
Casado vd. 2006, İspanya <sup>11</sup>	15	1	20	-	-	4	-	-	4	-	-	-	30	26	-	
Orlewska vd. 2005, Polonya <sup>76</sup>	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Doğrudan (Tıbbi+Tıbbi Olmayan) (%)														Dolaylı (%)	
Taylor vd. 2007, Avusturya <sup>67</sup>	5	4	30	-	17	-	-	-	≤1	14	-	16	-	-	14	-
<b>1.Grup Çalışma (13)</b>	Doğrudan Tıbbi (%)							Doğrudan Tıbbi Olmayan (%)							Dolaylı (%)	
Kobelt vd. 2009, Fransa <sup>54</sup>	22	2	13	-	-	-	-	-	-	1	-	4	11	47	-	
Kobelt vd. 2006, İspanya <sup>63</sup>	15	1	19	-	-	-	-	-	-	4	-	4	30	26	-	
Kobelt vd. 2006, Amerika <sup>64</sup>	7	2	28	-	-	-	-	-	-	5	-	2	12	44	-	
Kobelt vd. 2006, Belçika <sup>53</sup>	1	1	20	-	-	-	-	-	-	3	-	5	19	36	-	
Kobelt vd. 2006, Almanya <sup>62</sup>	16	1	26	-	-	-	-	-	-	2	-	1	11	42	-	
Kobelt vd., 2006 Avusturya <sup>52</sup>	24	1	18	-	-	-	-	-	-	4	-	5	15	36	-	
Kobelt vd. 2006, İngiltere <sup>61</sup>	5	2	40	-	-	-	-	-	-	4	-	2	10	37	-	
Kobelt vd. 2006, İtalya <sup>60</sup>	11	1	16	-	-	-	-	-	-	2	-	4	27	29	-	
Kobelt vd. 2006, Hollanda <sup>59</sup>	11	1	17	-	-	-	-	-	-	4	-	10	12	46	-	
Berg vd. 2006, İsveç <sup>58</sup>	16	≤1	12	-	-	-	-	-	-	2	-	29	9	32	-	
Kobelt vd. 2001, Almanya <sup>51</sup>	17	-	7	-	-	-	-	-	-	8	-	13	12	42	-	
Kobelt vd. 2000, İngiltere <sup>57</sup>	9	-	4	-	-	-	-	-	-	12	-	3	26	46	-	
Henriksson vd. 2001, İsveç <sup>56</sup>	21	-	11	-	-	-	-	-	-	8	-	22	5	33	-	
<b>2.Grup Çalışma (8)</b>	Doğrudan Tıbbi							Doğrudan Tıbbi Olmayan							Dolaylı	
<b>(TRIBUNE Çalışması)</b>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	-
Karabudak vd. 2015, Türkiye <sup>74</sup>	10	≤1	71	-	3	4	-	-	-	3	-	6	-	3	-	
<b>3.Grup Çalışma (16)</b>	Doğrudan (Tıbbi+Tıbbi Olmayan)														Dolaylı	
Kobelt vd., 2017, Avrupa <sup>101</sup>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-

\*Hastalık izni, hastalık nedeniyle kısa ve/veya uzun dönemli işten ayrılmaları içeren izinleri ifade etmektedir.

Doğrudan tıbbi maliyet bileşenleri sırası ile ayakta-yatarak ve gününbirlik tedavileri içine alan sağlık bakım hizmetleri, konsültasyonlar (nörolog, ürolog, psikiyatrist, optisyen, konuşma terapisti vb. hekim ve sağlık uzmanı ziyaretleri) rehabilitasyon-bakımevi hizmetleri, hastalara tanı koyma, takip-tedavi sürecinde yapılan test ve tetkikler (kan testleri, ultrason, beyin-omurga MRG, BT incelemesi, uyarılmış potansiyeller, EKG, beyin omurilik sıvısı incelemesi vb.), kortikosteroidler, semptom yönetimi ilaçları ve hastalığı modifiye edici ilaçlar (Disease Modifying Drugs-DMDs) dahil reçeteli-reçetesiz tüm ilaçlardan oluşmaktadır.

Doğrudan tıbbi olmayan maliyetler ise aile üyeleri ve yakınları tarafından hastalara sunulan informal bakım hizmetlerini, resmî kurumlar ve sağlık profesyonelleri tarafından hastanın yaşadığı ortamda sunulan evde bakım hizmetlerini, hastanın yaşadığı ortamı yaşamını kolaylaştırıcı şekilde adapte etmesini sağlayan ev-araç-ışyeri düzenlemelerini (yatırımlar), toplum hizmetlerini ve yardımcı cihazları içermektedir<sup>59,85,87,88</sup>. Ayrıca bazı çalışmalarda yemek, ulaşım ve konaklama maliyetlerinin de doğrudan tıbbi olmayan maliyetlerin altında hesaplandığı görülmektedir<sup>55</sup>.

Toplum hizmetleri; hastalara sağlanan ev yardımı, transfer gibi hizmetleri kapsamaktadır<sup>92,93</sup>. Bazı ülkelerde evde hastalara yardımcı olması için kişisel asistan hizmetinin kullanımı da toplum hizmetleri kapsamında değerlendirilmektedir<sup>56,83,85-87,91</sup>. Yardımcı cihazlar ise daha çok hastalara hareket kolaylığı sağlayan tekerlekli sandalyeleri, asansörleri (yatak, kat, merdiven vb.), rampaları, rayları ve hastaların yürütmesine yardımcı olan yürüteç, baston, gibi yürüme yardımcılarını kapsamaktadır<sup>90,92,93</sup>. Ayrıca gözlük gibi görme yardımcılarını ile özel kullanım cihazları da bazı çalışmalarda yardımcı cihazlar içinde yer almaktadır<sup>51,56,59</sup>. Son olarak hastalara aile bireyleri ve yakınları tarafından verilen bakımın maliyeti olarak hesaplanan informal bakım maliyetlerinin 5 çalışmada hesaplanmadığı<sup>55,65,67,94,99</sup>, 44 çalışmada doğrudan ve/veya doğrudan tıbbi olmayan maliyetlerin, 3 çalışmada ise dolaylı maliyetlerin altında<sup>66,76,77</sup> incelendiği saptanmıştır. Maliyetlerin farklı kategoriler altında yer almasının bazı temel sebepleri olduğu belirtilmektedir. Bunların; maliyetlerin değerlendirildiği sağlık hizmetleri sisteminin kendine has özelliklerinden ya da çalışma tasarımındaki bazı farklılıklardan kaynaklanabileceği ve bu sebeplerle çalışmalar arasındaki maliyetlerin (parasal değeri ve oranları) büyük ölçüde değişebileceği ifade edilmektedir<sup>18</sup>.

Nitekim Tablo 2. detaylı olarak incelendiğinde çalışmalarda hesaplanan maliyet bileşenlerinin oranları arasında da farklılıklar olduğu ve çalışmalar arasında değişiklik gösterdiği görülmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda benzer şekilde doğrudan maliyetler içerisinde sağlık bakım hizmetleri (ayakta-yatarak-günübirlik tedaviler) ile ilaç tedavilerinin (DMD'ler ve diğer ilaçlar) ana maliyet bileşenleri olduğu ve doğrudan maliyetlerin %1'i95 ile %91'ini55 temsil ettiği görülmektedir. Dolaylı maliyetler açısından değerlendirildiğinde ise üretim kaybı nedeniyle oluşan maliyet bileşeninin de çalışmalar arasında farklı oranlara sahip olduğu görülmektedir. Hesaplanan en düşük üretimkayıboranının %3 ile74 Türkiye'de; en yüksek %68 ile İsveç'te65 olduğu görülmektedir. Bu farkın sebepleri arasında, kadınların işgücüne katılım oranlarındaki farklılıkların ve/veya kayıt dışı istihdam gibi durumların olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde informal bakım maliyeti açısından değerlendirildiğinde de en yüksek maliyet oranının %30 ile İspanya'da63 ve %29 ile İtalya'da95, en düşük %5 ile İsveç'te56 olduğu görülmektedir. Bu farklılığın ise ülkelerin sosyo-kültürel yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Örneğin İspanya ve İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde hastalara bakım hizmetinin aile bireyleri tarafından sunulması yaygın bir durumdur ve kültürel olarak kabul edilen bir bakım şeklidir<sup>95</sup>. İsveç gibi ülkelerde ise toplum hizmeti olarak kişisel asistanların kullanımının yoğun olması<sup>56</sup> sebebi ile informal bakım hizmeti kullanan hastaların ve maliyetlerinin oranı daha düşüktür.

Kapsama alınan 52 çalışma arasından 33 çalışmada, çalışmacılar tarafından MS için toplam maliyetlerin hesaplandığı görülmüştür. Çalışmacılar doğrudan (tıbbi ve/veya tıbbi olmayan) ve dolaylı maliyet başlıkları altında yer alan MS'in maliyet bileşenlerinin parasal değerlerini hesaplayarak, MS hastalığının toplam maliyetini tespit etmişlerdir. Maliyetler çalışmalarda yıllık olarak sunulmuş olup, maliyetlerin 3 aylık<sup>95,99</sup> ve 5 aylık<sup>76</sup> olarak hesaplandığı çalışmalarda ise maliyetlerde 1 yıllık dönüşümler yapılmıştır. SAGP'ye ve %1'lik enflasyon oranı ile 2015 yılına göre yeniden hesaplanan ve yıllık olarak sunulan toplam maliyetlere ilişkin detaylı bilgiler Tablo 3.'te yer almaktadır.

Tablo 3 detaylı olarak incelendiğinde 2015 yılına göre \$ cinsinden hesaplanan toplam maliyetler geri ödeme kurumu perspektifinden en düşük 1.466 \$ ile Panama'da<sup>55</sup>, en yüksek 25.849 \$ ile Fransa'dadır<sup>54</sup>. Bu iki çalışma arasında hesaplanan maliyetler arasında yaklaşık 18 katlık (17,6) bir fark söz konusudur. En düşük ve en yüksek maliyetlerin (uç değerlerin) hesaplandığı bu iki çalışmanın çıkarılması ile 2015 yılına göre hesaplanan ortalama maliyet, 21.648 \$'dır. Toplumsal perspektiften hesaplanan maliyetlere bakıldığında, MS hastalığının hasta başına yıllık en düşük maliyeti 3.329 \$ ile İran'da iken<sup>99</sup>, en yüksek 58.906 \$ ile İrlanda'dadır<sup>97</sup>. Bu iki çalışma arasında da yaklaşık 18 katlık (18,2) bir fark söz konusudur. En düşük ve en yüksek maliyetlerin (uç değerlerin) hesaplandığı bu 2 çalışmanın çıkarılması ile 2015 yılına göre hesaplanan ortalama maliyet ise 40.384 \$'dır. Tarama sonucunda araştırma kapsamına alınan çalışmalarda doğrudan ve



dolaylı olarak hesaplanan maliyetler araştırılmıştır. Hesaplanmasının zor olması, çalışmalarda ortak bir metodolojik yaklaşım bulunmaması ve sıklıkla toplam maliyetlere dahil edilmemesi sebebiyle maddi olmayan maliyetler çalışmalarda hesaplanmış ve toplam maliyetlere dahil edilmiş olsa bile<sup>97</sup> bu sistematik derleme çalışmasında göz önüne alınmamış ve sonuçları araştırılmamıştır. Çalışmalarda hesaplanan doğrudan ve dolaylı maliyetlere ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 3. MS'te Hasta Başına Yıllık Toplam Maliyetler (Doğrudan+Dolaylı)**

İlk Yazının Adı (vd.) Yayın Yılı	Perspektif	Ülke	Maliyet Yılı	Para Birimi	Toplam Maliyetler (Yerel Para Birimi ile)	SAGP Oranı	Toplam Maliyetler (SAGP- $\text{\$}$ )	2015 Yılına Göre Maliyetler ( $\text{\$}$ )
Amato vd. 2002 <sup>95</sup>	T	İtalya	1996	ITL <sup>^</sup>	20.472	0,80	25.618	30.949
Torabipour vd 2014 <sup>99</sup>	T	İran	2012	R	34.575.876	10701,56	3.231	3.329
Karampampa vd. 2012 <sup>71</sup>	T	İtalya	2009	€	26.041	0,77	33.794	35.873
Kobelt vd. 2006 <sup>60</sup>	T	İtalya	2005	€	38.845	0,85	45.425	50.177
Ponzio vd. 2015 <sup>96</sup>	T	İtalya	2011	€	37.948	0,76	50.018	52.049
Ruutinen vd. 2016 <sup>98</sup>	T	Finlandiya	2013	€	46.994	0,91	51.906	52.949
Fogarty vd. 2014 <sup>77</sup>	T	İrlanda	2012	€	37.961	0,82	46.121	47.518
Carney vd. 2018 <sup>97</sup>	T	İrlanda	2015	€	47.683	0,81	58.906	58.906
Karampampa vd. 2012 <sup>70</sup>	T	İspanya	2009	€	29.401	0,72	40.949	43.468
Kobelt vd. 2006 <sup>63</sup>	T	İspanya	2005	€	33.456	0,77	43.477	48.026
Gracia vd. 2018 <sup>55</sup>	Ö	Panama	2015	\$	777,99	0,54	1.446	1.466
	T				23.803		44.240	44.240
Casado vd. 2006 <sup>41</sup>	T	İspanya	2002	€	24.272	0,74	32.698	37.213
Sicras-Mainar vd. 2017 <sup>94</sup>	T	İspanya	2015	€	25.103	0,66	37.774	37.774
Kobelt vd. 2006 <sup>53</sup>	Ö	Belçika	2005	€	17.683	0,89	19.829	21.904
	T				32.466		36.406	40.215
Kobelt vd. 2006 <sup>52</sup>	Ö	Avusturya	2005	€	20.012	0,88	22.691	25.065
	T				40.309		45.705	50.487
Johansson vd. 2012 <sup>73</sup>	T	Fransa	2009	€	20.738	0,86	24.054	25.789
Kobelt vd. 2009 <sup>54</sup>	Ö	Fransa	2007	€	21.451	0,89	24.110	25.849
	T				44.384		49.887	54.020
Karampampa vd. 2012 <sup>75</sup>	T	Kanada	2009	CAN \$	37.672	1,20	31.215	33.135
Blahova-Dusankova vd. 2012 <sup>66</sup>	T	Çekya	2007	€	12.227	0,82*	14.892	16.126
Karampampa vd. 2013 <sup>67</sup>	T	Hollanda	2011	€	47.173	0,84	56.423	58.714
Kobelt vd. 2006 <sup>59</sup>	T	Hollanda	2005	€	29.423	0,90	32.796	36.227
Kobelt vd. 2006 <sup>62</sup>	Ö	Almanya	2005	€	18.988	0,87	21.757	24.033
	T				39.998		45.831	50.626
Kobelt vd. 2001 <sup>51</sup>	Ö	Almanya	1999	DM	12.685	0,95	13.295	15.589
	T				33.446		35.054	41.104
Kobelt vd. 2006 <sup>64</sup>	T	ABD	2004	USD \$	47.215	1,00	47.215	52.676
Palmer vd. 2013 <sup>23</sup>	T	Avustralya	2010	AUD \$	48.945	1,50	32.570	34.231
Taylor vd. 2007 <sup>67</sup>	T	Avustralya	2002	AUD \$	35.481	1,34	26.548	30.214
Berg vd. 2006 <sup>58</sup>	T	İsveç	2005	SEK**	486.354	9,48	51.307	56.675
Henriksson vd. 2001 <sup>56</sup>	T	İsveç	1998	SEK***	447.460	9,37	47.622	56.399
Gyllensten vd. 2018 <sup>65</sup>	T	İsveç	2013	SEK****	319.362	8,60	36.145	36.871
Karampampa vd. 2012 <sup>72</sup>	T	İngiltere	2009	£	21.512	0,71	30.325	32.191
Kobelt vd. 2006 <sup>61</sup>	T	İngiltere	2005	£	30.263	0,71	42.767	47.241
Kobelt vd. 2000 <sup>57</sup>	T	İngiltere	1999	£	16.717	0,72	23.032	27.007
Karabudak vd. 2015 <sup>74</sup>	T	Türkiye	2011	TL	18.700	0,97	19.355	20.141
Ortalama	Ö	5 Ülke	-	-	-	-	-	21.648
	T							Tümü

\*Makalede döviz kuru dönüşümü için kur belirtilmemiştir. Bu sebeple "Euro Area" için belirlenen SAGP değeri (0.73) kullanılmıştır.

\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 9.0736 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

\*\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 8.31 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

\*\*\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 8.6494 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

<sup>^</sup>Makalede döviz kuru dönüşümü için kur belirtilmemiştir. Bu sebeple Avrupa Merkez Bankası (European Central Bank) tarafından belirlenen dönüşüm oranı ile (1 € = 1936.27 ITL) ITL'den EURO'ya dönüştürülmüştür<sup>102</sup>.

Tablo 4. detaylı olarak incelendiğinde 29 çalışmada doğrudan ve dolaylı maliyetlerin ayrıntılı olarak hesaplandığı ve sonuçlarının detaylı olarak sunulduğu görülmektedir. Çalışmalarda maliyetlerin yüzdelere bakıldığında doğrudan maliyetlerin toplam maliyetler içerisindeki oranının en düşük %21,5 ile İtalya'da<sup>95</sup> hesaplandığı; en yüksek %95,5 ile Türkiye'de<sup>74</sup> hesaplandığı görülmektedir. Dolaylı

maliyetlerin de yine aynı iki çalışmada en düşük ise %4,5 ile Türkiye'de<sup>74</sup> ve en yüksek %78,5 İtalya'da<sup>95</sup> hesaplandığı görülmektedir. SAGP (\$) ve enflasyon oranı ile 2015 yılına göre yeniden hesaplanan maliyetlere bakıldığında ise doğrudan maliyetlerin en düşük 3.097 \$ ile İran'da<sup>99</sup>, en yüksek 38.540 \$ ile İsveç'te<sup>58</sup> hesaplandığı görülmektedir. Doğrudan maliyet hesaplamalarında en düşük ve en yüksek maliyetlerin hesaplandığı çalışmalar çıkarıldığında 2015 yılına göre hesaplanan ortalama doğrudan maliyetin 23.305 \$ olduğu görülmektedir. Dolaylı maliyet hesaplamalarına bakıldığında ise en düşük maliyetin 229 \$ ile İran'da<sup>99</sup>, en yüksek maliyetin 29.305 \$ ile İrlanda'da<sup>97</sup> hesaplandığı tespit edilmiştir. Dolaylı maliyet hesaplamalarında en düşük ve en yüksek maliyetlerin hesaplandığı çalışmalar çıkarıldığında 2015 yılına göre hesaplanan ortalama dolaylı maliyetin 22.046 \$ olduğu görülmektedir. Kapsama alınan çalışmalarda EDSS'den alınan puanlara ve/veya engellilik kategorilerine göre hesaplanan hasta başına maliyetler araştırılmıştır. Hesaplanan maliyetlere ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 5.'te sunulmuştur.

**Tablo 4. Doğrudan ve Dolaylı Maliyet Dağılımları Yıllık (%)**

İlk Yazının Adı (vd.) Yayın Yılı	Ülke (Yerel Para Birimi)	Maliyet Yılı	Yerel Para Birimine Göre Maliyet Kategorileri ve Oranları (%)				SAGP (\$) ve %1'lik enflasyon oranı ile 2015 yılına göre hesaplanmış	
			Doğrudan		Dolaylı		Doğrudan	Dolaylı
			Doğrudan	%	Dolaylı	%		
Torabipour vd. 2014 <sup>99</sup>	İran (IRR)	2012	32.167.380	%93,1	2.408.492	%6,9	3.097	229
Amato vd. 2002 <sup>95</sup>	İtalya (ITL)	1996	8.536.000	%21,5	31.100.000	%78,5	6.664	24.283
Kobelt vd. 2006 <sup>60</sup>	İtalya (€)	2005	27.535	%71	11.310	%29	35.568	14.610
Ponzio vd. 2015 <sup>96</sup>		2011	26.911	%71	11.037	%29	36.910	15.138
Ruutiainen vd. 2016 <sup>98</sup>	Finlandiya (€)	2013	26.411	%56,2	20.583	%43,8	29.758	23.192
Fogarty vd. 2014 <sup>77</sup>	İrlanda (€)	2012	17.103	%45	20.858	%55	21.409	26.110
Carney vd. 2018 <sup>97</sup>		2015	14.877	%31,2	23.746	%49,8	18.380	29.335
Kobelt vd. 2006 <sup>63</sup>	İspanya (€)	2005	24.682	%73,8	8.775	%26,2	35.431	12.596
Casado vd. 2006 <sup>41</sup>	İspanya (€)	2002	15.860	%65	8.142	%35	21.965	12.483
Sicras-Mainar vd. 2017 <sup>94</sup>	İspanya (€)	2015	9.790	%39	15.313	%61	14.731	23.042
Kobelt vd. 2006 <sup>53</sup>	Belçika (€)	2005	20.862	%64,9	11.604	%35,1	25.840	14.373
Kobelt vd. 2006 <sup>52</sup>	Avusturya (€)	2005	25.653	%63,7	14.657	%36,3	32.130	18.358
Johansson vd. 2012 <sup>73</sup>	Fransa (€)	2009	17.672	%85,4	3.022	%14,6	20.498	3.721
Kobelt vd. 2009 <sup>54</sup>		2007	23.654	%53,3	20.720	%46,7	28.790	25.219
Karampampa vd. 2012 <sup>75</sup>	Kanada (CAN \$)	2009	17.329	%46	20.343	%54	15.311	17.952
Blahova-Dusankova vd. 2012 <sup>66</sup>	Çekya (€)	2007	6.753	%55,2	5.519	%44,8	8.906	7.279
Karampampa vd. 2013 <sup>68</sup>	Hollanda (€)	2011	12.265	%43	20.284	%57	15.266	25.246
Kobelt vd. 2006 <sup>59</sup>	Hollanda (€)	2005	15.947	%54	13.476	%46	19.635	16.592
Kobelt vd. 2006 <sup>62</sup>	Almanya (€)	2005	20.087	%47,8	16.911	%42,2	25.424	21.404
Kobelt vd. 2001 <sup>51*</sup>	Almanya (DM)	1999	37.591	%57,5	27.830	%42,5	23.544	17.485
Kobelt vd. 2006 <sup>64</sup>	ABD (USD \$)	2004	29.634	%62,8	17.581	%27,2	33.062	19.614
Palmer vd. 2013 <sup>23</sup>	Avustralya (AUD \$)	2010	25.659	%52,4	23.286	%47,6	17.946	16.285
Taylor vd. 2007 <sup>67</sup>		2002	20.396	%57,5	15.085	%42,5	17.368	12.846
Berg vd. 2006 <sup>58**</sup>	İsveç (€)	2005	36.450	%68	17.151	%32	38.540	18.135
Henriksson vd. 2001 <sup>56***</sup>		1998	35.728	%67	17.518	%33	37.422	18.348
Gyllensten vd. 2018 <sup>65****</sup>		2013	23.051	%75	13.242	%25	23.656	13.590
Kobelt vd. 2006 <sup>61</sup>	İngiltere (£)	2005	19.108	%63,2	11.174	%36,8	29.828	17.443
Kobelt vd. 2000 <sup>57</sup>		1999	9.022	%54	7.695	%46	14.575	12.432
Karabudak vd. 2015 <sup>73</sup>	Türkiye (TL)	2011	17.855	%95,5	845	%4,5	19.230	910
<b>Ortalama</b>	-	-	-	-	-	-	23.305	22.046

\*SAGP ile USD'ye dönüştürülmeden önce DM'den EURO'ya dönüştürülmüştür. Avrupa Merkez Bankası'nın belirlediği dönüşüm oranı (1 € = 1.95583 DM) kullanılmıştır<sup>102</sup>.

\*\*SAGP ile USD'ye dönüştürülmeden önce makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 9.0736 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

\*\*\* SAGP ile USD'ye dönüştürülmeden önce makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 8.31 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

\*\*\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 8.6494 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

Tablo 5. detaylı olarak incelendiğinde çalışmalarda hastaların EDSS'den aldıkları puan ortalamalarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Ortalamanın en düşük 1.8 ile Almanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada<sup>69</sup> ve en yüksek 5.5 ile İngiltere'de gerçekleştirilen bir çalışmada<sup>93</sup> olduğu görülmektedir. EDSS değerlerinin hesaplandığı çalışmalar baz alınarak yeniden hesaplanan ortalama EDSS değerinin ise 3.7 olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda hastaların EDSS'den alınan puanlara göre sıklıkla hafif (mild), orta (moderate) ve şiddetli (severe) olarak engellilik durumlarının seviyelendirildiği/kategorize edildiği

görülmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmacıların hastalık maliyetini hesaplarken hastaların EDSS'den aldıkları farklı puan aralıklarını kullandıkları görülmektedir.

**Tablo 5. Engellilik Seviyesine Göre Hesaplanan Hasta Başına Yıllık Maliyetler**

İlk Yazanın Adı (vd.) Yayın Yılı	Ülke (Para Birimi) Maliyet Yılı	EDSS Ort.	SAGP Oran	2015 Yılına Göre Maliyetler \$ (%) (EDSS puanlarına/engellilik kategorilerine göre)				
				<3	Mild	Mod.	Sev.	≥7
Torabipour vd. 2014 <sup>99</sup>	İran (IRR)* 2012	2.2	10701,6	-	2.958	4.822	7.724	-
Ysraelit vd. 2014 <sup>100</sup>	Arjantin (\$) ** 2012	4.0	3,21	-	51.580	58.281	72.609	-
Amato vd. 2002 <sup>95</sup>	İtalya (€) *** 1996	-	0,80	11.760 (0-1.5)	21.199	34.902	46.222 (7-9.5)	54.379
Karampampa vd. 2012 <sup>71</sup>	İtalya (€) 2009	2.7	0,77	-	29.836	56.930	54.540	-
Battaglia vd. 2017 <sup>87</sup>	İtalya (€) 2015	3.7	0,74	-	31.009	54.300	72.174	-
Kobelt vd. 2006 <sup>60</sup>	İtalya (€) 2005	4.6	0,85	-	15.501	73.630	91.713	-
Ponzio vd. 2015 <sup>96</sup>	İtalya (€) 2011	4.0	0,76	-	30.895	59.231	85.618	-
Ruutiainen vd 2016 <sup>98</sup>	Finlandiya (€) 2013	4.0	0,91	12.089 (0)	-	-	-	123.830 (9)
Rasmussen vd. 2017 <sup>90</sup>	Danimarka DKK* 2015	4.2	7,30	-	26.960	39.338	73.014	-
Fogarty vd. 2014 <sup>77</sup>	İrlanda (€) 2012	3.6	0,82	-	24.655	56.143	120.130	-
Carney vd. 2014 <sup>97</sup>	İrlanda (€) 2015	-	0,81	-	43.167	71.475	124.222	-
Karampampa vd. 2012 <sup>70</sup>	İspanya (€) 2009	2.7	0,72	-	30.396	64.976	87.742	-
Gracia vd. 2014 <sup>55</sup>	Panama (\$) 2015	-	0,53	-	45.866	45.061	34.959	-
Oreja-Guevara vd. 2014 <sup>84</sup>	İspanya (€) 2015	3.4	0,66	-	30.998	72.980	103.376	-
Kobelt vd. 2006 <sup>63</sup>	İspanya (€) 2005	4.2	0,77	14.695 (0-1)	EDSS (7) 64.976			94.302 (8-9)
Casado vd. 2006 <sup>41</sup>	İspanya (€) 2002	2.7	0,74	22.185 (0)	28.830	42.729	63.164	81.014 (7.5-9.5)
Sicras-Mainar vd. 2006 <sup>94</sup>	İspanya (€) 2015	2.5	0,66	-	34.845	-	44.002	-
Boyko vd. 2017 <sup>92</sup>	Rusya (RUB)* 2015	2.9	23,56	-	24.530	35.055	42.992	-
Orlewska vd. 2005 <sup>76</sup>	Polonya (PLN)* 2001	-	1,84	-	16.454	23.434	27.731	-
Selmaç vd. 2017 <sup>89</sup>	Polonya (PLN)* 2015	3.5	1,76	-	27.598	33.548	46.242	-
Sá vd. 2017 <sup>91</sup>	Portekiz (€) 2015	3.8	0,58	-	28.215	49.077	58.824	-
Kobelt vd. 2006 <sup>53</sup>	Belçika (€) 2005	4.2	0,89	14.864 (0-1)	-	-	-	63.791 (8-9)
Dubois vd. 2017 <sup>80</sup>	Belçika (€) 2015	4.6	0,80	-	31.759	56.640	77.521	-
Péntek vd. 2017 <sup>88</sup>	Macaristan (HUF)* 2015	3.9	132,52	-	25.898	39.710	46.996	-
Kobelt vd. 2006 <sup>51</sup>	Avusturya (€) 2005	4.4	0,88	-	20.040	68.261	79.909	-
Berger vd. 2017 <sup>79</sup>	Avusturya (€) 2015	4.4	0,80	-	31.430	55.221	92.412	-
Johansson vd. 2012 <sup>73</sup>	Fransa (€) 2009	2.6	0,86	-	19.711	36.017	54.161	-
Kobelt vd. 2009 <sup>54</sup>	Fransa (€) 2007	4.4	0,89	-	29.278	53.702	80.864	-
Lebrun-Frenay vd. 2017 <sup>82</sup>	Fransa 2015 (€)	3.6	0,81	-	27.954	47.126	59.494	-
Karampampa vd. 2012 <sup>75</sup>	Kanada (CAN)* 2009	3.0	1,20	-	27.257	41.194	68.902	-
Blahova-Dusankova vd. 2012 <sup>66</sup>	Çekya (€) 2007	3.4	0,82	-	13.064	18.548	30.176	-
Havrdova vd. 2017 <sup>81</sup>	Çekya (CZK)* 2015	3.5	12,93	-	19.869	32.858	37.806	-
Calabrese vd. 2017 <sup>86</sup>	İsviçre (CHF)* 2015	3.1	1,23	-	23.959	54.069	89.683	-
Karampampa vd. 2013 <sup>68</sup>	Hollanda (€) 2011	-	0,84	-	38.506	63.547	125.048	-
Kobelt vd. 2006 <sup>59</sup>	Hollanda (€) 2005	3.9	0,90	11.079 (-1)	-	-	-	96.037 (8-9)
Uitdehaag vd. 2017 <sup>83</sup>	Hollanda (€) 2015	4.9	0,81	-	28.527	39.888	62.364	-
Karampampa vd. 2012 <sup>69</sup>	Almanya (€) 2009	1.8	0,81	-	27.737	52.299	84.193	-
Kobelt vd. 2006 <sup>62</sup>	Almanya (€) 2005	3.8	0,87	23.416 (0-1)	-	-	-	89.231 (8-9)
Kobelt vd. 2001 <sup>50</sup>	Almanya (DM)**** 1999	4.4	-	-	17.469	44.770	75.245	-
Flachenecker vd. 2017 <sup>6</sup>	Almanya (€) 2015	4.0	0,78	-	36.250	56.562	80.600	-
Kobelt vd. 2006 <sup>64</sup>	ABD (USD)* 2004	4.2	1,00	-	36.033	56.110	62.979	-
Palmer vd. 2013 <sup>23</sup>	Avustralya (AUD) 2010	-	1,50	-	24.435	41.187	44.275	-
Taylor vd. 2007 <sup>67</sup>	Avustralya (AUD) 2002	-	1,34	-	14.390	16.790	26.444	-
Berg vd. 2006 <sup>58</sup>	İsviç (€)***** 2005	5.1	9,48	16.911 (0-1)	-	-	-	122.654 (8-9)

Henriksson vd. 2001 <sup>56</sup>	İsveç (€)***** 1998	4,9	9,40	-	19.677	38.200	96.348	-
Brundin vd. 2017 <sup>85</sup>	İsveç (SEK)* 2015	4,7	8,85	-	27.598	43.391	100.305	-
Gyllensten vd. 2018 <sup>65</sup>	İsveç (€)***** 2013	-	8,60	-	27.885	48.675	57.710	66.926 (7-9.5)
Karampampa vd. 2012 <sup>72</sup>	İngiltere (£)* 2009	3,9	0,71	-	17.719	38.748	88.313	-
Kobelt vd. 2006 <sup>52</sup>	İngiltere (£) 2005	5,1	0,71	-	18.732	-	93.662	-
Kobelt vd. 2006 <sup>57</sup>	İngiltere (£) 1999	5,1	0,72	-	11.669	20.800	43.100	-
Thompson vd. 2017 <sup>93</sup>	İngiltere (£) 2015	5,5	0,69	-	16.465	32.786	52.718	-
Karabudak vd. 2015 <sup>74</sup>	Türkiye (TL)* 2011	2,2	0,97	-	16.606	28.005	47.614	-
<b>Ortalama</b>	-	3,7	-	-	26.925	44.429	66.792	-

\*Rus Rublesi (RUB), Polonya Zlotisi (PLN), Danimarka Kronu (DKK), İran Riyali (IRR), Macaristan Forinti (HUF), Kanada Doları (CAN), Avustralya Doları (AUD), Çek Kronu (CZK), İsviçre Frangı (CHF), Amerikan Doları (USD), İsveç Kronu (SEK), Pound/Sterlin (£), Türk Lirası (TL), İtalyan Lireti (ITL), Alman Markı (DM).

\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 USD \$ = 4.46 ARD \$) ile USD'den ARD'ye (Arjantin Doları) dönüştürülmüştür.

\*\*\* SAGP ile USD'ye dönüştürülmeden önce ITL'den EURO'ya (1 € = 1936.27 ITL) dönüştürülmüştür.

\*\*\*\* SAGP ile USD'ye dönüştürülmeden önce DM'den EURO'ya (1 € = 1.95583 DM) dönüştürülmüştür.

\*\*\*\*\* SAGP ile USD'ye dönüştürülmeden önce makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 9.0736 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

\*\*\*\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 8.31 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

\*\*\*\*\* Makalede belirtilen döviz kuru (1 € = 8.6494 SEK) ile EURO'dan SEK'e dönüştürülmüştür.

Farklı ülkelerde ve farklı yıllarda gerçekleştirilen hastalık maliyeti çalışmalarda hastaların engellilik seviyelerine göre hesaplanan maliyetler, 2015 yılı için SAGP (\$) ve ortak enflasyon oranı ile yeniden hesaplanmıştır. 2015 yılı için hesaplanan maliyet değerlerine bakıldığında, hastaların engellilik seviyeleri yükseldikçe toplam maliyetlerinin de arttığı görülmektedir. Yapılan hesaplamalar sonucunda hafif engellilik seviyesine sahip hastaların hasta başına yıllık maliyetlerinin 2.958 \$ ile en düşük İran'da<sup>99</sup>, 51.580 \$ ile en yüksek Arjantin'de<sup>100</sup> olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde orta engellilik seviyesine sahip hastaların hasta başına yıllık maliyetlerinin 4.822 \$ en düşük İran'da<sup>99</sup> ve 73.630 \$ ile en yüksek İtalya'da<sup>60</sup> olduğu tespit edilmiştir. Yine şiddetli engellilik seviyesine sahip hastaların hasta başına yıllık maliyetlerinin 7.724 \$ ile en düşük İran'da<sup>99</sup> ve 125.048 \$ ile en yüksek Hollanda'da<sup>68</sup> hesaplandığı görülmüştür. EDSS'den alınan puanlara göre hastaların engellilik durumlarının hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmadan hasta başına yıllık maliyetlerin tespit edildiği çalışmalarda ise en düşük maliyetin (0-1) puan aralığı için 11.079 \$ ile Hollanda'da<sup>59</sup>; en yüksek maliyetin (9) puan için 123.830 \$ ile Finlandiya'da<sup>98</sup> hesaplandığı saptanmıştır. Hastaların engellilik durumunun minimum seviyede olduğu (0-1) puan aralığında hesaplanan en düşük maliyet ile (11.079 \$), hastaların engellilik durumlarının maksimum seviyede olduğu (9) puan için hesaplanan hasta başına yıllık maliyet (123.830 \$) göz önüne alındığında, aralarında yaklaşık 11 katlık (11,2) bir fark olduğu ifade edilmektedir. Hastaların hafif, orta ve şiddetli olarak kategorize edilen engellilik seviyelerine göre hesaplanan en düşük ve en yüksek maliyetler (uç değerler) çıkarılarak ortalama maliyetler yeniden hesaplanmıştır. Ortalama maliyetlerin 2015 yılına göre yeniden hesaplanan değerlerinin sırası ile 26.925 \$, 44.429 \$ ve 66.792 \$ olduğu ve hastaların engellilik seviyelerinin artması ile birlikte artış gösterdiği görülmektedir. Nitekim Tablo 5. detaylı olarak incelendiğinde Panama'da gerçekleştirilen çalışma<sup>55</sup> dışındaki tüm çalışmalarda hastaların engellilik seviyelerinin hafif durumdan şiddetli duruma yükselmesi ile hasta başına yıllık maliyetlerin artış gösterdiği görülmektedir. Gracia ve diğerleri (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada hastaların engellilik seviyesine göre 2015 yılına uyarlanmış toplam maliyetleri sırası ile 45.866 \$ (hafif), 45.061 \$ (orta) ve 34.959 \$ (şiddetli) olarak hesaplanmıştır. Maliyetlerin hastaların engellilik seviyelerine göre azalış göstermesinin temel sebebi ise çalışmadaki hasta grubunun ortalama %61'inin hafif, %26'sının orta ve %13'ünün şiddetli seviye engelliliğe sahip olmalarıdır. Hastaların en önemli maliyet kalemleri doğrudan tıbbi maliyetlerden ve bu maliyetlerin içindeki hastalığı modifiye edici/immünomodülatör ilaç tedavilerinden oluşmasıdır. DMD'ler hastalığın daha erken aşamalarında (hafif ve orta), geç aşamalarına (şiddetli) kıyasla daha yüksek etkililiğe ve dolayısı ile daha yüksek kullanıma sahiptir<sup>103</sup>. Bu bakımdan DMD kullanımı, özellikle hafif ve orta seviye engelliliğe sahip MS'li hastalar için sağlık bakım maliyetlerinin büyük çoğunluğunu temsil etmektedir<sup>17</sup>. Bu nedenle hafif ve orta seviye engelliliğe sahip hastalarda DMD kullanımı daha yüksektir. Panama'daki çalışmada hastaların engellilik seviyelerine göre hesaplanan DMD maliyetleri sırası ile 22.635 \$ (hafif), 22.182 \$ (orta) ve 14.588 \$'dir (şiddetli) ve yine hastaların toplam maliyetlerinin sırası ile %94, %92 ve %78'ini oluşturmaktadır.

## Tartışma ve Sonuç

Bu sistematik derleme çalışmasında, kapsama alınan 52 çalışmanın sundukları maliyet sonuçları bağlamında yıllık hasta başına toplam (doğrudan+dolaylı) ve hastaların EDSS ile ölçülen engellilik seviyelerine göre toplam (doğrudan+dolaylı) maliyetleri 2015 yılına göre SAGP (\$) ve %1'lik enflasyon oranı kullanılarak değerlendirilmiştir. Farklı ülkelerde ve farklı yıllarda MS'in maliyetlerini tespit eden çalışma sonuçlarından elde edilen tahminler ile bu çalışmanın sonuçları arasında karşılaştırmalar yapılarak çeşitli çıkarımlarda bulunulmuştur.

Literatürde MS hastalarının engellilik seviyelerine/kategorilerine göre maliyetlerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Bu çalışmalardan biri 1966-2002 yıllarını kapsayan sistematik literatür taraması çalışmasıdır. Çalışmada EDSS ile belirlenen engellilik seviyelerine göre MS'in doğrudan ve dolaylı maliyetlerindeki değişimin ortaya konulması amacı ile kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Tarama Medline veri tabanı üzerinden gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, İngilizce dilinde, tam metin olarak yayımlanan ve hastalar üzerinde yürütülen kohort çalışmaları kapsama alınmıştır. Tarama, sonradan eklenen 3 çalışma dahil toplam 194 çalışmayla sonuçlanmıştır. Dahil etme ve dışlama kriterleri sonucunda, doğrudan ve/veya dolaylı maliyet hesaplamaları göz önüne alınarak toplam 10 makale değerlendirme kapsamına alınmıştır. Çalışmalarda hesaplanan maliyetler 2002 yılına uyarlanarak USD (\$) cinsinden sunulmuştur. Çalışma sonucunda, bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde hastaların engellilik seviyelerinin artması ile birlikte doğrudan ve dolaylı maliyetlerin yükseldiği ortaya konulmuştur<sup>18</sup>.

MS hastalarının ortalama yıllık maliyetlerinin tahmin edilmesi amacı ile hastalık maliyet çalışmalarının sonuçlarının incelendiği bir diğer çalışma 2002-2012 yıllarını kapsayan sistematik derleme çalışmasıdır. Çalışma hastaların toplam maliyetlerinin tespit edilmesi amacı ile yapılmıştır. Çalışmada İngilizce olarak yayınlanan ve toplam maliyetlerin değerlendirildiği hastalık maliyeti çalışmaları kapsama alınmıştır. Tarama PubMed veri tabanı üzerinden gerçekleştirilmiş olup 130 çalışma ile sonuçlanmış olup dışlama ve dahil etme kriterleri çerçevesinde hastaların toplam maliyetlerinin tespit edildiği 17 çalışma, değerlendirme kapsamına alınmıştır. Çalışma sonucunda tespit edilen maliyetler SAGP (\$) ile yeniden hesaplanarak sunulmuş ve 2012 yılı için ortalama maliyet 41.133 \$ olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada DMD maliyetlerinin, doğrudan maliyetler içerisinde en yüksek orana sahip olan maliyet unsuru olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde MS'in sağlık sistemi ve toplum üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturduğu ortaya konulmuştur. Hastaların EDSS ile belirlenen engellilik seviyelerine göre toplam maliyetlerinin nasıl değiştiğinin tespit edilmesine yönelik yapılacak çalışmaların gerekli ve önemli olduğu vurgulanmıştır<sup>10</sup>.

MS'te hastaların EDSS ile belirlenen engellilik seviyelerine göre maliyetlerinin tespit edilmesi ve çalışmalardaki metodolojik benzerliklerin/farklılıkların ortaya konulması amacı ile yapılan diğer bir çalışma 1969-2014 yıllarını kapsamaktadır. Bu çalışma PubMed ve PubMed'e ek olarak HEED (Health Economic Evaluations Database) veri tabanında yapılan taramaları ve hariçten eklenen 3 çalışmayı içermektedir. Çalışmada dahil etme kriterleri olarak İngilizce dilinde, tam metin olarak uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan, prevalans ve/veya insidans bazlı yaklaşımın kullanıldığı, OECD ülkelerinde yapılan çalışmalar belirlenmiş ve tarama sonucunda elde edilen 2.621 çalışmadan 29'u değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmada doğrudan ve/veya dolaylı maliyetler göz önüne alınmış, maddi olmayan maliyetler hesaplamalara dahil edilmemiştir. Çalışmada tüm maliyetler belirlenen ortak bir enflasyon oranı ile 2011 yılına göre SAGP (\$) cinsinden sunulmuştur. Çalışma sonucunda çalışmalarda aşağıdan yukarıya ve prevalans bazlı yaklaşımın hâkim olarak kullanıldığı ortaya konulmuş ve bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde toplam maliyetlerin daha yüksek engellilik seviyesinde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmalar arasında mutlak maliyetlerin karşılaştırılmasında güçlükler olması sebebi ile farklı engellilik seviyelerindeki maliyet karşılaştırmaları, göreceli oranlar hesaplanarak yapılmıştır. Hesaplanan oranlar göz önüne alındığında kapsama alınan çalışmaların sonuçlarının benzerlik gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca DMD maliyetlerinin hafif engellilik seviyesine sahip hastalar için ana maliyet bileşeni; şiddetli engellilik seviyesine sahip hastalarda informal bakım maliyetleri ile işgücü/verimlilik kayıplarının ana maliyet bileşeni olduğu tespit edilmiştir<sup>26</sup>.

Yine literatürdeki çalışmalara benzer şekilde MS hastalarının EDSS ile belirlenen engellilik seviyelerine göre toplam maliyetlerinin (doğrudan ve/veya dolaylı) tespit edilmesi amacı ile sistematik derleme çalışması yapılmıştır. Çalışmaya; 1990-2005 yılları arasında PubMed, Embase, Medline, NHSEED, DARE ve HEED veri tabanlarında İngilizce olarak yayınlanan, bireysel hastalar üzerinde gerçekleştirilen ve en az 100 kişilik örnekleme sahip, EDSS ile belirlenen engellilik seviyelerine göre hastaların maliyetlerinin değerlendirildiği çalışmalar dahil edilmiştir. Tarama 288 çalışma ile sonuçlanmış, dahil etme ve dışlama kriterleri sonucunda 13 çalışma değerlendirme kapsamına alınmıştır. Çalışma sonucunda şiddetli engellilik seviyesine sahip hastaların toplam maliyetlerinin hafif engellilik seviyesine sahip hastaların toplam maliyetlerinden 2 ila 17 kere daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kısaca bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde hastaların engellilik seviyelerinin yükselmesi ile toplam maliyetlerin de yükseldiği sonucuna ulaşılmıştır<sup>104</sup>. MS'in hastalık maliyetinin ortaya konulması amacı ile literatürde çeşitli sistematik derleme/tarama çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan çalışmalar arasında çeşitli farklılıklar olmasına rağmen, ortak bir paydaya indirgenerek elde edilen sonuçların MS'in yükselen toplam maliyetleri nedeniyle önemli ve öncelikli olarak ele alınması gereken bir sağlık sorunu olduğunu ortaya çıkarması bakımından önem taşıdığı ifade edilebilmektedir.

Bununla birlikte MS'te engelliliğe neden olan semptomların varlığı hastalığın ekonomik olarak yükünü artırmakla birlikte hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkilemektedir<sup>105</sup>. Nitekim MS'te hastaların engellilik seviyelerinin artmasına paralel olarak yaşam kalitelerinde keskin bir düşüşün, hastalık maliyetlerinde ise keskin bir yükselmenin olduğu belirtilmektedir<sup>16</sup>. Örneğin Avrupa'da MS'in maliyetinin ortaya konulmasına yönelik yapılan bir çalışmada; hafif (mild) ve şiddetli (severe) seviye engelliliğe sahip MS hastaları arasında yaklaşık beş katlık bir farkın olduğu araştırma sonuçlarında yer almaktadır<sup>17</sup>. Bu bakımdan sağlık politikacıları ve hasta organizasyonları dahil olmak üzere sağlık ile doğrudan ve dolaylı ilişkiye sahip pek çok kişi ve kurum için MS'in maliyetlerinin değerlendirilmesi önemli bir konu olarak görülmektedir. Birçok ülkede MS için hastalık maliyeti çalışmaları yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hastalığın kişi başı maliyetlerinin çok yüksek olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde hastalığı modifiye edici ilaçların da önemli derecede maliyet unsuru oluşturduğu belirtilmektedir<sup>16</sup>. MS ile ilgili maliyetler hizmetlerin erişilebilirliğine, kullanımına, fiyatına ve hastalığın şiddetine bağlı değişmekle birlikte en önemli maliyet kalemlerini ise DMD'ler ile birlikte üretim kayıpları ve informal bakım gibi sağlık hizmeti dışındaki unsurlar oluşturmaktadır<sup>17</sup>. Özellikle de hastalığın genç yetişkinlik döneminde başlaması nedeniyle verimlilik kayıpları önemli bir maliyet unsurudur. MS hastalığının sosyo-ekonomik yükününün ortaya konulması amacıyla yapılan bir çalışmada, hastaların erken aşamalarda (hafif-orta seviye engellilik durumlarında) tedavi edilmelerinin geç aşamalarda (şiddetli seviye engellilik durumu) tedavi edilmelerine kıyasla doğrudan (€19,364-€20,491), dolaylı maliyetleri (€15,733-€18,934) ve toplam maliyetlerinin (€39,037-€42,996) daha düşük olduğu, yaşam kalitelerinin ise daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur<sup>106</sup>. Bu kapsamda MS'in toplum üzerindeki ekonomik etkisinin ortaya konulmasının ya da hastalığın tedavi maliyetlerine dair kanıtlar sunulmasının yanında; hastalığın oluşturduğu engellik durumunun, hastaların fonksiyonel durumuna ve toplumsal rollerine etkisinin ölçülmesine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmasına ve ölçüm araçları geliştirilmesine de ihtiyaç olduğu belirtilmektedir<sup>16</sup>. Benzer şekilde hastalığın hastaların yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik olarak da çeşitli çalışmaların yapılması önem taşımaktadır. Bu kapsamda MS hastalarının yaşam kalitelerinin değerlendirildiği çalışma sonuçlarının birleştirilmesine yönelik olarak meta analiz ve sistematik derleme çalışmalarının yapılmasının da literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu sistematik derleme çalışması, belirli sınırlılıklar içerdiği göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Bu çalışmaya yalnızca İngilizce dilinde ve araştırma makalesi olarak yayımlanan çalışmaların dahil edilmesi nedeniyle, farklı dilde ve farklı nitelikte (kitap bölümü vb.) yayımlanan çalışma sonuçlarının analiz sonucunda elde edilen maliyet tahminlerini gölgeleyebilme etkisi bulunmaktadır. Ayrıca kapsama alınan çalışmalarda doğrudan ve dolaylı maliyetler göz önüne alınarak, hesaplanmasının zor

olması nedeniyle maddi olmayan maliyetler çalışma kapsamının dışında tutulmuştur. Bu durumun MS'in toplam ekonomik etkisinin değerlendirilmesinde toplam maliyetlerin aşağı çekilmesine neden olabilecek bir önyargı oluşturması söz konusu olabilmektedir. Ek olarak çalışmalarda maliyetlerin sıklıkla hastalardan anket yolu ile elde edilmesi örneklem sonuçlarının ülke popülasyonuna genellenmesi bakımından kesin yargıda bulunulmasına uygun olmayabilmektedir. Diğer bir sınırlılık maliyet değerlerinin 2015 yılına göre zaman dönüşümleri yapılırken yıllık enflasyon oranı için tüm ülkelerin sağlıklı ilgili enflasyon verilerine ulaşılmasının mümkün olmaması sebebi ile ortak bir oranın (%1) seçilmesi ve kullanılmasıdır. Bu durum daha düşük ya da daha yüksek bir enflasyon oranının seçiminde maliyet farklarına neden olarak (toplam maliyet farklarının azalması ya da artması şeklinde) farklı fiyat seviyelerini kullanan çalışmalar arasında yapılacak karşılaştırmaları etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Son olarak literatürde hastalık maliyeti çalışmalarına özgü bir kontrol listesinin bulunmaması sebebiyle belirlenen göstergeler üzerinden kalite değerlendirmesi yapılamamıştır.

## Kaynaklar

1. Place J. Multipl skleroz ve diğer inflamatuvar mss bozuklukları. In *The Lancet Nöroloji'de Tedavi El Kitabı* (Çeviri Ed Ç Özkara, Ed C Warlow). 1st ed., İstanbul, Elsevier (Sigma Publishing), 2007;201–22.
2. Siva A. Merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalıkları. In *Nöroloji Ders Kitabı* (Ed H Apaydın). 1st ed., İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 2009;747–67.
3. Costello K. Preface. In *Nursing Practice in Multiple Sclerosis: A Core Curriculum* (Eds K Costello, J Halper, C Harris). 1st ed., New York, Demos Medical Publishing, 2003, p. v–vi.
4. Lynn JD. Multipl skleroz. In *Pratik Nöroloji* (Çeviri Ed G Şahin, Eds JD Lynn, HB Newton, AD Rae-Grant). Ankara, Güneş Kitabevi, 2005;276–79.
5. Ropper AH, Brown RH. Nörolojik hastalıkların ana kategorileri: multipl skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. In *Adam's and Victor's Principles of Neurology* (Çeviri Ed M Emre) 8th ed., Boston-İstanbul: McGraw Hill-Güneş Kitabevi; 2006;771–96.
6. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9:520–32.
7. Ay A. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine başvuran multipl skleroz (ms) hastalarında, hastalığa ilişkin tutulum alanlarının yaşam kalitesi üzerine etkisi (YL Tezi). İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, 2019.
8. Mirza M. Multipl sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Med J*. 2002;24:40–7.
9. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoeconomics, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010;9:A387–94.
10. Kolasa K. How much is the cost of multiple sclerosis-systematic literature review. *Przeegląd Epidemiol*. 2013;67:75–85.
11. Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of multiple sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:1–8.
12. Gold R, Toumi M, Meesen B, Fogarty E. The Payer's Perspective: What is the burden of ms and how should the patient's perspective be integrated in health technology assessment conducted for taking decisions on access to care and treatment? *Mult Scler*. 2016;22:60–70.
13. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic Burden of multiple sclerosis: A Systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:363–79.
14. Whetten-Goldstein K, Sloan FA, Goldstein LB, Kulas ED. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler J*. 1998;4:419–25.
15. Trisolini M, Honeycutt A, Wiener J, Lesesne S. Global Economic Impact of multiple sclerosis literature review executive summary. London, Multiple Sclerosis International Federation 2010.
16. Cerqueira JJ, Compston A, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:844–50.
17. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23:1123–36.
18. Patwardhan MB, Matchar DB, Samca GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: A review of literature. *Mult Scler*. 2005;11:232–9.
19. Sevim S. Relapses in multiple sclerosis: Definition, pathophysiology, features, imitators, and treatment. *Turkish J Neurol*. 2016;22:99–108.
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.
21. Kürtüncü M. EDSS. <http://norolojiklinigi.info/edss/> (accessed May 2020).
22. Ahmad H, Taylor BV, Van Der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M et al. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler*. 2017;23:1157–66.
23. Palmer AJ, Colman S, O'Leary B, Taylor BV, Simmons RD. The economic impact of multiple sclerosis in Australia in 2010. *Mult Scler J*. 2013;19:1640–6.
24. Palmer AJ, van der Mei I, Taylor B V, Clarke PM, Simpson S, Ahmad H. Modelling the impact of multiple sclerosis on life expectancy, quality-adjusted life years and total lifetime costs: Evidence from Australia. *Mult Scler*. 2019;2:1–10.

25. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;(77):918–26.
26. Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghög P, Friberg E, Norlund A. Cost of illness of multiple sclerosis - A systematic review. *PLoS One*. 2016;11:1–25.
27. Özgülbaş N. Sağlık Sektöründe Hizmet ve Hastalık Maliyet Analizi. 1. Baskı. Ankara, Siyasal Kitabevi, 2014.
28. Kobelt G, Berg J, Atherley D, Hadjimichael O, Jönsson B. Costs and quality of life in multiple sclerosis-A cross-sectional study in the USA. 2004. (SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance). Report No: 594.
29. Centre for Epidemiology and Evidence. Commissioning economic evaluations: A guide. Sydney; 2017.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
31. Da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: A cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:1-12.
32. Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:1-12
33. Bruno D, Marc D, Ouarda P, Dominique S, Marc S, Laurene C et al. Economic burden of multiple sclerosis in France estimated from a regional medical registry and national sick fund claims. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:1-8.
34. Alwayesh MS, Ahmed SF, Al-Hashel J, Alroughani R. Economic burden of multiple sclerosis on Kuwait health care system. *PLoS One*. 2019;14:1–13.
35. Coleman CI, Sidovar MF, Roberts MS, Kohn C. Impact of mobility impairment on indirect costs and health-related quality of life in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013;8:1-8.
36. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Heal Econ*. 2006;7:86-95.
37. Reese JP, John A, Wienemann G, Wellek A, Sommer N, Tackenberg B et al. Economic burden in a German cohort of patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011;66:311–21.
38. Svendsen B, Grytten N, Bø L, Aarseth JH, Smedal T, Myhr KM. The economic impact of multiple sclerosis to the patients and their families in Norway. *Eur J Heal Econ*. 2018;19:1243–57.
39. Svendsen B, Myhr KM, Nyland H, Aarseth JH. The cost of multiple sclerosis in Norway. *Eur J Heal Econ*. 2012;13:81–91.
40. Jennum P, Wanscher B, Frederiksen J, Kjellberg J. The socioeconomic consequences of multiple sclerosis: A controlled national study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:36–43.
41. McCrone P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A. Multiple sclerosis in the UK: Service use, costs, quality of life and disability. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:847–60.
42. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in ms study: Results from five european countries. *Mult Scler J*. 2012;18:7–15.
43. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;(77):918–26.
44. Gyllensten H, Wiberg M, Alexanderson K, Friberg E, Hillert J, Tinghög P. Comparing costs of illness of multiple sclerosis in three different years: A population-based study. *Mult Scler J*. 2018;24:520–8.
45. Szmurlo D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis-extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014;14:451–8.
46. Chan B, Cadarette S, Wodchis W, Wong J, Mittmann N, Krahn M. Cost-of-illness studies in chronic ulcers: A systematic review. *J Wound Care*. 2017;26:4-14.
47. Brodzky V, Beretzky Z, Baji P, Rencz F, Péntek M, Rotar A et al. Cost-of-illness studies in nine Central and Eastern European countries. *Eur J Heal Econ*. 2019;20:155–72.
48. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: A guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:653–71.
49. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). PPPs and exchange rates 2020. [https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SNA\\_TABLE4](https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SNA_TABLE4) (accessed Nov 2020).
50. The World Bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) 2019. <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP> (accessed Nov 2020).
51. Kobelt G, Lindgren P, Smala A, Bitsch A, Haupts M, Kölmel HW et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: An observational study in Germany. *Eur J Heal Econ*. 2001;2:60–8.
52. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Heal Econ*. 2006;7:14–23.
53. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Decoo D, Guillaume D, Neymark N, et al. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Heal Econ*. 2006;7:24-33.
54. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler*. 2009;15:741–51.
55. Gracia F, Larreategui M, Rodríguez G, Benzádon A, Ortiz M, Morales D et al. Costs of multiple sclerosis in Panama from societal, patient perspectives and health-related quality of life. *PLoS One*. 2018;13:e0204681.
56. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: A cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol*. 2001;8:27–35.
57. Kobelt G, Lindgren P, Parkin D, Francis D, Johnson M, Bates D et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: A cross-sectional observational study in the UK. Stockholm; 2000. (SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance).
58. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Heal Econ*. 2006;7:75–85.



59. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Longen PJH et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Heal Econ.* 2006;7:55–64.
60. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Heal Econ.* 2006;7:45–54.
61. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Heal Econ.* 2006;7:96–104.
62. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Berger K, Elias WG, Flachenecker P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Heal Econ.* 2006;7:34–44.
63. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ.* 2006;7:65–74.
64. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis A cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006;66:1696–702.
65. Gyllensten H, Kavaliunas A, Alexanderson K, Hillert J, Tinghög P, Friberg E. Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2018 Jul;4(3):205521731878335.
66. Blahova-Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Mult Scler J.* 2012;18:662–8.
67. Taylor B, McDonald E, Fantino B, Sedal L, MacDonnell R, Pittas F et al. The cost of multiple sclerosis in Australia. *J Clin Neurosci.* 2007;14:532–9.
68. Karampampa K, Gustavsson A, Van Munster ETL, Hupperts RMM, Sanders EACM, Mostert J et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: The costs and utilities of MS patients in the Netherlands. *J Med Econ.* 2013;16:939–50.
69. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Neidhardt K, Lang M. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Mult Scler.* 2012;18:23–7.
70. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Mora S, Arbizu T. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Spain. *Mult Scler.* 2012;18:35–9.
71. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Teruzzi C, Fattore G. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler.* 2012;18:29–34.
72. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Tyas D. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from the United Kingdom. *Mult Scler.* 2012;18:41–5.
73. Johansson E, Gustavsson A, Miltenburger C, Karampampa K, Rumbach L, Rérat K et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: Results from France. *Mult Scler.* 2012;18:17–22.
74. Karabudak R, Karampampa K, Çalışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: Results from Turkey. *J Med Econ.* 2015;18:69–75.
75. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19:e11–25.
76. Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszezwska J, Wicha W, Fryze W et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol.* 2005;12:31–9.
77. Fogarty E, Walsh C, McGuigan C, Tubridy N, Barry M. Direct and indirect economic consequences of multiple sclerosis in Ireland. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12:635–45.
78. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler J.* 2017;23:78–90.
79. Berger T, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult Scler J.* 2017;23:17–28.
80. Dubois B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult Scler J.* 2017;23:29–40.
81. Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Doležal T. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Mult Scler J.* 2017;23:41–52.
82. Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler.* 2017;23:65–77.
83. Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult Scler.* 2017;23:117–29.
84. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler J.* 2017;23:166–78.
85. Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult Scler J.* 2017;23:179–91.
86. Calabrese P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Switzerland. *Mult Scler J.* 2017;23:192–203.
87. Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, Berg J, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult Scler J.* 2017;23:104–16.
88. Péntek M, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, Bíró Z et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Hungary. *Mult Scler J.* 2017;23:91–103.
89. Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult Scler J.* 2017;23:143–54.

90. Rasmussen PV, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark. *Mult Scler J.* 2017;23:53–64.
91. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler J.* 2017;23:130–42.
92. Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult Scler J.* 2017;23:155–65.
93. Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Mult Scler J.* 2017;23:204–16.
94. Sicras-Mainar A, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Impact on healthcare resource utilization of multiple sclerosis in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2017;17:1–7.
95. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D, Fattore G, Gerzeli S, Pitaro M et al. The costs of multiple sclerosis: A cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol.* 2002;249:152–63.
96. Ponzio M, Gerzeli S, Bricchetto G, Bezzini D, Mancardi GL, Zaratini P et al. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci.* 2015;36:227–34.
97. Carney P, O'Boyle D, Larkin A, McGuigan C, O'Rourke K. Societal costs of multiple sclerosis in Ireland. *J Med Econ* 2018;21:425–37.
98. Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: The costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2016;19:21–33.
99. Torabipour A, Asl ZA, Majdinasab N, Ghasemzadeh R, Tabesh H, Arab M. A study on the direct and indirect costs of multiple sclerosis based on expanded disability status scale score in Khuzestan, Iran. *Int J Prev Med.* 2014;5:1131–8.
100. Ysraelit C, Caceres F, Villa A, Marcilla MP, Blanche J, Burgos M, et al. ENCOMS: Encuesta argentina sobre costos de la enfermedad y necesidades no cubiertas en pacientes con esclerosis múltiple. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72:337–43.
101. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler J.* 2017;(2\_Suppl):4–16.
102. European Central Bank. Determination of the euro conversion rates 1998. [https://www.ecb.europa.eu/press/pr/date/1998/html/pr981231\\_2.en.html](https://www.ecb.europa.eu/press/pr/date/1998/html/pr981231_2.en.html) (accessed Nov 2020).
103. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2011;77:355–63.
104. Orlewska E. Economic burden of multiple sclerosis: What can we learn from cost-of-illness studies? *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2006;6:145–54.
105. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: A systematic review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;1:1–13.
106. Tinelli M, Kanavos P, Efthymiadou O, Visintin E, Grimaccia F, Mossman J. Using IMPRESS to guide policy change in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2018;24:1251–5.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Selin Kalender  
 Süleyman Demirel Üniversitesi  
 İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi  
 Sağlık Yönetimi Bölümü  
 Isparta, Turkey  
 E-mail: selineroymak@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 08.02.2021

**Kabul tarihi/Accepted:** 26.05.2021

\* Bu çalışma henüz yayınlanmamış olan Multipl Skleroz Hastalığının Maliyet Etkililik Analizi isimli doktora tezinin literatür taraması kapsamında hazırlanmıştır.