



T.C

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

SAĞLIK YÖNETİMİ ANABİLİM DALI

SAĞLIK EKONOMİSİ

(100/2000 YÖK DOKTORA BURS U KAPSAMINDA)

**PARKİNSON HASTALIĞINDA FARMAKOTERAPİ VE DERİN
BEYİN STİMÜLASYONU TEDAVİSİNİN MALİYET-
ETKİLİLİK ANALİZİ**

HAZIRLAYAN

Elif GİRAL

1840232016

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Vahit YİĞİT

ISPARTA – 2025

TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI





T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdürlüğü



YEMİN METNİ

Doktora tezi olarak sunduğum “Parkinson Hastalığında Farmakoterapi ve Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet-Etkililik Analizi” adlı çalışmamın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Bibliyografya’da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim.

Elif GİRAL

30.01.2025



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU
BEYAN BELGESİ



SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
Adı-SOYADI	Elif GİRAL
Öğrenci Numarası	1840232016
Enstitü Ana Bilim Dalı	Sağlık Yönetimi
Programı	100/2000 YÖK Sağlık Ekonomisi
Programın Türü	() Tezli Yüksek Lisans (X) Doktora
Danışmanının Unvanı, Adı-SOYADI	Prof. Dr. Vahit YİĞİT
Tez Başlığı	Parkinson Hastalığında Farmakoterapi ve Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet-Etkililik Analizi
Turnitin Ödev Numarası	

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışmasının a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana Bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 176 sayfalık kısmına ilişkin olarak, 09/01/2025 tarihinde tarafımdan Turnitin adlı intihal tespit programından Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönergesininin 14 üncü maddesinde yer alan filtrelemeler uygulanarak alınmış olan ve ekte sunulan rapora göre, tezin/dönem projesinin benzerlik oranı;

Kaynakçalar hariç, alıntılar dahil, 10 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç;
% 8'dir.

Danışman tarafından uygun olan seçenek işaretlenmelidir:
(X) Benzerlik oranları belirlenen limitleri aşmıyor ise;
Yukarıda yer alan beyanın ve ekte sunulan Tez Çalışması Orijinallik Raporu'nun doğruluğunu onaylarım.
() Benzerlik oranları belirlenen limitleri aşıyor, ancak tez/dönem projesi danışmanı intihal yapılmadığı kanısında ise;
Yukarıda yer alan beyanın ve ekte sunulan Tez Çalışması Orijinallik Raporu'nun doğruluğunu onaylar ve Uygulama Esasları'nda öngörülen yüzdelik sınırlarının aşılmasına karşın, aşağıda belirtilen gerekçe ile intihal yapılmadığı kanısında olduğumu beyan ederim.

Gerekçe:

Benzerlik taraması yukarıda verilen ölçütlerin ışığı altında tarafımda yapılmıştır. İlgili tezin orijinallik raporunun uygun olduğunu beyan ederim.

09/01/2025

Prof. Dr. Vahit YİĞİT

ÖZET

Parkinson hastalığı (PH) en sık görülen nörodejeneratif bozukluklardan biridir. Farmakolojik tedaviye ek olarak, Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) ileri Parkinson hastalığında alternatif bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu araştırmanın amacı, tıbbi tedaviyle birlikte DBS'yi yalnızca tıbbi tedaviye kıyasla maliyet etkililiğini analiz etmektir. Araştırmada geri ödeme kurumu perspektifi benimsendiği için doğrudan (direkt) tıbbi maliyetler hesaplanmıştır. Tedavi seçeneklerinin maliyetlerini belirlemede aşağıdan yukarı (bottom up) maliyet yöntemi kullanılmıştır. Klinik etkililik değerleri sistematik derleme ile literatürden alınmıştır. Hastalığın yan etkileri ile ilgili veriler klinik çalışmalardan, yayınlanmış raporlardan veya meta-analizlerden elde edilmiştir. Araştırmada alternatif tedavi seçeneklerinin maliyet etkililiğini belirlemek amacıyla Markov modeli kullanılmıştır. Modelde döngü uzunluğu 6 ay, zaman dilimi ise 15 yıl olarak belirlenmiştir. Hastalığın doğal seyrini markov modeline uyarlamak için Hoehn ve Yahr (H&Y) 'on-off' durumları kullanılmıştır. Araştırmada PH'li hastaların alternatif tedavi seçeneklerinin maliyeti ve kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (QALY) hesaplanmış ve %3 indirim oranı uygulanmıştır. Ayrıca sonuç ölçütü olarak, ilave maliyet etkililik oranı (İMEO) ve ilave net parasal fayda (NMB) değerleri kullanılmıştır. Maliyet etkililik analizi sonucu 1, 5, 10 ve 15 yıl için hesaplanmış olup tek yönlü ve olasılıksal duyarlılık analizi yapılmıştır.

Araştırmada markov modeline göre 15 yıllık zaman diliminde farmakoterapi ve DBS'li tedavinin toplam maliyetleri sırasıyla 100.573,96 TL (3.302,30 \$) ve 563.924,94 TL (18.516,23 \$) olarak belirlenmiştir. Farmakoterapi ve DBS'li tedavinin 15 yıllık klinik etkililik değerleri ise sırasıyla 1,93 ve 3,61 olarak tespit edilmiştir. Maliyet etkililik analizi sonucunda DBS'li tedavi, farmakoterapiye göre 1,68 ilave etkililiğe ve 463.350,97 TL (14.111,67 \$) ilave maliyete sahiptir. Araştırma sonucunda DBS'li tedavi, farmakoterapiye göre kısa vadede (1-5 yıl) ameliyatın ilk yılında maliyetin yüksek olmasından dolayı maliyet etkili değilken, uzun vadede (10-15 yıl) sağlık faydasının artması ve maliyetlerin düşmesi sebebiyle maliyet etkili bulunmuştur. Duyarlılık analizlerinde, DBS'nin maliyetleri ile indirim oranının maliyet etkililik üzerinde en etkili parametreler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca DBS'nin farmakoterapiye göre İMEO'sunun QALY başına 275.804,15 TL (9.032,4 \$) ile en maliyet etkili seçenek olduğu belirlenmiştir. Bütçe etki analizine göre, toplam sağlık harcamalarının %1,42'sinin PH'nin tedavisinde harcandığı belirlenmiştir.

DBS'nin Türkiye sağlık sisteminde ileri PH'nin tedavisinde geri ödeme perspektifinden standart bakıma kıyasla uzun vadede maliyet etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak, PH'nin ilerlemesi hastaların özelliklerine, informal bakımın kalitesine ve hastalık şiddetine bağlı olarak değişiklik göstermesinden dolayı farklı PH tedavi yöntemlerinin bileşiminden oluşan tedavi programları planlanmalı ve uygulanmalıdır. Bu nedenle bu tedavi yöntemlerinin maliyet etkililiğini karşılaştırılırken her iki tedavi seçeneği, rekabetçi olmaktan ziyade tamamlayıcı tedavi yöntemleri olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, Maliyet-Etkililik Analizi, Derin Beyin Stimülatörü, İlaç tedavisi, QALY

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders. In addition to pharmacological treatment, Deep Brain Stimulation (DBS) has become an alternative treatment option for advanced Parkinson's disease. The aim of this study was to analyze the cost-effectiveness of DBS combined with medical treatment compared to medical treatment alone. Since the reimbursement agency perspective was adopted in the study, direct medical costs were calculated. The bottom-up costing method was used to determine the costs of treatment options. Clinical effectiveness values were obtained from the literature by systematic review. Data on side effects of the disease were obtained from clinical studies, published reports or meta-analyses. Markov model was used to determine the cost-effectiveness of alternative treatment options in the study. Cycle length was determined as 6 months and time period as 15 years in the model. Hoehn and Yahr (H&Y) 'on-off' conditions were used to adapt the natural course of the disease to the Markov model. In the study, the cost of alternative treatment options and quality-adjusted life years (QALY) of patients with PD were calculated. A discount rate of 3% was applied. In addition, incremental cost effectiveness ratio (ICER) and incremental net monetary benefit (INMB) values were used as outcome measures. The cost-effectiveness analysis result was calculated for 1, 5, 10 and 15 years and one-way and probabilistic sensitivity analysis were performed.

In this study, the total costs according to the Markov model in the 15-year period were determined as 100,573.96 TL (3,302.30 \$) for pharmacotherapy alone and 563,924.94 TL (18,516.23 \$) for pharmacotherapy with DBS. The clinical effectiveness values in the 15-year period were found to be 1.93 for pharmacotherapy alone and 3.61 for pharmacotherapy combined with DBS. As a result of the cost-effectiveness analysis, it was determined that DBS treatment had an incremental effectiveness of 1.68 compared to pharmacotherapy and an incremental cost of 463,350.97 TL (14,111.67 \$). As a result of the research, DBS treatment is not cost-effective in the short term (1-5 years) compared to pharmacotherapy due to the high cost in the first year of the surgery. In the long term (10-15 years), it was found to be cost-effective due to the increase in health benefits and the decrease in costs. In sensitivity analyses, it was determined that the most effective parameters on cost-effectiveness were the costs of DBS and discount rate. In addition, the IMEO of DBS per QALY compared to pharmacotherapy was found to be 275,804.15 TL (9,032.4 \$), thus determining DBS as the most cost-effective option. According to the budget impact analysis, it was determined that 1.42% of total health expenditures were spent on the treatment of PD.

DBS has been found to be cost-effective in the long term compared to standard care from a reimbursement perspective in the treatment of advanced PD in the Turkish healthcare system. However, since the progression of PD varies depending on the characteristics of the patients, the quality of informal care and the severity of the disease, treatment programs consisting of a combination of different PD treatments should be planned and implemented. Therefore, when comparing the cost-effectiveness of these treatment methods, it is recommended that both treatment options be evaluated as complementary treatment methods rather than competitive.

Keywords: Parkinson's Disease, Cost-Effectiveness Analysis, Deep Brain Stimulator, QALY

TEŞEKKÜRLER

Bu tez araştırması 100/2000 YÖK Sağlık Ekonomisi Doktora Programı kapsamında hazırlanmıştır. 100/2000 YÖK bursiyeri olarak öncelikle sağladıkları imkânlardan dolayı YÖK’e teşekkürü bir borç bilirim.

Araştırmanın tüm aşamalarında değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Vahit YİĞİT’e çok teşekkür ederim. Tez izleme komitesinde yer alan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ramazan ERDEM ve Dr. Öğretim Üyesi Adnan KARAİBRAHİMOĞLU’na desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Araştırmamın tüm sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Selin KALENDER’e teşekkür ederim. DBS tedavi süreciyle ilgili tüm sorularıma içtenlikle cevap veren ve bilgilerini benimle paylaşan Dr. Öğretim Üyesi Ümit Akın DERE’ye ve Farmakoterapi ile ilgili bilgi ve tecrübelerini paylaşan Uzm. Dr. Ayşegül KUMAŞ’a teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında ve tüm eğitim sürecimde yanımda olan, desteklerini ve sonsuz sevgisini daima hissettiğim canım babam Erol ELİPEK’e, canım annem Aysel ELİPEK’e karşılıksız sevgileri ve destekleri için sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca varlıklarıyla bana güç veren sevgili kardeşlerim Seyit Ali ELİPEK’e ve Aleynanur ELİPEK’e her daim yanımda oldukları için minnettarım. Araştırma sürecinde sabrıyla ve anlayışıyla bana en büyük desteği sağlayan sevgili sevgili eşim Ramazan GİRAL’a, varlığı moral ve motivasyon kaynağım olan canım kızım Hasret Erva GİRAL’a sonsuz teşekkür ederim. Araştırmamı varlığıyla hayatımı güzelleştiren canım kızıma ve sevgili eşime ithaf ediyorum.

Elif GİRAL

2025

İÇİNDEKİLER

TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI	i
YEMİN METNİ	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜRLER	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

PARKİNSON HASTALIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1. PARKİNSON HASTALIĞININ TANIMI	3
2. PARKİNSON HASTALIĞININ PREVALANS VE İNSİDANSI	4
3. PARKİNSON HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ	7
4. PARKİNSON HASTALIĞININ PATOLOJİSİ VE TANISI	8
5. PARKİNSON HASTALIĞININ SEMPTOMLARI	12
5.1. Motor Semptomlar	13
5.1.1. Bradikinezi	13
5.1.2. Tremor	13
5.1.3. Rijidite	13
5.1.4. Postural İnstabilite	14
5.2. Motor Olmayan Belirtiler	14
6. PARKİNSON HASTALIĞININ EVRELERİ	14
7. PARKİNSON HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER	16
7.1. Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği	18
7.2. Hoehn-Yahr (H&Y) Evrelendirmesi	19
7.3. Schwab-England (SE) Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği	20
8. PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİ YÖNTEMLERİ	21
8.1. Parkinson Hastalığında Farmakoterapi	22
8.1.1. Levodopa	23

8.1.2. Dopamin Agonisti (DA).....	24
8.1.3. Monoamin Oksidaz B (MAO-B) İnhibitörleri	25
8.1.4. Katekol-O-Metiltransferaz İnhibitörü (KOMT).....	26
8.1.5. Amantadin	27
8.1.6. Antikolinerjik İlaçlar	28
8.2. Parkinson Hastalığında Cihaz Destekli Tedaviler.....	28
8.3. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavisi	29
8.3.1. Derin Beyin Stimülasyonu	30
8.4. Parkinson Hastalığında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon.....	32
9.PARKİNSON HASTALIĞININ YAŞAM KALİTESİ VE KÜRESEL HASTALIK YÜKÜ	32
9.1. Parkinson Hastalığının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi.....	33
9.2. Parkinson Hastalığının Küresel Hastalık Yüğü.....	34
9.2.1. Hasta Açısından Hastalık Yüğü	35
9.2.2. Bakıcılar Açısından Hastalık Yüğü.....	36
9.2.3. Toplum Açısından Hastalık Yüğü.....	36

2. BÖLÜM

SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME

1. EKONOMİK DEĞERLENDİRME KAVRAMI	39
2. SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARININ ROLÜ VE ÖNEMİ.....	40
3. SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ	41
3.1. Maliyet Minimizasyon Analizi (Cost Minimization Analysis/CMA).....	44
3.2. Maliyet Yararlanım Analizi (Cost Utility Analysis/CUA).....	45
3.2.1. QALY.....	46
3.2.2. DALY.....	48
3.3. Maliyet Fayda Analizi (Cost Benefit Analysis/CBA).....	50
3.4. Maliyet Etkililik Analizi (Cost Effectiveness Analysis/CEA).....	52
4. SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME AŞAMALARI	54
4.1. Alternatiflerin Belirlenmesi ve Ekonomik Değerlendirme Yapısının Tanımlanması.....	57
4.1.1. Analiz Perspektifinin Belirlenmesi	57
4.1.2. Zaman Diliminin Tanımlanması	59
4.1.3. İndirgeme Oranı	60

4.2. Ekonomik Değerlendirme Yöntemi ve Sağlık Sonuç Ölçütünün Seçilmesi ..	61
4.3. Maliyetlerin Belirlenmesi ve Hesaplanması.....	66
4.4. Ekonomik Model Oluşturulması	68
4.4.1. Karar Ağacı Modeli.....	70
4.4.2. Markov Modeli.....	73
4.5. Maliyetlerin Sonuçlarla İlişkilendirilmesi.....	79
4.6. Duyarlılık Analizi.....	82
4.7. Sonuçların Raporlanması	84
5. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ.....	85

3. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE ÖNEMİ	88
2. ARAŞTIRMA SORUSU	89
3. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ	89
3.1. Alternatif Tedavi ve Ekonomik Değerlendirme Yönteminin Belirlenmesi ...	89
3.2. Araştırma Evreninin ve Örneklemine Belirlenmesi.....	90
3.3. Perspektifinin Belirlenmesi	91
3.4. Alternatif Tedavi Seçeneklerinin Tanımlanması.....	91
3.5. Maliyetlerin Belirlenmesi.....	92
3.6. Araştırmanın Zaman Diliminin Belirlenmesi.....	94
3.7. Araştırmanın İndirgeme Oranının Seçilmesi.....	95
3.8. Sağlık Sonuç Ölçütünün Belirlenmesi	95
3.9. Klinik Etkililiğin Hesaplanması	95
3.10. Maliyetlerin Hesaplanması.....	98
3.11. Karar Analiz Modelinin Seçilmesi ve Oluşturulması.....	100
3.12. İlave Maliyet Etkililik Oranın Belirlenmesi.....	107
3.13. Eşik Değerin (Thershold) Belirlenmesi.....	108
3.14. Duyarlılık Analizinin Yapılması	109
3.14.1. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi	109
3.14.2. Olasılıksal Duyarlılık Analizi.....	109
3.15. Bütçe Etki Analizinin Yapılması.....	109
4. ARAŞTIRMANIN VARSAYIM VE SINIRLILIKLARI.....	110
5. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU.....	112

4. BÖLÜM

BULGULAR

1. FARMAKOTERAPİ YÖNTEMİNİN MALİYET BULGULARI	113
1.1. Ayaktan Başvuru Maliyeti.....	113
1.2. İlaç Maliyetleri..	115
2. DBS YÖNTEMİNİN MALİYET BULGULARI.....	117
2.1. DBS Yönteminin İşlem Maliyeti.....	117
2.2. DBS Yönteminin Programlama Maliyeti	119
2.3. DBS Yönteminin PİL Değişim Maliyeti.....	120
2.4. DBS Yönteminin İlaç Maliyeti.....	121
3. KLİNİK ETKİLİLİK BULGULARI	126
4. TANIMLAYICI İSTATİSTİK BULGULARI	129
5. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ BULGULARI.....	130
5.1. Markov Kohort Analizi Sonuçları	130
5.2. Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları	136
5.2.1. QALY Sağlık Ölçütüne Göre Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları	139
5.2.2. NMB Sağlık Ölçütüne Göre Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları	141
5.3. Duyarlılık Analizi Bulguları.....	142
5.3.1. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi Sonuçları	143
5.3.2. Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA).....	145
5.3.3. EVPI/EVPPI Olasılıklı Duyarlılık Analizi Bulguları.....	155
5.4. Bütçe Etki Analizi Bulguları	156

5. BÖLÜM

TARTIŞMA

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	173
KAYNAKÇA	178
EKLER.....	217
ÖZGEÇMİŞ.....	225

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AIREN:	The Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (Uluslararası Nörobilim Araştırma ve Eğitim Derneği)
Bkz.:	Bakınız
CBA:	Cost-Benefit Analysis (Maliyet-Fayda Analizi)
CCA:	Cost-Consequences Analysis (Maliyet-Sonuçlar Analizi)
CEA:	Cost-Effectiveness Analysis (Maliyet-Etkililik Analizi)
CHEERS:	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CMA:	Cost-Minimisation Analysis (Maliyet-Minimizasyon Analizi)
CUA:	Cost-Utility Analysis (Maliyet-Yararlanım Analizi)
DA:	Dopamin Agonisti
DALY:	Disability Adjusted Life Years (Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları)
DBS:	Derin Beyin Stimülasyonu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation- WHO)
EVPI:	Mükemmel Bilginin Beklenen Değeri (Expected Value of Perfect Information)
EVPPi:	Kısmi Mükemmel Bilginin Beklenen Değeri (Expected Value of Partial Perfect Information)
EQ-5D:	EuroQoL Jenerik Ölçüm Aracı
GSYİH:	Gayri Safi Yurt İçi Hasıla
GPI:	Globus Pallidus Internus
HRQoL:	Health-Related Quality of Life
H&Y:	Hoehn ve Yahr tarafından belirlenen parkinson evrelemesi
ICER:	Incremental Cost Effectiveness Ratio (İlave Maliyet Etkililik Oranı-İMEO)
ICD:	International Classification of Disease (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)

IHME:	Institute For Health Metrics and Evaluation (Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü)
INMB:	Incremental Net Monetary Benefit (Artırımlı Net Parasal Fayda)
KDQOL-36:	Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi Formu,
KOMT:	Katekol-O-Metil Transferaz İnhibitörleri
LKBJ:	Levedopa- Karbidopa Bağırsak Jeli
MAO-B:	Monoaminoksidaz tip B enzim inhibitörleri
MEA:	Maliyet-Etkililik Analizi
MFA:	Maliyet-Fayda Analizi
MMA:	Maliyet-Minimizasyon Analizi
MYA:	Maliyet-Yararlanım Analizi
MT:	Medikal Tedavi
NBM:	Net Monetary Benefit (Net Parasal Fayda)
NICE:	Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute of Health and Clinical Excellence)
NINDS:	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü)
NHP:	Nottingham Sağlık Profili
PDQL:	Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Anketi)
PDQ-39:	Parkinson's Disease Questionnaire-39 (Parkinson Parkinson Hastalığı Anketi – 39)
PH:	Parkinson Hastalığı
PSA:	Probabilistic Sensitivity Analysis (Olasılıklı duyarlılık Analizi)
QALY:	Quality Adjusted Life Year (Kaliteye Ayarlı Yaşam Yılları)
SDAA:	Sürekli Deri Altı Apomorfin
SE:	Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği
SF-36:	Short Form Survey- 36 (Kısa Form Sağlık 36 Ölçeği)
SG:	Standart Gamble (Standart Kumar)
SGK:	Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT:	Sağlıkta Uygulama Tebliği
STN:	Subtalamik nükleus (Subtalamik Çekirdek Bölgesi)

TÜİK:	Türkiye İstatistik Kurumu
TTO :	Time Trade Off (Zaman Değiş Tokuşu)
UPDRS:	Unifited Parkinson's Disease Rating Scale (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği)
VAS:	Visual Analogue Scale (Görsel Analog Ölçeği)
WHOQOL-OLD:	World Health Organization Quality of Life Module for Elderly People (Yaşlılar İçin Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Modülü)
WTP:	Willingness to Pay (Ödeme İstekliliği Yöntemi)



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. UPDRS Tanı Ölçütleri	10
Tablo 2. Parkinson Hastalığı Klinik Seyri.....	12
Tablo 3. Motor Olmayan Semptomları Tanımlamada Kullanılan Ölçekler.....	17
Tablo 4. H & Y Evreleme Ölçeği ile Modifiye H&Y Evreleme Ölçeği	19
Tablo 5. Schwab ve England Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği	21
Tablo 6. Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yaklaşımı Seçiminde İzlenecek Yol	42
Tablo 7. Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri.....	44
Tablo 8. Ekonomik Değerlendirmede Perspektif ve Perspektiflere Göre Maliyet Türleri	59
Tablo 9. Sağlık Ölçek Türleri.....	62
Tablo 10. Örnek Markov Kohort Simülasyonu	76
Tablo 11. Örneklem Seçiminde Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri (PICOS Kriterlerine Göre)	91
Tablo 12. Araştırma’da Kullanılan Maliyet Türleri	94
Tablo 13. Sistemik Derlemede Kullanılan PICOS Kriterleri	96
Tablo 14. Analize Dahil Edilen Maliyet Kalemleri ve Kaynakları	100
Tablo 15. PH Tedavisinde Markov Modelindeki Sağlık Durumları	104
Tablo 16. Markov Modeli Geçiş Olasılıkları	104
Tablo 17. H&Y Evrelerine Göre Ölüm Oranlarının Göreceli Risk Değerleri	105
Tablo 18. Farmakoterapi ve DBS Tedaviyle Meydana Gelen Komplikasyonlar .	105
Tablo 19. DBS Sürecinde Meydana Gelebilecek Komplikasyon Olasılıkları ve Düşmenin Göreceli Riski	106
Tablo 20. Markov Modelinde Kullanılan Araştırma Parametreleri	107
Tablo 21. PH’nin Ayaktan Tedavi Maliyeti	114
Tablo 22. Farmakoterapi İlaç Tedavisi Maliyeti	115
Tablo 23. DBS Yöntemi Hizmet Maliyeti.....	118
Tablo 24. DBS Yönteminde Paket Dışı İşlemler	119
Tablo 25. DBS’nin Pil Ayarı Yapımı/ Programlama Maliyeti.....	120
Tablo 26. DBS Pil Değişim Maliyeti	121

Tablo 27. Evrelere Göre DBS İlaç Maliyeti (TL ve Dolar)	122
Tablo 28. Şarj Edilemeyen DBS implantasyonu Tüm Maliyetleri.....	123
Tablo 29. Şarj Edilebilir DBS İmplantasyonu.....	124
Tablo 30. Tedavi Seçeneklerinin PH Evrelerine Göre Toplam Maliyetleri (Yıllık).....	125
Tablo 31. Literatürdeki Etkililik Değerlerine İlişkin Bilgiler	127
Tablo 32. Araştırmanın Modelinde Kullanılan Sağlık Fayda Değerleri	128
Tablo 33. Tanımlayıcı İstatistik Bulguları	129
Tablo 34. Farmakoterapi Markov Kohort Simülasyonu.....	134
Tablo 35. DBS Kohort Simülasyonu.....	135
Tablo 36. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Tedavi Yöntemlerinin İlave Maliyet Etkililik Oranı	139
Tablo 37. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Net Parasal Faydaları	141
Tablo 38. PSA Monte Carlo Simülasyonu İstatistik Raporu.....	146
Tablo 39. Bütçe Etki Analizinde Kullanılan Veriler	157
Tablo 40. Prevalans ve İnsidansa Göre Bütçe Etki Analizi Bulguları	157
Tablo 41. Farklı Senaryolarda Bütçe Etki Analizi Sonuçları	158
Tablo 42. PH'li Hastalarda DBS'nin Maliyet Etkililiğinin Değerlendirildiği Çalışmaların Özeti	169

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarına Göre Parkinson Hastalığı Prevalans Oranı	5
Şekil 2. Tüm Yaş Grubuna Göre Parkinson Hastalığı İnsidans Oranı Dağılımı	6
Şekil 3. Ekonomik Değerlendirme.....	40
Şekil 4. Ekonomik Değerlendirme Adımları	56
Şekil 5. Standart Kumar Senaryosu	64
Şekil 6. Maliyetlerin Sınıflandırılması.....	67
Şekil 7. Maliyet Etkililik Düzlemi	81
Şekil 8. Kemoterapi Tedavisinde Karar Ağacı Modeli.....	72
Şekil 9. Markov Modeli	75
Şekil 10. Monte Carlo Simülasyonu	78
Şekil 11. PH'nin Tedavi Seçenekleri.....	92
Şekil 12. PH'nin Tedavi Seçenekleri ve Maliyet Bileşenleri	93
Şekil 13. SistematiK Derlemeye Dahil Edilen Çalışmaların Akış Şeması (PRISMA Akış Şeması).....	97
Şekil 14. Markov Karar Ağacı Modeli	102
Şekil 15. Araştırma Markov Modeli	103
Şekil 16. Farmakoterapi Markov Olasılık Analizi.....	131
Şekil 17. DBS+Farmakoterapi Hastalarının Markov Olasılık Analizi	132
Şekil 18. Tedavi Seçeneklerine Yönelik Maliyet ve Etkililik Eğrileri	133
Şekil 19. Farmakoterapi Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi Bulgularının Karar Ağacında Gösterimi.....	137
Şekil 20. DBS+Farmakoterapi Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi Bulgularının Karar Ağacında Gösterimi.....	138
Şekil 21. Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Etkililik Düzlemindeki Dağılımları.....	140
Şekil 22. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Tedavilerinin Farklı Eşik Değerlere Göre NMB Analizi Sonuçları	142
Şekil 23. Tedavi Seçeneklerinin Tornado Duyarlılık Diyagramı (ICER'a göre)	144
Şekil 24. Tedavi Seçeneklerine Göre Tornado Duyarlılık Diyagramı (INMB'ye göre)	145

Şekil 25. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Tedavilerinin NMB Değerine Göre Olasılıksal Dağılım Grafiği.....	149
Şekil 26. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapinin Maliyetlere Göre Olasılıksal Dağılım Grafiği	150
Şekil 27. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapinin Etkililik Değerlerine Göre Olasılıksal Dağılım Grafiği	150
Şekil 28. DBS+Farmakoterapi Tedavisinin Farmakoterapiye Kıyasla INMB'ye Göre Monte Carlo Olasılık Dağılımı	151
Şekil 29. DBS+Farmakoterapi Tedavisinin Farmakoterapiye Kıyasla İlave Maliyetlere Göre Monte Carlo Olasılık Dağılımı.....	152
Şekil 30. Maliyet Etkililik Parametrelerinin PSA Analiz Grafikleri	152
Şekil 31. Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Etkililik Kabul Eğrisi.....	153
Şekil 32. Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Etkililik Dağılımı.....	154
Şekil 33. Maliyet Etkililik Düzleminde Tedavi Seçeneklerinin Simüle Edilmiş Tüm İMEO Değerlerinin Dağılım Grafikleri.....	155
Şekil 34. Eşik Değere Göre EVPI/EVPPI Karar Özet Raporu	156

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) en yaygın nörodejeneratif hastalıklar arasında bulunmaktadır (Pringsheim vd., 2014: 1583). Beynin hareketi kontrol eden bir bölgesi olan substantia nigra'da nöronal dejenerasyondan kaynaklanan ilerleyici bir nörolojik bozukluktur (Quock, 2008: 56). PH'nin belirtileri, hareketle ilgili olanlar ve hareketle ilgili olmayanlar (motor ve motor olmayanlar) şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. Motor olmayan belirtiler daha çok uyku bozukluğu, koku duygusunda kayıp ve depresyon gibi belirtilerdir. Motor belirtiler ise; titreme, hareketlerin yavaşlaması, tutarsız yürüyüş ve hareket edememe gibi semptomlardır.

PH'nin tanı ve teşhis aşamasında kullanılan özel bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle PH tanısı, hastadaki semptomlar belirlenerek ve daha sonra benzer belirtilere sahip diğer hastalık olasılıkları elenerek ve de hasta Parkinson ilaçlarına yanıt verdiğinde konulmaktadır (Karabudak, 2014, s. 3-4; Özdilek, 2008, s. 14-15). Hastalığın evreleri, Hoehn ve Yahr tarafından 1967 yılında ortaya konulan 5 aşamalı sınıflandırma şeklinde yapılmaktadır (Hoehn ve Yahr, 1967, s. 427- 442). Evre III–V arasında genellikle hastaların farmakoterapi tedavisine yanıt vermedikleri ve bu yüzden DBS tedavisine aday oldukları bilinmektedir (Quock, 2008: 37).

Araştırmanın konusu olan PH tedavi seçeneklerinden bahsetmek gerekirse; her hastalıkta olduğu gibi PH'de de ilk olarak tedavi yöntemi ilaçlardır. Farmakoterapi olarak bilinen ilaç tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlar, levodopa, monoaminoksidaz tip B (MAO-B) enzim inhibitörleri, amantadin ve antikolinerjikler beynin dopamin eksikliğini gideren ilaçlardır (Singh vd., 2007, s. 32-36). Cerrahi tedavinin ise daha çok demansı olmayan, tıbbi tedaviden fayda görmüş ancak yan etkileri nedeniyle tolere edememiş hastalarda faydalı olduğu bilinmektedir. PH'de son dönemde cerrahi anlamda en sık olarak yapılan ameliyat, subtalamik nükleuslara bölgesine DBS takılmasıdır (Russmann vd., 2004, s. 1952-1954).

Uzun süreli bakım gerekliliği nedeniyle yüksek kaynak tüketiminin söz konusu olduğu bu kronik hastalığın önlenmesi, teşhis ve tedavi edilmesi ve de yönetilmesi için kullanılan kaynaklar dikkate alındığında hastalığın ekonomik maliyetlerinin sağlık sistemi içerisindeki payı büyüktür. Politika yapıcılar artan maliyetlerin de etkisiyle

sağlık hizmeti sunumundaki rollerini yeniden değerlendirmekte, kısıt olan kaynakları doğru alanlara tahsis etmeyi ve sağlık hizmetlerinde öncelik belirlemeyi bilimsel yöntemler aracılığıyla hedeflemektedir. Bu doğrultuda tüm paydaşlara en az maliyetle en fazla faydayı sağlamayı amaçlayan ekonomik değerlendirme yöntemleri bize bu imkânı sağlamaktadır. Ekonomik değerlendirme yöntemleri, sağlık hizmetlerinde belirsizliği azaltması, karar verme sürecinde önemli bir bilgi kaynağı olmasının yanı sıra bireysel ve toplumsal faydaların ölçülmesi alanında da sık sık tercih edilmektedir.

Ekonomik değerlendirme yöntemleri içinde maliyet etkililik analizi (MEA) yöntemi, harcamaların farklı sağlık müdahaleleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı değerlendirmek için tasarlanmış bir yöntemdir (Gold vd., 1996, s.3). MEA, planlanan hedeflere ulaşmada alternatif seçenekler arasında en iyi, en etkili seçimi yapıp, minimum maliyet ve hizmet sağlayarak sonuçları maksimize etmek için gerçekleştirilen bir bütçe yapma yoludur. Bu yöntemde karşılaştırılan tüm seçenekler için tek bir ortak etki olarak tanımlanan sonucun doğal birimler (kazanılan yaşam süresi, kan basıncında kaydedilen azalma, vaka başına tedavi maliyeti, semptomsuz gün başına maliyet vb.) aracılığıyla ölçülmektedir. Maliyetler para ile ifade edilirken, sonuçlar (örneğin yaşam kalitesi, kan basıncındaki azalma vb.) fiziki birimlerle ifade edilmektedir (Brent, 2006, s. 17; Çelik, 2011, s. 283; Robinson, 1993b, s. 795).

Maliyet etkililik analizi süreci birçok aşamadan oluşmaktadır. Fransa Yüksek Sağlık Kurumu tarafından hazırlanan rehberde göre bunlar; perspektif belirleme, analiz edilecek popülasyonun seçimi, ekonomik değerlendirmeye tabi tutulacak alternatif durumlar, zaman sınırının belirlenmesi, indirgeme süreci, bütçe etki analizi, kaliteli veri kullanımı, sağlık sonuçları ve maliyetlerinin ölçülmesi, modelleme, belirsizlik yönetimi, sonuçların sunulması ve değerlendirmenin kısıtlamaları şeklindedir (Haute Autorité De Santé, 2012, s. 15). Bu çalışma ile sağlık sistemlerinde etkin ve verimli kaynak dağılımı ile önceliklerin belirlenmesi hususunda bilimsel bir çerçeve sağlayacak olup, sağlık hizmeti ödeyici kurumu bakımından PH'nin en maliyet etkili tedavi yönteminin tespit edilmesi planlanmaktadır. Ayrıca bu konuyla ilgili Türkiye'de model temelli yapılmış bir ekonomik değerlendirme çalışmasının olmaması sebebiyle araştırmanın literatürdeki bir boşluğu dolduracağı düşünülmektedir.

1. BÖLÜM

PARKİNSON HASTALIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Bu bölümde PH'nin tanımı, prevalans ve insidansı, hastalığın risk faktörleri, patolojisi ve tanısı, semptomları, evreleri, değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler, tedavi yöntemleri, yaşam kalitesi ve küresel hastalık yükü ile ilgili bilgilere yer verilmiştir.

1. PARKİNSON HASTALIĞININ TANIMI

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejaneratif hastalıktır (Chen ve Tsai, 2010, s. 525). PH; yaşam kalitesini düşüren, hastalara, bakım sağlayan kişilere ve topluma ekonomik ve sosyal yük yükleyen, kronik, erişkin başlangıçlı çok yönlü bir hastalıktır (Becerra vd., 2016, s. 44; Boland ve Stacy, 2014, s. 168). Hastalık ilk olarak 1817'de İngiliz hekim James Parkinson tarafından “An essay on shaking palsy” isimli makalesinde “titreyen felç” olarak tanımlanmıştır (Parkinson, 2002, s. 223; Quock, 2008, s. 12).

PH temelde dört ana semptomu olan motor sistem bozukluğuyla tanımlanır. Bunlar rijidite (uzuv ve gövdede sertlik), bradikinezi (hareket yavaşlığı), postural instabilite (bozuk denge ve koordinasyon) ve ellerde, kollarda, bacaklarda ve yüzde titremedir (Ondo, 2011, s. 37; Santens vd., 2003, s. 131–133; Walter ve Odin, 2015, s. 155–156). Ayrıca PH birçok motor olmayan semptomlarla da karakterize edilmiştir. Bu motor olmayan semptomlar, motor semptomların ortaya çıkmasından önce de (erken PH evrelerinde) sıklıkla görülebilmektedir. Depresyon, aşırı salya salınımı, kabızlık, anksiyete, uykusuzluk, sanrılar görme ve hafif bilişsel bozukluklar bunlardan bazılarıdır (Church, 2021, s. 6–9; Cubo, 2010, s. 128; Lees vd., 1988, s. 512).

Dünya genelinde yapılan araştırmalar, PH hastalığının yaşla birlikte ilerlediğini (Pringsheim vd., 2014, s. 1583–1586) ve genellikle 65 yaş üstü kişilerin %1-2'sini etkileyen prevalansa sahip olduğunu belirtmektedir (Harris vd., 2020, s. 1). Hastalığın ilk yıllarında yavaş seyreden bir hastalık olmasına rağmen, PH zamanla uygulanan tedavilere cevap vermemesi halinde hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltarak zihinsel, fiziksel, sosyal ve ruhsal anlamda ciddi sorunlar yaşamalarına sebep olmaktadır (Karabudak, 2014, s. 3–4; Özdilek, 2008, s. 14–15)

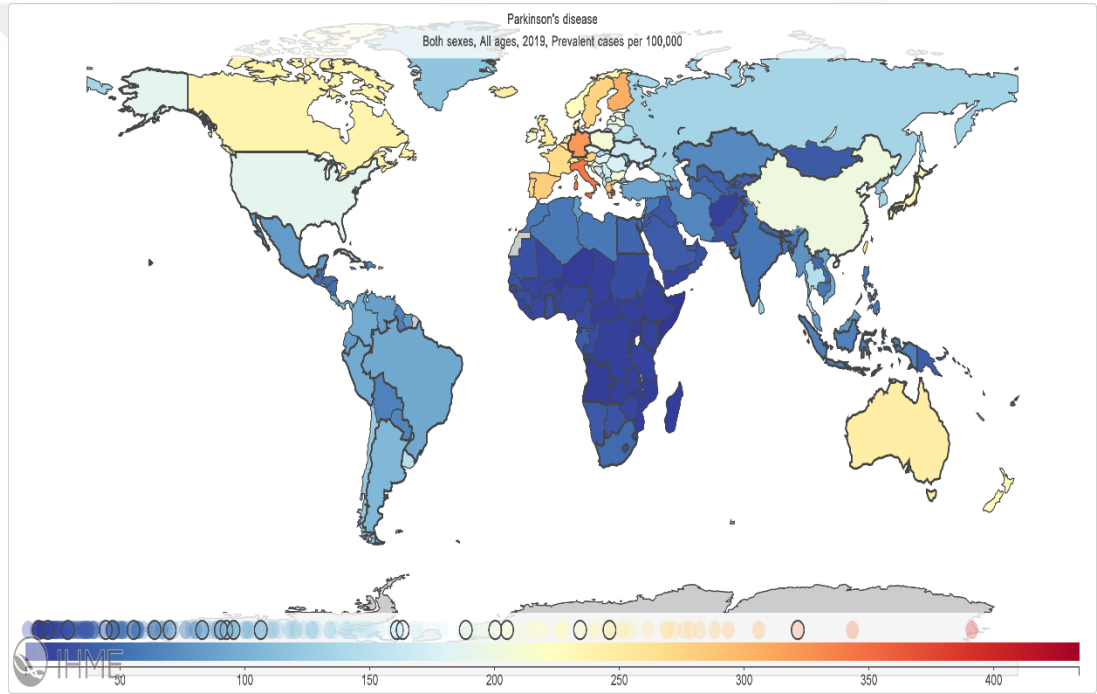
2. PARKINSON HASTALIĞININ PREVALANS VE İNSİDANSI

Günümüzde ekonomi bakımından gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülke, yaşlı nüfusun artmasıyla demografik değişimler yaşamaktadır. Çoğunlukla yaşlı bireyleri etkileyen PH sebebiyle, çoğu ülke gelecekte karşılaşılabileceği taleplerin, sınırlı sağlık kaynakları ile sürdürülemez hale geleceğinden endişe etmektedir. Bu kapsamda PH'nin prevalans ve insidans oranları bugünkü ve gelecekte hasta tahmini konusunda önemli bilgi sağlamaktadır. Parkinson hastalığında dünya çapında yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda PH'nin prevalans ve insidansında farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Rijk ve arkadaşlarının Hollanda'da yaşlı nüfus üzerinde yürüttüğü çalışmada, PH prevalansı %1,4 (erkeklerde %1,2, kadınlarda % 1.5) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca prevalansın yaşın ilerlemesi ile birlikte artış (55-64 yaşları için % 0.3, 65-74 yaşları için % 1.0, 75-84 yaşları için % 3.1, 85-94 yaşları için % 4.3) gösterdiği bir diğer bulgular arasındadır (Rijk vd., 1995, s. 2148). İngiltere'de PH prevalansını tespit etmeye yönelik yürütülen bir çalışmada ise PH'nin 100.000'de 108 ila 164 vaka arasında yaygınlık gösterdiği, özellikle 60 yaş üstünde belirgin bir artışa sahip olduğu ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla vaka olduğu belirlenmiştir (Porter vd., 2006, s. 159). 1985 ile 2010 yılları arasında yayınlanan 47 çalışmadan meta analizi yapan Pringhsem ve arkadaşları, PH prevalansının yaşla birlikte arttığını tespit etmişlerdir. 100.000'de 40-49 yaş arası 41 ; 50-59 yaş arası 107 ; 55-64 yaş arası 173; 60-69 yaş arası 428; 65-74 yaş arası 425; 70-79 yaş arası 1087 ve 80 yaş üstü ise 1903 vaka tespit edilmiştir. Ayrıca Asyalı bireylerde PH prevalansının daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Pringsheim vd., 2014, s. 1583).

Portekiz toplumunda yürütülen prevalans çalışmasında tüm nüfus için 100.000'de 180 vaka belirlenmiştir. Ayrıca 50 yaşın üstündeki nüfus için yaşa göre ayarlanmış PH prevalansı %0,24'dür (Ferreira vd., 2017, s. 748). Kuzey Amerika bölgesinde yürütülen 5 kohort çalışmalarından temin edilen verilerle yapılan meta analizi çalışmasına göre 45 yaş ve üstü genel PH prevalansının 100.000'de 572 vaka olduğu bildirilmiştir (Marras vd., 2018, s. 1). 2021 yılında Çin'de yayınlanan çalışmaya göre, 60 yaş üstü kişilerde PH prevalansının %1,37 olduğu ve Çin'de PH'ye sahip toplam insan sayısının 3.62 milyon olabileceği tahmin edilmiştir (Qi vd., 2021,

s. 2941). Zirra ve diğerleri tarafından 32 çalışma ile yapılan meta analizinde genel prevalans oranı %1,18 olarak belirlenmiştir (Zirra vd., 2023, s. 86). PH prevalansı ile ilgili diğer çalışmalarda PH'nin ana risk faktörünün yaş olduğu, PH prevalans ve insidansının yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir (Eusebi vd., 2019, s. 1709; Wong vd., 2014, s. 12). PH 60 yaşın üstündeki toplulukların %1'ini etkilerken, hastalığın 85 yaş üzerindeki toplulukların %5'ini etkileyebileceği bildirilmiştir (Wood-Kaczmar vd., 2006, s. 521). Şekil 1'de tüm yaş gruplarına göre PH prevalans dağılımı gösterilmektedir. Buna göre PH prevalansının Afrika, Orta Doğu ülkeleri ve Güney Amerika bölgelerinde daha düşükken, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya bölgelerinde daha yüksek olduğu söylenebilir.

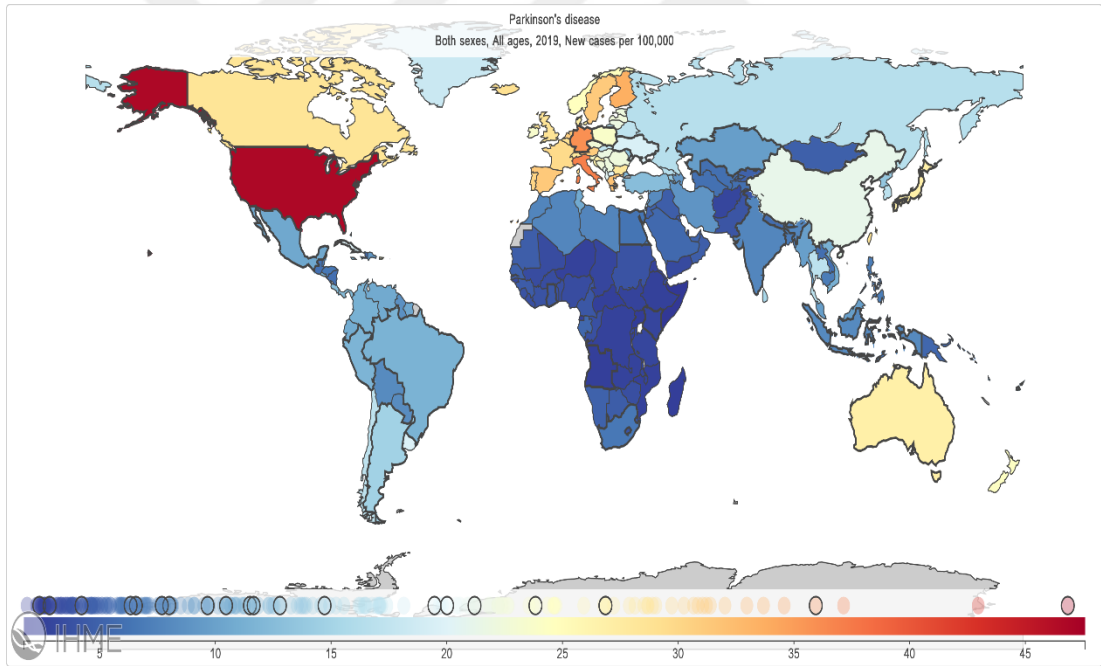


Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarına Göre Parkinson Hastalığı Prevalans Oranı

Kaynak: The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2019.

PH insidans oranının, yakın zamanda İtalya'da nüfus verileriyle yapılan bir çalışmada 1000 kişide 0,40 yeni vaka ile kadınlarda 0,41, erkeklerde 0,39 olduğu tespit edilmiştir (Eusebi vd., 2019, s. 1079). Başka bir çalışmada hastalığın insidansı 100.000 kişide 14,2 olarak bildirilmiştir (Savica vd., 2013, s. 12). Kore'de 2019 yılında yapılan çalışmaya göre PH insidansı 100.000 kişide 22,4 ile 27,8 vaka arasındadır (Park vd., 2019, s. 1). Toplum tabanlı yapılan çalışmalarda bildirilen PH

insidans oranları 100.000 kişi için 8-18 oranları arasında değişmektedir (Lau ve Breteler, 2006, s. 526). Bulgulardaki farklılıkların başlıca sebebinin metodolojik yaklaşım ve anket uygulanma aşamasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Güler vd., 2022, s. 99). PH’de prevalans ve insidans oranlarının erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü birçok çalışma tarafından desteklenmektedir (Benito-León vd., 2004, s. 734; Eusebi vd., 2019, s. 1079; Mayeux vd., 1995, s. 820; Savica vd., 2013, s. 1). Bunun yanı sıra PH insidansı ve prevalansını kadınlarda daha yüksek bulan başka çalışmalarda bulunmaktadır (Park vd., 2019, s. 1). Şekil 2’de dünyada PH’nin tüm yaş gruplarına göre insidans oranı (100.000 vaka başına) dağılımı gösterilmektedir. Prevalans oranıyla hemen hemen aynı dağılımı gösterdiği görülmekle birlikte hastalığın özellikle Alaska ve ABD’de en yüksek insidans oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Afrika Kıtası ve Orta Doğuda en düşük insidans oranına sahip bölgelerdir.



Şekil 2. Tüm Yaş Grubuna Göre Parkinson Hastalığı İnsidans Oranı Dağılımı

Kaynak: IHME, 2019

Türkiye’de PH prevalans ve insidansına ilişkin veriler sınırlıdır. Eskişehir’de yapılan bir çalışmada 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1’inin PH’ye sahip olduğu ve prevalans oranının 100.000’de 111 olduğu bildirilmiştir (Akbayır vd., 2017,

s. 2; Torun vd., 1995, s. 44). Başka bir kapsamlı çalışma da Mersin bölgesindeki PH prevalansını değerlendirmiştir. Bu çalışmaya göre prevalans oranı 100.000'de 310,4'dür (Doğu, 2010, s. 75–80). Başkale'de gerçekleştirilen PH prevalans çalışması Türkiye'de PH prevalansını belirlemeye yönelik ilk büyük popülasyon temelli çalışmadır. Bu çalışmaya göre PH prevalansı 100.000'de 202 vaka olarak tespit edilmiştir (Durmus vd., 2015). 2022 yılında Güler ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise PH prevalansı %1,2 olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların yaklaşık % 58,4'ünün erkek, %41,6'sının ise kadın olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu PH prevalansında cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir (2022, s. 98). IHME veri tabanında Türkiye'de 2023 yılı PH'li hasta prevalansı 100.000'de 104,53, insidansı 100.000'de 13,85 olarak bildirilmiştir (IHME, 2024).

3. PARKİNSON HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ

Parkinson hastalığında hem genetik hem de çevresel faktörler hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde rol almaktadır (Di Monte vd., 2002, s. 487; Zorzon vd., 2002, s. 80). PH'nin risk faktörleri; yaş, ırk, genetik yatkınlık, toksik atıklara maruz kalma ve travma olarak sıralanmaktadır. PH, 30 yaş altında nadir görülmekle birlikte yaşın ilerlemesine bağlı olarak hastalık insidansında artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda PH, beyazlar arasında daha yaygın bulunurken siyahlarda PH'nin daha düşük oranda olduğu tespit edilmiştir. Nitekim bu araştırmalar çevresel faktörlere göre de değişebilmektedir. Literatürde yapılan retrospektif olgu-kontrol çalışmalarında kafa travması ve PH arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Bu bakımdan genellikle travma, PH'de bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (Cedarbaum ve Ganther, 1993, s. 29–36).

PH'nin çevresel risk faktörleri; mesleğe bağlı ağır metallere (demir, bakır, kurşun gibi) maruz kalma, pestisit, kuyu suyu içme, kırsal alanda yaşama ve çiftçilik olarak sıralanmaktadır (De Michele vd., 1996, s. 17; Lau ve Breteler, 2006, s. 526; Zorzon vd., 2002, s. 77). Ayrıca ailede PH öyküsüne sahip insanlar olması ve bir yıldan uzun süredir hipnotik, anksiyolitik veya antidepresan ilaç kullanımı gibi etkenler de PH'nin diğer risk faktörleri arasındadır (Belvisi vd., 2020, s. 2500; Dick vd., 2007, s. 666; Leentjens, 2015, s. 1). Literatürde kahve, sigara ve alkol tüketiminin PH ile

ilişkisi tartışmalı olmasına rağmen çalışmaların çoğunluğunda bu etkenlerin PH riskini azalttığı yönünde kuvvetli bulgular elde edilmiştir (De Michele vd., 1996, s. 17; Grandinetti vd., 1994, s. 1129; Hernán vd., 2002, s. 276; Shao vd., 2021, s. 1).

4. PARKİNSON HASTALIĞININ PATOLOJİSİ VE TANISI

PH'nin temel patolojisi, substansiya nigra pars kompakta'daki dopamin üreten nöronların kaybıdır. Bu nöronlar aksonlarını striatuma bağlamakta ve taşıyıcı olarak dopamini kullanmaktadır. Nöronlarda meydana gelen dejenerasyondan dolayı dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalmasına bağlı olarak PH meydana gelmektedir. Bu durum nöronların yaklaşık %60'ının ve dopaminin de yaklaşık %80'inin kaybının ardından oluşmaktadır. Bir diğer ana patoloji ise nigral dopaminerjik nöronlarda ve lokus seruleus, sempatik gangliyonlar, vagusun dorsal motor çekirdeği ve serebral korteks gibi beyin bazı eğilimli bölgelerinde Lewy cisimcikleri (α -sinüklein) adı verilen sitoplazmik inklüzyonların bulunmasıdır. (Di Monte vd., 2002, s. 488; Dickson, 2018, s. 30; Jellinger, 1991, s. 153; Postuma ve Berg, 2016, s. 623).

1912 yılında Friederich H. Lewy tarafından tarafında bulunan Lewy cisimciği (Geibl vd., 2019, s. 378), beyin sapında substansiya nigranın nöromelanin içeren nöronlarının içinde bulunan küre şeklindeki inklüzyonlardır (Pollanen vd., 1993, s. 183). PH'nin etiolojisi ve Lewy cisimciği arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen PH tanısı koymada beyin sapında Lewy cisimciğinin belirlenmesi önemli bir kriter olarak değerlendirilmektedir (Klein ve Westenberger, 2012, s. 2; Kurtul, 2021, s. 4). PH'de patolojik bulguların yanı sıra çevresel ve genetik faktörler, yaşlanma ile birlikte gelen dopamin üretimindeki düşüş hastalık için uygun ortam oluşturmaktadır (Schapira ve Jenner, 2011, s. 1049; Yılmaz, 2019, s. 4).

PH tanısını belirlemede altın standart nörolojik muayenedir. PH klasik motor belirtileri ve belli tanı kriterleri baz alınarak tespit edilen bir hastalıktır (Bülbül, 2017, s. 28). Belirgin istirahat tremoru (titreme), levodopaya yanıt, hastalığın erken evresinde denge sorunları yaşama, depresyon, aksiyete, uyku davranış bozukluğu ile Parkinson bulgularının asimetrisi gibi motor ve motor olmayan semptomlar hastalığın diğer Parkinsonizm tablolarından ayırt edilmesin de yardımcı olmaktadır (Bülbül,

2017, s. 28; akmur, 2011, s. 53). PH tanısı koymada yardımcı olan bu belirti ve semptomlar aynı zamanda çoklu sistem atrofisi, vasküler Parkinsonizm, ilaca bağımlı Parkinsonizm, Lewy cisimciğı hastalığı ve titreme hastalığı gibi diğere hareket bozukluklarıyla da benzer özellikler taşımaktadır. Bu bakımdan hareket bozuklukları alanında uzmanlaşmış bir hekim tarafından yapılan klinik muayene ve hastanın antiparkison ilaçlarına olumlu yanıt vermesi durumlarında PH tanısının doğruluk düzeyi artmaktadır (Pahwa ve Lyons, 2010, s. 94).

PH'ye tanı konulmasında kullanılan en yaygın tanı kriteri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneğı Beyin Bankası (Unifited Parkinson's Disease Rating Scala-UPDRS) tanı ölçütleridir (Pahwa ve Lyons, 2010, s. 96). UPDRS'nin tanı kriterleri üç adımdan oluşmaktadır. İlk adım, hastanın belirtilerinin geniş Parkinsonizm kategorisine girip girmediğini belirlenmesidir. Hastalarda bradikinezi (kas sertliği) ile birlikte 4-6 Hz istirahat tremoru veya görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif işlev bozukluğu ile postural instabiliteden biri olmalıdır. İkinci adımda dışlama kriterlerine uyan hastalar dışlanmaktadır. Üçüncü ve son aşamada ise ilk iki adımı geçen hastalarda destekleyici kriter olarak belirlenen kriterlerden en az üçünün olması gerekmektedir Tablo 1'de UPDRS tanı kriterlerine yer verilmiştir (Hughes vd., 1992, s. 182).

Tablo 1. UPDRS Tanı Ölçütleri

Birinci Adım: Parkinson Hastalığı Sendromunun Teşhisi 1. Bradikinezi (eylemlerin hızında azalma ile birlikte komut üzerine istenilen hareketlerin yavaşlaması) 2. Aşağıdaki maddelerden en az birinin varlığı: • Kas sertliği • 4-6 Hz istirahat tremoru • Birincil görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif disfonksiyondan kaynaklanmayan postural instabilite
İkinci Adım: Parkinson Hastalığı için Dışlama Kriterleri 1. Parkinson özelliklerinin adım adım ilerlemesi ile tekrarlayan felçlerin geçmişi 2. Tekrarlayan kafa travması öyküsü 3. Kesin ensefalit öyküsü 4. Okülojirik krizler 5. Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi 6. Birden fazla etkilenen akraba 7. Sürekli remisyon 8. 3 yıl sonra kesinlikle tek taraflı özellikler 9. Supranükleer bakış felci 10. Serebellar belirtiler 11. Erken şiddetli otonomik tutulum 12. Hafıza, dil ve praksi bozuklukları ile erken şiddetli demans 13. Babinski işareti 14. Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramasında beyin tümörü veya iletişim hidrosefali varlığı 15. Yüksek dozlarda levodopaya olumsuz yanıt (malabsorbsiyon hariç tutulursa) 16. MPTP (Mitochondrial permeability transition pore-Mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneği)'ye maruz kalma
Üçüncü Adım. Parkinson Hastalığını Destekleyici Prospektif Pozitif Kriterleri (Kesin Parkinson hastalığının teşhisi için üçü veya daha fazlası gereklidir.) 1. Tek taraflı başlangıç 2. Dinlenme tremoru mevcut 3. İlerleyici bozukluk 4. En çok başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri 5. Levodopaya mükemmel yanıt (%70-100) 6. Şiddetli levodopa kaynaklı kore 7. 5 yıl veya daha fazla levodopa yanıtı 8. 10 yıl veya daha fazla klinik seyir

Kaynak: (Gibb ve Lees, 1998, s. 746; Hughes vd., 1992, s. 182; Suchowersky vd., 2006).

Sağlık Bakanlığı'na bağlı Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Başkanlığı tarafından yayınlanan 'Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolü'nde Emre ve arkadaşları (2007) tarafından belirtilen PH tanı belirleme kriterleri ise, çekirdek, kognitif ve davranışsal özellikler şeklinde üç

gruba ayrılmaktadır. Çekirdek özellikler Queen Square Beyin Bankası kriterleri doğrultusunda PH tanısı almak ve hastalığın seyrinde yavaş başlangıç ve yavaş ilerleme ile gelişen demans kliniğinin bulunmasıdır. Bu iki özelliğin olması durumunda bilişsel ve davranışsal belirtiler aranmaktadır. Bilişsel kriterlerin en az 2'sinin davranışsal kriterlerin ise en az 1'inin olması ve PH tanısını olanaksız hale getiren kriterlerin olmaması durumunda PH tanısı konulmaktadır. Aşağıda Kognitif, Davranışsal ve PH tanısını olanaksız hale getiren kriterler yer almaktadır (Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020: 17).

Parkinson hastalığı demansında kognitif özellikler:

- Dikkat bozukluğu (spontan ve odaklanmış dikkatte): Dikkati değerlendiren nöropsikolojik test performansında günden güne dalgalanma olabilir.
- Yürütücü işlevlerde bozukluk: Göreve başlama, devam ettirme, gerektiğinde bir görevden diğerine geçebilme, kural bulma, planlama, konsept oluşturma bozuklukları, mental hızda yavaşlama.
- Görsel-mekansal fonksiyonlarda bozukluk: görsel-mekansal yönelim, algılama ya da yapılandırma bozukluğu.
- Bellek bozukluğu: Yakın geçmişteki olayların ya da yeni öğrenilen şeylerin serbest hatırlanması bozulur. Bellek ipucundan yararlanır. Tanıma, serbest hatırlamadan daha iyidir.
- Lisan fonksiyonları genelde korunmuştur. Kelime bulma güçlüğü, kompleks cümleleri anlama bozukluğu olabilir.

Parkinson Hastalığı Demansında Davranışsal Özellikler:

- Apati: spontanlığın azalması, motivasyon, ilgi ve çaba kaybı.
- Kişilik ve duygulanımda değişiklikler, depresif özellikler, anksiyete.
- Halüsinasyonlar: çoğunlukla görsel, kompleks, iyi oluşmuş; insanlar, hayvanlar ya da objeler şeklinde.
- Sanrılar: genellikle paranoid, sadakatsizlik, evde istenmedik misafirler yaşıyor gibi.
- Aşırı gündüz uykusu.

Başka durum ya da hastalıkların, mental bozukluğun nedeni olduğunu telkin eden ve PH tanısını imkânsız hale getiren özellikler:

- Kognitif ve davranış semptomlarının yalnızca sistemik hastalık ya da ilaç intoksikasyonuna bağlı akut konfüzyon durumunda ya da majör depresyon durumlarının varlığının görülmesi.
- Hastanın National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ve the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN)'e göre olası vasküler demans kriterlerini karşılayan özellikler göstermesi.

5. PARKİNSON HASTALIĞININ SEMPTOMLARI

Klinik öncesi evrede, hastalığın fizyopatolojik süreci ilerlemekle birlikte herhangi bir klinik bulgu ya da semptom görülmemektedir. Prodromal evrede, erken motor ve non-motor semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Motor evrede ise, hastalık tanısı klasik motor bulguların varlığı ile net olarak teşhis edilebilmektedir. Tablo 2’de Parkinson hastalığının evreleri ve her evredeki semptomları yer almaktadır (Bülbül, 2017, s. 29):

Tablo 2. Parkinson Hastalığı Klinik Seyri

	Preklinik Evre	Prodromal Evre	Klinik Evre	Komplike Evre	Son Evre
Özellik	Semptom yok	Nonmotor ve motor prodromal semptomlar	Tanı koyduran motor ve motor olmayan semptomlar	Motor komplikasyonlar, kognitif problemler	Tedaviye dirençli evre
Tahmini nigral dopaminerjik hücre kayıp oranı	%0-60	%60	%80	%90	%95-100
Yaklaşık süre (yıl)	30	20	5	6	3
Araştırma Alanı	Saptamak çok zor/nöroproteksiyon	Nöroproteksiyon, hastalık modifikasyonu	Hastalık modifikasyonu, semptomatik tedavi, ileri evre nonmotor durumlardan koruma	Semptomatik tedavi, hastalık modifikasyonu, cihaz destekli tedaviler	Rehabilitasyon

Kaynak: Bülbül, 2017, s. 29

Parkinson hastalığı temelde motor ve motor olmayan semptomlar göstermektedir. Hastalığın klinik evresinde en fazla istirahat tremoru veya bradikinezi, daha ender olarak distoniyle başlamaktadır.

5.1. Motor Semptomlar

Motor semptomlar bradikinezi, tremor, rijidite ve postural insitabilite olarak dörde ayrılmaktadır. Aşağıda ayrıntılı olarak yer almaktadır.

5.1.1. Bradikinezi

Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Önceleri distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir. Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı, hastalar en basit günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremezler, tüm istemli hareketlerle birlikte konuşma ve yürümeleri de yavaşlar. Zaman içinde ileri derecede özürlü konuma gelmeleri sonucunda başkasının yardımına gereksinim duyarlar (Hughes, 1992: 2)

5.1.2. Tremor

Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar. Tremor, klinik izlem sürecinde hafiften belirginleşinceye kadar saptanma olasılığı %85'lere ulaşmaktadır. Ancak %15 oranında, hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez. PH'de klasik 4-6 Hz istirahat tremoru yanında olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor eşlik eder. PH'nin ilk bulgusu esansiyel tremora benzer şekilde postural tremor olabilir. PH'de postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır. PH'de tremor en sık ellerde, bazen de ayaklarda, dilde, çenede ya da dudakta olabilir (Fahn, 2007: 112).

5.1.3. Rijidite

Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı tonusun artmasıdır. Rijidite el bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi alınır. PH'de rijidite

görölme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar %89-99 arasında değişmektedir. Rijidite, proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilmektedir. Ayrıca tremora göre daha az değişken bulguya sahip olup, hastanın fonksiyonel dizabilitesini daha iyi yansıttığı bilinmektedir (Martin, 1983: 98).

5.1.4. Postural İnstabilite

Postural instabilite, PH'nin en az spesifik, ancak en fazla özörlölük yaratan kardinal bulgusudur. Propulsiyon ya da retropulsiyon ile bağlantılı denge kaybı şeklindedir ve sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postural reflekslerin kaybına bağlı olarak gelişen bu bulgu, PH'de düşmelerin en sık nedenlerinden biridir (Louis, 1995:125; Gelb, 1999:5).

5.2. Motor Olmayan Belirtiler

PH'de motor olmayan belirtiler; halsizlik, depresyon, anksiyete, kognitif kapasitede azalma, uyku bozuklukları, kabızlık, mesane ve diğer otonomik bozukluklar (cinsel, gastrointestinal) ve duysal şikayetlerdir (Fahn, 2007:115). Demans olmayan Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunda motor olmayan bozukluklar bulunmuştur (Shulman, 2001:78). Hatta Parkinson hastalarında sıklıkla motor olmayan belirtilerin, hastalığın ana bir bulgusu olmadan da göröldüğü düşünülmektedir (Langston, 2006:546).

6. PARKİNSON HASTALIĞININ EVRELERİ

19. yüzyılda klinisyenler, hastalığın progresif bir ilerleyiş içinde olduğunu fark etmeleriyle hastalık seyrini evrelere ayırmışlardır. Charcot ve arkadaşları (1861), hafif semptomların göröldüğü başlangıç evresi, sendromun tamamen yerleştiği ana evre ve hastalığın iyice ilerleyerek ağırlaştığı geç evre olarak PH'yi üç evreye ayırmıştır. Daha sonra 1880 yılında Reynolds hastalığı 5 evrede tanımlamıştır. 1. evre tek taraflı semptomların ortaya çıktığı, 2. evre hafif bilateral semptomların göröldüğü, 3. evre yürürken düşme ile beliren, 4. evre hastanın yürüyemediği ve 5. evre kaşeksi (aşırı kilo kaybı) semptomunun göröldüğü evredir (Cedarbaum ve Gancher, 1993, s. 5-6; Reynolds, 1880). Bu evre bugün sıklıkla kullanılan Hoehn ve Yahr ölçüm skalasıyla

benzerlikler göstermektedir. 1950 ve 1960'lı yıllarda birçok skala geliştirilmiş ve hala kullanılmaktadır. Ancak günümüzde bunlardan iki tanesine daha fazla yer verilmektedir.

1967'de Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından yürütülmüş olan çığır açıcı PH araştırması, hastalığın farmakoterapi olmadan doğal durumunda ilerlemesi hakkında bilgi vermektedir. Bu skalayla hastalığın ağırlık derecesi hem hasta hem de klinisyen tarafından kolaylıkla tanımlanarak progresyonu belirlenebilmektedir. PH evreleri şu şekilde sıralanmaktadır (Cedarbaum ve Gancher, 1993, s. 47; Foltynie vd., 2007, s. 21; Hoehn ve Yahr, 1967, s. 430):

Evre I

Semptomlar genellikle bu ilk aşamada hafiftir ve yalnızca bir uzuvda titreme vardır. Belirti ve semptomlar da vücudun sadece bir tarafında ve engelleyici değildir. Arkadaş ve aile tarafından PH'li hastanın duruş, hareket ve yüz ifadesindeki değişiklikler fark edilebilmektedir.

Evre II

Semptomlar artık minimal sakatlık ile iki taraflıdır. Yani iki taraflı tremor, rijidite, akinezi ile yüz, konuşma ve yutmada güçlükler oluşmaktadır. Duruş ve yürüyüş de bu aşamada etkilenir. Öne doğru eğilmiş postür, yavaş ve ayak sürüyerek yürüme gibi postural anormallikler görülmektedir.

Evre III

Bu evre, 2. evreden çok az farklılık göstermekle birlikte en ayırıcı özelliği, denge bozukluğu görülmeye başlanmasıdır. Hastalığın bu aşamasında, vücut hareketlerinde önemli bir yavaşlama meydana gelmektedir. Yürüme veya ayakta durmada erken denge bozukluğu vardır. Ancak hastalar günlük yaşamdaki tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilmektedirler. Disfonksiyon orta derecede şiddetlidir.

Evre IV

Bu evrede hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duymaktadır. Hasta hala sınırlı bir ölçüde yürüyebilir ancak rijidite ve bradikinezi nedeniyle engellidir. Ayrıca hasta artık yalnız yaşayamaz ve kendine bakamaz bu nedenle birine bağımlı hale gelir.

Evre V

Hastalığın son aşaması, yetersiz beslenme, halsizlik, sakatlık ve zayıflama ile karakterize edilen ve genel sağlığı bozan bir aşamadır. Hasta ayakta duramaz veya yürüyemez ve sürekli hemşirelik bakımına muhtaçtır. Yardımsız bırakıldığında ise hasta yatağa ya da tekerlekli sandalyeye bağımlı kalmaktadır.

Bir diğer ölçüm skalası UPDRS'dir. Bu skalada puanlar 0 ile 4 arasına kadar derecelendirilmiştir. Mental durum, günlük yaşam etkinlikleri ve motor fonksiyonlar olarak üç kısma ayrılmıştır. Skalada alt grup skorları toplanarak sonuca varılabileceği gibi toplam skor ile de bir değerlendirme yapılabilir (Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 29)

7. PARKİNSON HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER

PH hastalarının çoklu bulgu ve belirtilerinin varlığı ve yoğunluğu, bu kişilerin klinik değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Değerlendirmeler genellikle bulgu ve belirtileri ya da fonksiyonel yeti yitimini belirlemek için özel olarak üretilen ölçeklerle yapılmaktadır. Nörologlar genellikle hızlı ve basit olması sebebiyle PH evrelemesi, değerlendirmesi ve izlemesi için bu ölçekleri kullanmaktadır (Waters, 1999, s. 70–71). Hastaların motor semptomlarını değerlendirmek için kullanılan temel tanı ölçeklerinden en yaygın kullanılanları; UPDRS, Hoehn-Yahr (H&Y) Evrelendirmesi ve Schwab-England (SE) Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği'dir (Forjaz ve Martinez-Martin, 2006, s. 1892; Mitchell vd., 2000, s. 100; Perlmutter, 2009, s. 1). Bunun haricinde adım saniye testi gibi farklı ölçeklerde kullanılmaktadır.

Ayrıca son on yılda Parkinson hastalığının motor olmayan semptomlarına yönelik ölçek kullanımı önemli derecede artmıştır (Aggarwal vd., 2021, s. 6). Bu

bakımdan karmaşık Parkinson hastalığının depresyon, uyku, apati, yorgunluk, otonomik disfonksiyon, anksiyete, koku kaybı ve ağrı gibi motor olmayan semptomlarını tanımlamak için farklı ölçüm araçları da kullanılmaktadır. Tablo 3’de bu ölçekler sıralanmaktadır (Aggarwal vd., 2021, s. 6; Ebersbach vd., 2006, s. 33).

Tablo 3. Motor Olmayan Semptomları Tanımlamada Kullanılan Ölçekler

No	Motor Dışı Semptomlar	Ölçekler
1	Motor Dışı Semptomların İzlemi	NMS-Q: Motor Olmayan Semptom Anketi
		NMS-S: Motor Olmayan Semptom Ölçeği
2	Yaşam Kalitesi	PDQ-39: Parkinson Yaşam Kalitesi Ölçeği
3	Otonomik Disfonksiyon	SCOPA: Parkinson Hastalığında Sonuç Ölçekleri
4	Bilişsel İşlev Bozukluğu	PD-CRS: PH Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
		SCOPA-CS: SCOPA Bilişsel Alt Ölçek
		MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
5	Depresyon	Ham-D: Hamilton Depresyon İndeksi
		BDI: Beck Depresyon Envanteri
		MEDR: Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği
		GDS: Geriatrik Depresyon Ölçeği
6	Anksiyete	STAI: Durum-Özellik Anksiyetesi Envanteri
7	Uyku	PDSS: Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği
		SCOPA-SS: SCOPA Uyku Ölçeği
		PSQI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
		ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği
		ISCS: Uygun Olmayan Uyku Kompozit Skoru
		SSS: Standart Uykululuk Ölçeği
8	Koku	AHRS: HRS Arjantin Hiposmi Değerlendirme Ölçeği
		UPSI: University of Pennsylvania koku tanımlama testi
9	Yorgunluk	FSS: Yorgunluk Şiddeti Ölçeği
10	Ağrı	DN4 Serisi: Douleur Nöropatik-4 Anketi
		VAS: Görsel Analog Ölçeği

Kaynak: (Aggarwal vd., 2021, s. 6)

7.1. Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Birleşmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unifited Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS), PH'de ağırlık derecesini belirlemek için en yaygın kullanılan ölçektir (Goetz vd., 2003, s. 1455). 1987 yılında Fahn, Elton ve UPDRS Geliştirme Komitesi üyeleri tarafından (Fahn, 1987), tek tek hastaların mental durumlarını, motor işlevlerini, günlük yaşam aktivitelerini ve tedavi komplikasyonlarını belirlemek amacıyla ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçekle, 42 maddedeki durumlara 0-4 arası puan verilerek hastalığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Beş bölümden oluşan ölçekte, her bir madde için 0 değeri semptom ya da bulgu yok; 4 değeri en şiddetli semptom ya da bulgu varlığı anlamına gelmektedir. Yani 0'dan 4'e doğru gittikçe semptom ya da bulgunun şiddeti artmaktadır. Ölçeğin ilk iki bölümünde hastadan alınan bilgilere göre subjektif değerlendirme yapılırken, diğer 3 bölümde muayene bulgularını esas alan objektif değerlendirme yapılmaktadır (Goetz vd., 2003, s. 1455-1456). UPDRS'nin bölümleri şu şekildedir (Özdilek, 2008, s. 27-28; Perlmuter, 2009, s. 3-12; Waters, 1999, s. 71-79).

Zihinsel Durum, Davranış ve Duygudurum (UPDRS I): Dört maddeden oluşmaktadır. Kongnitif kayıp (demans), düşünce bozukluğu (psikoz), depresyon ve motivasyon kaybının değerlendirildiği maddeler bulunmaktadır. Bu bölüm hastalığın demans ve psikiyatrik durumunu belirlemektedir (1-4 madde).

Günlük Yaşam Aktiviteleri (UPDRS II): İkinci bölüm, on üç maddeden oluşmaktadır. Bu bölümde her bir madde hastalığın hem açıklık hem de kapalılık döneminde olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Konuşma, tükürük artışı, yutma, el yazısıyla yazma durumu, yiyeceklerin kesilmesi ve alet kullanımı, giyinme, hijyen, yatakta dönme, düşme, hareketlerde donma, yürüme, tremor (titreme), Parkinsonizmle ilgili olabilen duyuşal yakınmalar gibi durumların değerlendirilmesi yapılmaktadır (5-17 madde).

Motor Muayene (UPDRS III): Bu bölüm de yer alan maddeler hastanın açıklık ve kapalılık durumuna göre ve günün değişik saatlerinde tekrarlanarak yapılmaktadır. Konuşma, yüz ifadesi, rijidite, tremor, postür, yürüyüş, bedende bradikinezi ve hipokinezi, postüral dengeye ilişkin 14 madde bulunmaktadır (18-31 madde).

Tedavinin komplikasyonları (UPDRS-IV): Bu bölümde tedavi komplikasyonları ele alınır ve üç bölümden oluşur. On maddeden oluşan bölümdeki değerlendirme, hastanın öyküsünden bilgi alınarak subjektif olarak yapılmaktadır. Birinci bölümünde dizkineziler (uzuvlar veya gövdede kıvrılma ve sallanma şeklindeki istemsiz hareketleri), sabah distonisi; İkinci bölümde klinik dalgalanmalar, üçüncü bölümde ise ilaçlardan kaynaklanan diğer yan etkiler ele alınmaktadır (32-42 madde).

7.2. Hoehn-Yahr (H&Y) Evrelelendirmesi

1967 yılında Hoehn ve Yahr tarafından literatüre kazandırılmıştır. Kullanımının kolay olması ve kısa sürede PH'nin klinik şiddetini evre olarak belirlemesi sebebiyle tüm dünyada en yaygın kullanılan ölçektir. Parkinsonizm semptomlarının dağılım ve şiddetine göre beş ayrı evrede değerlendirmesi yapılmaktadır (Hoehn ve Yahr, 1967; Yıldız, 2021, s. 42). Ölçek 1990'lar da bazı klinik deneyler için 0,5'lik artışlar geliştirilerek modifiye edilmiştir (Goetz vd., 2004, s. 1021–1022). Tablo 4'te H&Y evreleme ölçeği ile modifiye H&Y evreleme ölçeği bulunmaktadır.

Tablo 4. H & Y Evreleme Ölçeği ile Modifiye H&Y Evreleme Ölçeği

Hoehn ve Yahr Evreleme Ölçeği	Modifiye Hoehn ve Yahr Evreleme Ölçeği
Evre 0: Hastalık bulgusu yok	Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir
Evre 1: Tek taraflı hastalık	Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum
Evre 2: Bilateral hastalık, denge bozukluğu yok	Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir
Evre 3: Hafif-orta bilateral hastalık ve bir miktar postüral kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız	Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık
Evre 4: Şiddetli özürülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir	

Evre 5: Yardım edilmediğinde tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı	
Hoehn ve Yahr Evreleme Ölçeği	Modifiye Hoehn ve Yahr Evreleme Ölçeği
	Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur Evre 4: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır

7.3. Schwab-England (SE) Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği

1957 yılında England ve Schwab tarafından Parkinson hastalarının günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek amacıyla geliştirilen ölçek, on maddeden oluşmaktadır. Maddelerin derecelendirilmesi hastayı muayene eden kişi veya genellikle eş gibi bir kişi tarafından yapılır (Perlmutter, 2009, s. 13). Ölçekte %100 tamamen bağımsız, % 0 ise bitkisel bir durumun (yatağa bağımlı) temsil etmektedir (Ramaker vd., 2002, s. 870). Ölçek iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde hastaların günlük yaşam aktivitelerinin derecelendirildiği ve subjektif değerlendirme yapılan bölümdür. İkinci bölüm, hekim tarafından motor fonksiyonlarının belirlendiği objektif değerlendirmeye dayalı bölümdür. Tanımlayıcı bir kılavuz olmaması değerlendirmenin güvenilirliğinin sarstığı için 1969 yılında modifiye edilmiştir (Özdilek, 2008, s. 26). Tablo 5'te Schwab ve England Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği bulunmaktadır (Perlmutter, 2009, s. 13).

Tablo 5. Schwab ve England Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği

%100	Tam bağımsız. Tüm işleri yavaşlık, zorluk ya da bozukluk olmadan yapabilir. Temelde normal. Farkında olduğu herhangi bir güçlük çekmiyor.
%90	Tam bağımsız. Tüm işleri bir dereceye kadar yavaşlık, zorluk ya da bozuklukla yapabilir. İşler iki katına kadar uzayabilir. Zorluğu hissetmeye başlamıştır.
%80	Birçok işte tam bağımsız. Bazı faaliyetler iki kat daha uzun sürede yapar. Zorluk ve yavaşlığın bilincine varır.
%70	Tamamen bağımsız değil. Bazı işlerde zorluk daha fazla. Bazı işler üç ya da dört katı zaman alır. Zamanın büyük bir bölümü günlük işlerle geçer.
%60	Biraz bağımlı. İşlerin çoğunu yapabilir, ama son derece yavaş ve çok fazla efor harcar. Bazı işleri görmesi imkansız olur ve hatalar yapabilir.
%50	Daha bağımlı. İşlerin yarısında yardıma ihtiyaç duyar. Daha yavaştır ve tüm işlerde zorluk yaşar.
%40	Çok bağımlı, fakat yine de tüm işlere yardımcı olabiliyor. Ancak çok azını tek başına yapılabilir.
%30	Tüm işler çok fazla efor gerektirir. Birkaç iş tek başına yapılabilir, yardıma gereksinim fazladır.
%20	Tek başına hiçbir iş yapamaz. Ancak bazı işlere biraz yardım edebilir ve tüm işler için önemli derecede yardıma ihtiyaç duyar.
%10	Tamamen bağımlı ve tüm günlük aktivitelerinde yardıma bağımlı.
%0	Bitkisel hayatta, yutkunma, mesane ve bağırsak işlevlerinin kontrolünün kaybedildiği durum. Yatalak.

8. PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1960 yılında Parkinson Hastalığının tedavisinde semptomların striatal dopamin eksikliği bulunmasından kaynaklı olduğunun keşfedilmesi ile önemli gelişmeler yaşanmıştır. O zamana kadar başlıca tedavi yöntemi olarak antikolinerjik ilaçlar kullanılmakta ve yeterli etki görülmemektedir. 1960 yılından sonra ise dopamin sağlanmasına yardımcı olan levodopa tedavisi, PH'nin semptomatik tedavisinde altın standart olarak kabul edilmiştir ve günümüzde hala altın standart olarak görülmektedir

(Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 56). PH tedavisinde bir diğ er önemli gelişme, farmasötik tedavinin etkinliğinin azaldığı ve komplikasyonların meydana geldiği ileri evre PH hastalarında cerrahi tedavilerin uygulanmaya başlanmasıdır (Yılmaz, 2019, s. 6). PH'nin tedavisi üç temel kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar (Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 55–56; Waters, 1999, s. 83):

- Semptomatik: Hastalığın bulgu ve belirtilerini düzeltmek için yapılan tedavidir. Semptomatik tedavilerde levodopa tedavisi en yaygın olarak kullanılan tedavidir. Bunun yanı sıra katekol-o-metil transferaz (KOMT) inhibitörleri, selejilin, dopamin agonistleri, amantadin ilaçları da semptomatik tedavide kullanılmaktadır.
- Koruyucu (Nöroprotektif): Hastalığın fizyopatolojik mekanizmalarını engellemek için uygulanan tedavidir. Bu tedaviler nöron dejenerasyonunu geciktirerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Son zamanlarda bu tedavide monoamino oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörü olan selejilinin kullanımı üzerinde durulmaktadır.
- Onarıcı (Restoratif): Nöron kaybını telafi etmek ve yeni nöronlar kazandırmak ya da hücrelerin büyümesini ve işlevini uyarmak amacıyla verilen tedavidir. Bu tedavide cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.

PH tedavisinde beyindeki dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için tamamen önleyici bir tedavi metodu halen bulunamamıştır. Bu bakımdan tedavisinde kullanılan medikal ilaçlar genellikle semptomatik tedavide kullanılmaktadır (Goetz ve Pal, 2014, s. 1). PH tedavi yönetiminde ana hedef, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak üzerinedir (Armstrong ve Okun, 2020, s. 554). PH'ye ilaçlı, cihaz destekli, cerrahi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon tedavi seçenekleri ile müdahale edilmektedir (Yılmaz, 2021, s. 31).

8.1. Parkinson Hastalığında Farmakoterapi

Farmakolojik tedavilerde ilk amaç, beyinde motor semptomların meydana gelmesine sebep olan dopamin seviyesini yükseltmek veya dopaminin etkisini taklit etmektir. PH'nin yönetiminde semptomları hafifletmek için birkaç farklı ilaçla yönetim sağlanabilir (Singh vd., 2007, s. 31). Levodopa ve diğ er ajanların kullanılması

dopamin replasmanını sağlamaya yönelik yaklaşımdır. Bu ajanların arasında DOPA dekarboksilaz inhibitörleri, monoamino oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörü, katekol-o-metil transferaz (KOMT) inhibitörleri ve sentetik dopamin agonistleri bulunmaktadır (Cubo, 2010, s. 129).

8.1.1. Levodopa

PH'nin medikal tedavi yönetiminde bilinen en etkili ilaç levodopa olarak kabul edilmekte ve altın standart olarak belirtilmektedir (Mercuri ve Bernardi, 2005, s. 343). Levodopa, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen motor semptomları azaltmasına rağmen, ilacın motor olmayan semptomlar üzerinde etkisi sınırlıdır. Ayrıca motor semptomlar üzerindeki etkisinin de zamanla azaldığı bilinmektedir (Çakmur, 2011, s. 53). Levodopa, substantia nigra pars compacta bölgesinde dopamin içeren nöronların bozunumunun ilerlemesini durduramadığı için PH tedavisinin erken evrelerinde (ilk 2 yıl) semptomlarda belirgin düzelme sağlamaktadır. Ancak 5-10 yıl içinde hastalığın ilerlemesiyle etkinliği azalır ve çoğu hastada “on- off” fenomeni, doz sonu kötüleşmesi ve diskinezi gibi ilaç kullanımını sınırlayan birçok motor komplikasyon geliştirebilmektedir (Jankovic, 2005, s. S11; Marsden ve Parkes, 1976; Mercuri ve Bernardi, 2005, s. 341). Ayrıca hastalar ilaç duyarlılığı sebebiyle ortostatik hipotansiyon, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, hazımsızlık, kafa karışıklığı, halüsinasyonlar, uykusuzluk, delüzyonlar ve yorgunluk gibi diğer semptomlarada maruz kalabilmektedir (Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 58; Rascol vd., 1998, s. 43; Singh vd., 2007, s. 32). Levodopa tedavisinin periferik dopaminerjik yan etkileri önlemek için periferik dopa dekarboksilaz inhibitörleri olan benserazid ya da karbidopa ile birlikte kullanılması önerilir (Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 56–57; Şen, 2014, s. 21).

PH tedavi yönetiminde tıbbi tedaviye ne zaman başlanacağı konusunda tartışmalar sürmektedir. Ayrıca PH'de “bekle ve izle” stratejisinin uygulanıp uygulanmayacağına veya teşhis konulmasının hemen ardından ilaçlı tedaviye başlanılmasına karar verilmesi konusunda da belirsizlik vardır (Cubo, 2010, s. 130). İkinci bir tartışma konusu ise levodopa'nın PH'nin semptomatik tedavisi için en etkili ilaç olmasına rağmen genç hastalarda erkenden motor komplikasyonlar oluşmasına yol açmasından dolayı tedaviye başlanmasının ne zaman uygun olacağının belirsiz

olmasıdır. Levodopa'nın uzun süre kullanımıyla dozun etki süresi kısalmakta, motor dalgalanmalar ve dizkineziler önemli bir sorun haline gelmektedir. Bu durum bazı uzmanların levodopa tedavisine başlanmasını ertelemesine neden olmaktadır (Olanow vd., 2004, s. 998). Levodopa'ya bağlı motor komplikasyonların ileri yaşlı hastalarda gelişme olasılığı daha düşüktür ve bu hastalar diğer antiparkinsoniyen tedavi için öngörülen ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha fazla duyarlıdır. Bu bakımdan yaşlı hastalarda levodopanin erken evrede kullanımının daha uygun olacağı ileri sürülmektedir (Çakmur, 2011, s. 55). Özetle, tedavi başlangıcı için levodopa kararı verme aşamasında hastaların yaşları, tedavi hedefleri, özürllükleri, diskinezileri ve geç komplikasyon oluşma potansiyeli gibi durumlar değerlendirildikten sonra karar verilmelidir (Goetz ve Pal, 2014, s. 7). PH tanısı konulduktan sonraki 1-2 yıl içerisinde hastaların büyük çoğunluğunda semptomatik tedaviye başlamak gerekli olmaktadır. Semptomik tedavi sonrası fonksiyonel özürllüğün başlamasının ardından dopamin agonisti tedavisi ile 1-3 yıl içerisinde semptomlar üzerinde kontrol sağlanabilmektedir (Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 91).

Levodopa tedavisinde düşük doz ile başlayarak zamanla yavaş yavaş artırmak yan etki oluşumunu engellemek açısından oldukça önemlidir. Standart karbidopa/levodopa tedavisinde 25/100-mg tabletin yarısı günde iki kez şeklinde alınmaya başlanmalı ve dozu 4-7 gün içinde günde bir kez yarım tablet şeklinde artırarak kullanılmaya devam edilmelidir. Karbidopa/levodopa kontrollü salınım (CR) tedavisinde doz alımı, 25/100-mg ya da 50/200 mg'lık tabletlerle günde iki kez şeklindedir (Waters, 1999, s. 88–89).

8.1.2. Dopamin Agonisti (DA)

Dopamin agonistleri (DA) işlevini yitirmiş olan nigrostriyal yolları atlayarak doğrudan postsinaptik dopamine reseptörlerini stimüle ederek etkisini göstermektedir. 1950'lilerin ortalarında geliştirilmeye başlanan DA, levodopa'dan sonra PH semptomlarını azaltmada en etkili ilaç sınıfıdır (Cedarbaum ve Gancher, 1993, s. 17; Waters, 1999, s. 94). DA ilaçlarının kullanımı, hastaların motor semptomları iyileştirerek morbidite ve mortalitesini önemli derecede azaltır ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır (Schapira, 2005, s. 1472).

DA ilaç grubu erken dönem PH vakalarında uzun süreli levodopa maruziyetini azaltmak ve levodopa tedavisine başlama süresini geciktirmek amacıyla monoterapide ilk tercihtir (Inzelberg vd., 2003, s. 447; Poewe, 1998, s. 21). 1-3 yıl sonra dopamin agonistiyle monoterapi çoğunlukla yetersiz kalır ve levodopa tedavisinin eklenmesi gerekir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde DA, levodopa ile birlikte verildiğinde, uzun süreli levodopa tedavisi sonucu meydana gelen diskineziler ve yanıt dalgalanmaları gibi motor komplikasyonları azaltmaktadır (Clarke ve Guttman, 2002, s. 1767; Rascol vd., 2000, s. 1488). Klinik uygulamada DA'lar ergo türevleri (bromokriptin, pergolid, lizurid, kabergolin) ve ergo olmayan türevleri (pramipeksol, ropinirol, apomorfin, pribedil) olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır (Erer ve Zarifoğlu, 2008, s. 48; Hauser ve Zesiewicz, 2007, s. 128–129).

DA'nın hastalarda bulantı, kusma, baş dönmesi, dizkinezi, ortostatik hipotansiyon, konfizyon hali, kabus görme, halüsinasyon, psikoz, uyku hali ve atakları, bacakta ödem ve konstipasyon gibi yan etkiler oluşturma ihtimali yüksektir (Aarsland vd., 1999, s. 492; Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 60; Inzelberg vd., 2003, s. 854; Waters, 1999, s. 94–108). Ayrıca patolojik ölçüde kumar oynama, kompulsif alışveriş yapma, hiperseksüalite, iştah değişikliği, amaçsız tekrarlanan motor hareketler olarak bilinen punding gibi davranış bozuklukları uzun süre ve yüksek doz DA kullanan hastaların bazılarında görülebilmektedir (Giovannoni vd., 2000, s. 424–425).

8.1.3. Monoamin Oksidaz B (MAO-B) İnhibitörleri

Monoamino Oksidaz (MAO) enziminin beyinde dopamin tahribinden sorumlu izoformu olan MAO tip B'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederek, beyinde dopaminerjik aktiviteyi arttırması ve nihayetinde motor semptomları iyileştirmesi birincil etkisidir (Çakmur, 2011, s. 51; Fernandez vd., 2007, s. 176S; Samii vd., 2004, s. 1788). Ayrıca MAO-B inhibitörleri selejilin ve rasajilin, levodopa tedavisine başlangıç süresini geciktirmede, geç evre PH'de levodopa ile birlikte kullanımında ilacın etki süresini artırarak motor dalgalanmaların azaltılmasında ve kapalı kalma süresinin kısaltılmasında etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Fabbri vd., 2018, s. 1044; Fox vd., 2018, s. 1261). Fakat iki ilacın da erken evre PH'de motor semptomları iyileştirici etki gösterebilmesine rağmen levodopa ve DA ilaç gruplarıyla

karşılaştırıldığında etkisinin görece daha düşük olduğu belirtilmektedir (Fox vd., 2018, s. 1258).

MAO-B inhibitörlerinin, 70-75 yaş veya daha genç hastalarda önemli bir komorbitesi olmayan ve kognitif bozukluğa sahip olamayan kişilerde kullanılması önerilmektedir (Schapira, 2005, s. 1473). Selejilin ve rasajilin ilaçları biyoyaralılık ve güvenlik konusunda değerlendirildiğinde, selejinin etkinliği daha zayıf bulunmuştur. Ayrıca peynir şarap gibi yüksek miktarda tiramin bulunan besinlerle birlikte alındığında “peynir etkisi” adı verilen reaksiyonun, rasajilinde görece daha az olduğu klinik deneylerle kanıtlanmıştır. Nitekim yan etkilerine bakıldığında Selejilinin yan etkisinin daha fazla olduğu gözükmemektedir. Selejilinin kullanımına bağlı bulantı, dizkinezi, hipotansiyon, insomnia ve ajitasyon gibi yan etkiler meydana gelmektedir (Fernandez vd., 2007, s. 176S-177S; Hauser ve Zesiewicz, 2002, s. 68). Rasajilinin yan etkilileri ise yapılan çalışmalardaki plaseboyla oldukça benzer bulunmuştur (Olanow vd., 2008, s. 2199). Rasajilin hem mono terapi hem de levodopaya yardımcı olarak motor dalgalanmaların tedavisinde etkilidir (Fabbri vd., 2018, s. 1044; Fox vd., 2018, s. 1251). Erken evre Parkinson hastalığında selejilin kullanımıyla ilgili kanıtlayıcı veri bulunmadığından sadece motor dalgalanmalar yaşayan ve levodopa tedavisi alan hastaların tedavi yönetiminde kullanılması önerilmektedir (Fernandez vd., 2007, s. 183; Waters, 1999, s. 93)

8.1.4. Katekol-O-Metiltransferaz Inhibitörü (KOMT)

KOMT inhibitörleri levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkılmasını engeller ve böylece beyine geçen levodopa miktarını artırır ve beyine daha fazla dopamin ulaşmasını sağlamaktadır. bu nedenle levodopa ile kombine kullanılmalıdır. KOMT inhibitörleri monoterapide levodopa olmadan etkisizdir (Çakmur, 2011, s. 57; Waters, 1999, s. 109).

PH'de hastaların doz sonu motor dalgalanmalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış üç KOMT inhibitörü bulunmaktadır: entakapon, tolkapon ve opikapon (Fabbri vd., 2018, s. 1044). Bilinen KOMT inhibitörleri tolkapon ve entekapon, levedopa ile kullanıldığında levedopanın yarı ömrünün uzamasını sağlayarak Parkinson hastalarının “açık-on” dönemlerinin süresini uzattığı, “kapalı-

off” dönemlerinin süresini ise kısalttığı belirlenmiştir. Bu bakımdan KOMT inhibitörlerinin levedopa tedavisini sürdürmekte olan ve bu süreçte motor dalgalanmalar meydana gelen hastalar da kullanılması önerilmektedir (Apaydın vd., 2013; Çakmur, 2011, s. 57).

Tolkapon, lisans alan ilk KOMT inhibitörü olmakla birlikte hem preferik hem de merkezi etkisi bulunan güçlü bir inhibitördür (Russ vd., 1999, s. 719). Ancak diğerlerine göre daha güçlü bir etkiye sahip olmasına rağmen birkaç ölümcül hepatik toksitite vakası sebebiyle kullanımı kısıtlanmakta ve mutlaka karaciğer enzim kontrolünü gerektirmektedir.

Entakapon en yaygın kullanılan ve yan etki bakımından da en güvenilir KOMT inhibitörüdür. Levodopa ile birlikte kullanıldığında "açık" dönemini arttırır ve "kapalı" dönemini azaltır (Heikkinen vd., 2001, s. 156). Entakapon kullanımına bağlı olarak bazı hastalarda diyare ve idrar renginde değişiklik görülmektedir. KOMT inhibitörlerinde kullanımı sonucu oluşan diğer yan etkiler genellikle dopaminerjik stimülasyonun artmasından dolayı meydana gelen diskinezi, sedasyon ve halüsinasyonlar gibi durumlardır (Ondo, 2011, s. 39).

8.1.5. Amantadin

Amantadin, başlangıçta grip önleyici bir ilaç olarak ortaya çıkmasına rağmen ilacın hastalarda titreme üzerinde daha iyi etki ettiği fark edilmiştir (Church, 2021, s. 6). 1970’li yıllardan beri PH motor semptomlarının azalmasına, donma “kapalılık” süresini kısaltılmasına, belirgin bir tremor veya Levedopa kaynaklı dizkinezilerin rahatlamasına yardımcı olarak kullanılmaktadır. Amantadinin kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte beyindeki dopaminin sentezini ve salınımını artırarak depolamak için geri alınmasını engellemesi üzerine antiparkinson etki sergilediği tahmin edilmektedir. Ayrıca Antikolinerjik özelliklere sahip olduğu da öne sürülmektedir (Apaydın vd., 2013, s. 29; Church, 2021, s. 6; Hauser v Zesiewicz, 2007, s. 130; Kornhuber vd., 1994, s. 91; Yalman & Şen, ve 2011, s. 41).

Amanatadin tüm antiparkinson ilaçları içinde en düşük etkiye sahip ilaçtır. Erken oluşumlu PH’lerde her türlü semptoma yönelik olarak verilebilir. Fakat bilhassa geç evredeki PH’li hastalarda yıllar sonra levodopa kaynaklı gelişen dizkinezileri

baskılamada oldukça faydalıdır. Varsanılar, bilinç bulanıklığı, bulanık görme, kabızlık, kognitif fonksiyon bozuklukları, bacak ve ayaklarda ödem, ciltte livedo retikularis adı verilen benekli morarma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca psikoz, özellikle yaşlı ve demanslı hastalarda nispeten yaygın bir problemidir (Apaydın vd., 2013, s. 29; Hinson, 2010, s. 193; Ondo, 2011, s. 41; Waters, 1999, s. 90–91).

8.1.6. Antikolinerjik İlaçlar

Antikolinerjik ilaçlar levedopadan önce PH tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardır (Katzenschlager vd., 2003, s. 3; Saeedi vd., 2021, s. 1–2). Daha sonra levedopanın kullanıma girmesi ve antikolinerjik ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olması ve diğer antiparkinson ilaç grubunun geliştirilmesi üzerine bu ilaçların kullanımı azalmıştır (Katzenschlager vd., 2003, s. 3; Paz ve Murer, 2021, s. 201). Biperiden, Bornaprin, Triheksifenidil gibi antikolinerjik ilaçların etki mekanizması net olarak bilinmemesine rağmen striatal dopamin ve asetilkolin aktivitesi arasındaki dengesizliği düzelterek etki sağladığı düşünülmektedir (Goetz vd., 2002, s. S7; Yalın ve Şen, 2011, s. 41).

Günümüzde antikolinerjik ilaçlar daha çok genç PH hastalarında Levedopa başlangıcını geciktirmek amacıyla, tremor tedavisinde veya erken oluşumlu PH’de monoterapi şeklinde uygulanmaktadır. Ayrıca geç evre PH hastalarında Levedopa dozunu azaltmaya yönelik olarak da kullanılabilmektedir (Katzenschlager vd., 2003, s. 3; Saeedi vd., 2021, s. 1–2).

Antikolinerjik ilaçların santral yan etkileri, özellikle 50-60 yaş üzeri hastalarda unutkanlık, bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama ve psikotik duruma yol açabilmektedir. Bu bakımdan bu yaş grubundaki hastalarda antikolinerjik ilaç tedavisinden kaçınılmalıdır. Kabızlık, ağız kuruluğu, idrar yapmada zorluk, taşikardi, empotans, yakını görme (akomodasyon) güçlüğüne bağlı bulanık görme gibi durumlar ise periferik yan etkileridir (Apaydın vd., 2013, s. 29; Çakmur, 2011, s. 58).

8.2. Parkinson Hastalığında Cihaz Destekli Tedaviler

Cihaz destekli tedaviler, PH hastası ilaç tedavisi motor semptomlardaki dalgalanmayı kontrol edecek düzeyde yeterli değilse veya hasta ilaç tedavisine

yeterince yanıt vermiyorsa ve motor semptomları da varsa cihaz destekli tedaviler önerilmektedir. Bu tedaviler, Sürekli Deri Altı Apomorfın İnfüzyonunu (SDAA), Levedopa- Karbidopa Bağırsak Jeli (LKBJ) ve DBS'dir (Fabbri vd., 2018, s. 1045). LKBJ, doz dalgalanmalarını önlemek amacıyla sürekli olarak pompa bazlı levodopa infüzyonu şeklinde uygulanmakta iken SDAA, doz sonu dalgalanmalarını önlemek için deri altına sürekli olarak Apomorfın iletimini içerir. DBS tedavisi ise PH semptomlarını azaltmak amacıyla hedeflenen bölgeleri elektiriksel uyarılarla uyaran tedavi elektrotlarının cerrahi olarak yerleştirilmesi şeklinde gerçekleştirilmektedir (Norlin vd., 2021, s. 171; Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015, s. 267). Çalışmanın DBS tedavisi üzerine olması sebebiyle ilk iki tedavi seçeneğinden bahsedilmeyecek olup DBS tedavisi üzerinde durulacaktır.

8.3. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavisi

PH'de cerrahi ve tıbbi tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmamakla birlikte hastalığın durdurulmasına kesin etki eden net bir tedavi yöntemi de yoktur. PH'nin tüm tedavi yöntemleri hastalardaki semptomları kontrol altına almaya ve böylece hastalarda uzun süreli rahatlama sağlamaya yöneliktir (Yılmaz, 2021, s. 35). Cerrahi tedavi yöntemi, ilaçlardan kaynaklı yan etkiler nedeniyle yeterli düzeyde fayda sağlanmayan, ileri derecede doz sonu kötüleşmesi olan ve dizkinezi olan bazı hastalara uygulanabilmektedir. Cerrahi tedavi uygulanacak hastaların seçiminde; genellikle erken yaşta olması, PH tedavisinden beş yıldır fayda sağlayacak derecede iyi yanıt alamaması, hipertansiyon ve kalp hastalığı gibi genel hastalıklarının bulunmaması ve uzun süreli nöroleptik ilaç kullanmayı gerektiren psikiyatrik hastalıklarının olmaması gibi kriterler göz önüne alınmaktadır. Cerrahi işlemler hücre yakmaya yönelik ameliyatlara (ablasyon) ve Işınlanma ve DBS'dir (Apaydın vd., 2013, s. 41–42).

Ablasyon işlemlerinden talamotomi ve pallidotomi genellikle tek taraflı uygulanmakla birlikte tremor tedavisinde talamotomi, Parkinson belirtileri ve ilaç dizkinezisine sahip hastalarda ise pallidotomi cerrahi tedavisi uygun görülmektedir (Yılmaz, 2019, s. 8; Yılmaz, 2021, s. 35). Talamotomi işlemi beyinin talamus bölgesindeki hücrelere ince elektrotlarla ulaşarak hücre yakma işlemidir. Bu yöntemle bölgedeki hücrelerde zarar oluşturularak hastanın tremoru büyük ölçüde

tedavi edilebilmektedir. Pallidotomi girişimi ise beyinde globus pallidus adlı çekirdeğin iç bölümündeki hücrelere ince elektrotlar yardımıyla hasar oluşturulması şeklinde uygulanmaktadır. Bu işlem sonucunda uzun süreli Levedopa kullanımına maruz kalan bireylerde oluşan açıklık ve kapalılık dönemlerinde dalgalanma ve dizkineziler önemli derecede azaltılabilmektedir. Bir diğer cerrahi işlem DBS'dir. DBS hem cihaz destekli hem de cerrahi girişim gerektiren bir uygulama olmakla birlikte ablasyon yöntemlerine göre daha etkili fakat daha maliyetli bir yöntemdir (Apaydın vd., 2013, s. 42–43).

8.3.1. Derin Beyin Stimülasyonu

DBS, PH hastalarında dopamin tedavisine verilen yanıt zamanla azaldığında, hastalık seyri ilerledikçe meydana gelen motor dalgalanmalar ve ilaca bağlı dizkinezilerin tedavisinde yarar sağlayan yerleşik bir prosedürdür (Kalia vd., 2013, s. 374–375). DBS, elektrik akımı ileten elektrotların, beyindeki hareket işlevinden sorumlu olan subtalamik çekirdek (STN) ve globus pallidus internus (GPi) bölgelerine yerleştirilmesi ve elektrotlara bağlanan beyin pili vasıtasıyla beynin uyarılarak doğru miktarda dopamin salınımını sağlaması amaçlamaktadır (Dong vd., 2016, s. 345; Fasano vd., 2012, s. 429; Ondo, 2011, s. 41; Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015, s. 267).

Levodopanın keşfinden önce sıklıkla kullanılan cerrahi tedavi yöntemleri levodopanın keşfedilmesi ile ikinci plana atılmıştır. 1987 yılına gelindiğinde DBS'nin belirlenen hedeflerin ablasyonunu geri dönüşümlü ve ayarlanabilir bir şekilde taklit edebileceğinin keşfi ile hareket bozukluklarında cerrahi tedaviler yeniden güncellik kazanmıştır (Benabid vd., 2009, s. 67). DBS uygulaması ile birlikte titreme, sertlik ve bradikinezi semptomlarında önemli ölçüde iyileşme sağlamıştır. Ayrıca DBS işlemi sonrasında, levodopa dozunun ortalama %50 oranında azaltılması sağlanarak dopa ilişkili dizkinezilerde ve motor dalgalanmalarda olumlu gelişmeler meydana gelmiştir (Limousin vd., 1998, s. 1105). DBS, diğer cerrahi işlemlerle karşılaştırıldığında mevcut tedavilerden potansiyel olarak daha güvenli ve geri döndürülebilir olması sebebiyle daha fazla tercih edilmektedir (Singh vd., 2007, s. 39).

PH'nin semptomatik tedavisinde sıklıkla kullanılan DBS'nin, hastalığın motor semptomları azaltmada önemli etkileri varken motor olmayan semptomlar üzerindeki

etkisi sınırlıdır. Uygun hasta seçimi ve optimal cerrahi ve cerrahi sonrası tedavi yönetimi, tedavinin olumlu sonuçları açısından önemlidir (Foltynie vd., 2011, s. 363; Ondo, 2011, s. 42). Hasta seçiminde, özellikle hastalığın ilk 3-4 yılı bu tedavi yöntemi için uygun değildir. Ayrıca levodopa yanıtının azaldığı geç veya terminal dönem hastalar, 70 yaşın üstündeki orta ve üst derece ve demansı bulunan hastalar, ileri dahili hastalıklara sahip ve birincil psikoza olan hastalar için de uygun bir tedavi yöntemi değildir. Bu tedavi yöntemi için en uygun hasta, dopamin doz sonu bozulmalarının meydana gelmeye başladığı ve motor dalgalanmaların ortaya çıktığı orta dönemdeki hastalardır (Savaş ve Akbostancı, 2014, s. 168).

DBS işleminde, çapı yaklaşık 1 mm'den biraz büyük olan bir kurşun yardımıyla beyinde belirlenen hedeflere elektrotlar yerleştirilir. Bu elektrotlar, göğse yerleştirilmiş puls üreteçlerine bağlanır. Puls üreteçleri, derinin altına yerleştirilen bir uzatma kablosu ile beyindeki uyarıcı uçlara bağlanır. Ardından stimülasyon terapötik tepkiyi artırmak veya negatif etkileri en az seviyeye indirmek için ayarlanır (Quock, 2008, s. 24). Yapılan çalışmalar DBS'nin cerrahi olarak güvenli olduğunu ve dopa etkisine bağlı semptomlarda iyileşme sağladığını, ilaç dozu ve dizkinezilerde de azalma meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Uygulanan doğru prosedür, elektrotların doğru konumuna bağlı olarak bu hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde artırmakta ve topluma yeniden adapte olabilmelerini sağlamaktadır (Benabid vd., 2009, s. 67). DBS işleminde kullanılan pilin ömrü 5 ile 7 yıl arasında değişmekte ve bu süre sonunda değiştirilmesi gerekmektedir (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015, s. 267). Yapılan bir meta analiz çalışmasında DBS işlemi görmüş hastaların %71'inde motor semptomlarda iyileşme ve yaşam kalitesinde önemli derecede artış belirlenmiştir (Hariz, 2009, s. 223). Bir başka çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma olan EARLYSTIM çalışmasında, en iyi tıbbi tedaviye kıyasla DBS tedavisinin hastanın yaşam kalitesini daha fazla arttırdığı belirtilmektedir (Schuepbach vd., 2013, s. 610).

DBS tedavisi, avantajlarına ek olarak birtakım komplikasyonları da içermektedir. Cerrahi işlemle ilgili yan etkiler; kanama, DBS donanımıyla ilişkili yan etkiler (donanım kaynaklı enfeksiyon, elektrotların kırılması, uzantı kablolarının yerinden oynaması veya çalışmaması, sinyal üreticinin olağan dışı çalışması vb.), nöbet gibi durumlar olmakla birlikte komplikasyonların ortaya çıkması tedavinin

uygulandığı merkeze, tedavi yönetimine ve takibine, beyin cerrahının teknik bilgi ve tecrübesine göre farklılık göstermektedir (Chen vd., 2017, s. 360; Hariz, 2009, s. 223; Yılmaz, 2019, s. 13). Cerrahi komplikasyonlara ek olarak bilişsel ve nöropsikiyatrik (depresyon, mental durum değişikliği) yan etkilere de neden olabilmektedir. Ayrıca konuşma ve yürüme bozukluğu ile denge kaybı gibi komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015, s. 267).

8.4. Parkinson Hastalığında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

PH'ye yönelik çeşitli tıbbi ve cerrahi tedavilere rağmen, hastalar yavaş yavaş önemli fiziksel problemler geliştirir. Fizyoterapistler, Parkinson hastalarının durumlarını izleyerek ve uygun tedaviyi hedefleyerek maksimum hareketlilik, aktivite ve bağımsızlık düzeylerini korumalarını sağlamayı amaçlar. Fiziksel yeteneği en üst düzeye çıkararak ve hastalığın tüm seyri boyunca Parkinson ile ilgili sorunları en aza indirerek yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan bir dizi hareket rehabilitasyonu yaklaşımı kullanılmaktadır (Tomlinson vd., 2013, s. 2). Fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları, PH'nin tedavisinde, medikal tedavinin yanında önemli bir yer tutmaktadır. PH'de rehabilitatif yaklaşımları fizyoterapi, konuşma tedavisi ve iş-uğraşı tedavisi olarak üçe ayırmak mümkündür (Church, 2021, s. 2; Fox vd., 2018, s. 1260; Kayapınar, 2018, s. 23)

9. PARKİNSON HASTALIĞININ YAŞAM KALİTESİ VE KÜRESEL HASTALIK YÜKÜ

Dünya çapında 5 milyon insanı etkilediği düşünülen PH'nin projeksiyon çalışmalarında prevalans ve insidansının önümüzdeki 10 yıl içerisinde önemli derecede artacağı tahmin edilmektedir (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015, s. 266). PH'nin progresif süreç ile ilişkili olması tedavi maliyetleri ve bakım ihtiyacını artırmaktadır. Nitekim Dorsey ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, PH'nin küresel yükünün, nüfusun yaşlanması ve daha uzun hastalık süresi ile birlikte iki katından fazla artacağı belirtilmektedir (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018, s. 942). PH zamanla ilerlediğinde yaşam kalitesinde düşüş ile sakatlık, fiziksel ve zihinsel komplikasyonlar, psikososyal işlev bozukluğu gibi etkiler meydana getirmektedir. Bu etkiler bireylerde iş kaybı ve finansal zorluklara yol açarak hastaların günlük yaşam

aktiviterlerinde kısıtlama ve yaşam kalitelerinde düşüslere sebep olmaktadır (Martinez-Martin vd., 2020, s. 2). Bu başlık altında PH'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve küresel hastalık yükü araştırılmıştır. Ayrıca mevcut literatürdeki çalışmalar sentezlenerek sunulmuştur. Öncelikle PH'nin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisinden bahsedilecek olup bir sonraki başlık altında PH'nin küresel hastalık yükü hasta, bakıcı ve toplum açısından açıklanacaktır.

9.1. Parkinson Hastalığının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

PH; motor, otonomik, bilişsel ve duysal sistemleri etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır (Poewe ve Mahlknecht, 2009: 531). Günümüzde PH'nin tedavisi motor semptomları iyileştirmeye yönelik olarak etkili bir şekilde kullanılmasına rağmen hastalığın ilerlemesi durdurulamamaktadır (Hariz ve ark.,2011:156; Kayapınar, 2018: 26). PH'nin ilerlemesi ile birlikte hastalığın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki oluşturan motor semptomlar (hareketlilikte kısıtlama, bradikinezi, yürüme bozuklukları, levedopa kaynaklı dizkineziler) ile motor olmayan semptomlar (duygusal bozukluk, depresyon, sosyal utanç, yorgunluk, izolasyon ve uyku bozuklukları vb.) meydana gelmektedir (Abbruzzese vd., 2012, s. 147; Chapuis vd., 2005, s. 227; Martínez-Martín, 1998, s. 2; Soh vd., 2011, s. 1).

Parkinson hastalığında yaşam kalitesini düşüren birçok etken bulunmaktadır. Bu etkenler; yürüme bozukluğu ve yavaşlığı, düşme, rijidite, günlük aktivitelere (giyinme, beslenme ve banyo yapma gibi) el hareketlerini kullanmada güçlük, salya akması, yutma güçlüğü, kabızlık, ağrılı spazmlar, yorgunluk, uyku bozuklukları ve şiddetli dizkinezilerin yanı sıra depresyon, dopaminerjik ilaç kullanımına bağlı halüsinasyonlar, iletişim kurma sorunu, sosyal ilişkilerde utanma ve geri çekilme, kendini çevreden izole etme ve yalnızlık, hobi ve aktiviteleri yapamama, araba kullanamama ve aktif hastalarda iş kaybı şeklinde sıralanabilir (Fitzsimmons ve Bunting, 1993, s. 807; Martínez-Martín, 1998, s. 4). PH'li hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi yıllardır sadece motor semptomlarıyla ilişkilendirilmişken son yıllarda motor olmayan semptomların da yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı görülmektedir (Chaudhuri vd., 2006, s. 235; Güler vd., 2022; Kurihara vd., 2020, s. 1; Lun vd., 2005, s. 971; Wu vd., 2014, s. 144).

PH'nin kronik ve ilerleyici bir hastalık olmasından dolayı hastalarda hangi faktörlerin yaşam kalitesini daha çok etkilediğinin bilinmesi, hastaların fonksiyonel ve duygusal durumlarının tespit edilmesinde ve buna göre tedavi stratejilerinin belirlenmesinde büyük fayda sağlamaktadır (Gökçal vd., 2017, s. 144). Fiziksel, psikolojik ve sosyoekonomik boyutları içeren yaşam kalitesinin ölçülmesi, araştırma bulgularının değerlendirilmesinde ve maliyet-yararlanım analizlerinde büyük önem taşımaktadır. Ayrıca yaşam kalitesi ölçümleri PH gibi kronik hastalığa sahip olan bireylere uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirme konusunda klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Forsaa vd., 2008, s. 1420).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (Health -Related Quality Of Life- HRQoL) değerlendirmek için kullanılan ölçüm araçları jenerik (genel) ve hastalığa özgü olmak üzere iki çeşittir. Jenerik ölçüm araçlarında genel sağlık sorunlarıyla ilgili sorular bulunurken; hastalığa özgü ölçüm araçlarında belirli bir hastalığın semptomatik sorunlarına odaklanılır (Jenkinson vd., 1999, s. 157). Nörolojik özrürlük meydana getiren hastalıklarda hastalığa özgü ölçüm araçlarının kullanılması, daha ayrıntılı değerlendirme yapılmasına ve hastalığa özgü sorunların yaşam kalitesine etkisinin daha doğru bir şekilde saptanmasına olanak sağlanmaktadır. Bu bakımdan PH gibi hastalıklarda Nottingham Sağlık Profili (NHP), 36 maddelik Kısa Form Sağlık Araştırması (SF-36) ve EuroQoL (Avrupa Beş Boyutlu Kalite Ölçeği/EQ-5D) gibi jenerik ölçüm araçları yerine PH'li hastalara özgü Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Anketi (PDQL) veya 39 Maddelik Parkinson Hastalığı Anketlerinin (PDQ-39) uygulanması daha uygun görülmektedir (Dereli vd., 2015, s. 129; Devinsky, 1995, s. 141; Jenkinson vd., 1999, s. 157). PH'de yaşam kalitesi konusunda sistematik bir derlemeye göre en sık kullanılan jenerik ölçek SF-36, en fazla uygulanan hastalığa özgü ölçek ise PDQ-39 olarak bildirilmiştir (Soh vd., 2011, s. 4).

9.2. Parkinson Hastalığının Küresel Hastalık Yüğü

PH, ayakta tedavi edilen en pahalı nörolojik hastalıklardan biridir. Hasta, hasta yakınları, bakıcılar, toplum ve sağlık sistemi üzerine önemli bir ekonomik yük getirmektedir (Boland ve Stacy, 2014, s. 168; Dowding vd., 2006, s. 693). PH'de hastalık ilerledikçe HRQOL'de düşüşler, verimlilik kaybı ve sağlık bakım kaynaklarının daha fazla kullanımı söz konusudur. Bu durum ilaç, sağlık bakımı

sağlayan sunucu hizmetleri ve hastane hizmetleri gibi doğrudan maliyetler ile iş verimlilik kaybı gibi dolaylı maliyetlerin artmasına sebep olmaktadır (Scheife vd., 2000, s. 953).

9.2.1. Hasta Açısından Hastalık Yüğü

PH, hastaların hareketlerinde kısıtlama ve günlük görevlerini yerine getirmede güçlüğüne sebep olmasıyla hastaların bağımsızlıklarını kısıtlayarak bakıcılara ve yardımcı cihazlara olan bağımlılıklarının artmasına yol açmaktadır. PH tanısı alan bireylerin daha ilk nörolojik ziyaretlerinde bile aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre daha düşük günlük yaşam aktivitesine ve yaşam kalitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Hariz ve Forsgren, 2011, s. 24). Noyes ve meslektaşları 65 yaş üstü nüfusta PH'li bireyler ile PH'ye sahip olmayanları sağlık harcaması açısından karşılaştırmıştır. Buna göre PH'li hastaların toplam yıllık sağlık harcamalarının, PH'li olmayan hastalara göre 2,5 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Noyes vd., 2006, s. 368). Schenkman ve diğerlerinin çalışmasında, PH'li bireyler ile iyi, orta sağlık durumuna sahip bireylerin toplam sağlık harcaması karşılaştırılmıştır. Buna göre üçüncü yılın sonunda 'iyi sağlık' durumuna sahip bireyler, birinci yıla göre %25 daha fazla sağlık harcaması yapmıştır. PH'li 'kötü sağlık' durumuna sahip bireyler ise birinci yıla göre iki katı daha fazla sağlık harcaması yapmıştır. Ayrıca üçüncü yıl itibarıyla PH'li hastaların 3000 \$'a kadar çıkan cepten sağlık harcaması yaptığı bulgusuna da ulaşılmıştır (Schenkman vd., 2001, s. 41). Hastaların cepten ödediği sağlık harcamaları; bakımevi, ilaçlar, fizik tedavi, ayakta tedavi gibi maliyetlerden oluşmaktadır (Dodel vd., 1998, s. 306; Noyes vd., 2006, s. 368).

Hastalığın ilerlemesi ile birlikte bilişsel gerileme, idrar kaçırma ve yutma güçlüğü gibi sağlık durumlarının ortaya çıkması, bakıcıya bağımlılığı artırarak daha fazla ekonomik yüke sebep olmaktadır (Boland ve Stacy, 2014, s. 171). Nitekim PH'nin evrelere göre maliyetinin analiz edildiği Alman çalışmasında, H&Y evrelerine göre Evre 5'deki PH hastasının Evre 1'deki hastaya göre beş ile altı kat daha pahalı tedavi maliyetinin olduğu belirlenmiştir (Dodel vd., 1998, s. 306). Bir başka çalışmada H&Y evrelerine göre Evre 2'den sonra her evrede maliyetlerin iki katına çıktığı bildirilmiştir (Keränen vd., 2003, s. 166).

9.2.2. Bakıcılar Açısından Hastalık Yüğü

PH'de bakıcılar fiziksel ve ruhsal zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu durum bakıcıların yaşam kalitesinde düşüşe sebep olmaktadır (Berry ve Murphy, 1995, s. 373; Hudson vd., 2006, s. 89; Kim vd., 2007, s. 242). Ayrıca bakım veren bireylerde yüksek düzeyde stres belirlenmiştir (Calder vd., 1991, s. 737; McRae vd., 1999, s. 69). Bu duruma ek olarak hastalığın ilerlemesiyle fiziksel işlevsellik azaldıkça bakıcı üzerine daha fazla yük binmekte ve bu nedenle daha fazla depresyona girme eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır (Berry ve Murphy, 1995, s. 373; Carter vd., 1998, s. 20).

Parkinson hastası bir aile üyesine bakım sağlamanın bakıcının sosyal aktiviteleri, ruhsal sağlığı ve sosyal ilişkileri üzerinde önemli etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Edwards ve Scheetz, 2002, s. 184). Nitekim O'Reilly ve meslektaşlarının çalışmasında, bakıcı eşlerin haftada en az bir kez evden çıkma ve son bir yıl içinde tatil yapma olasılıklarının düştüğü belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada bakıcı eşlerin arkadaş ve komşularıyla iletişiminin azaldığı, psikolojik rahatsızlığa yakalanma ihtimalinin ise beş kat arttığı sonucuna ulaşılmıştır (O'Reilly vd., 1996, s. 507). PH'li bireylerde, bakım sağlanması için harcanan zaman ve enerji doğrultusunda bakıcıların hayatında meydana gelen refahın düşmesi ile ekonomik yük artmaktadır (Berry ve Murphy, 1995, s. 373). PH bakıcısı aile yükünün en önemli unsuru, gayri resmi bakım sağlama ve kazanç kaybıdır. Hasta, aile ve toplum bakımından hastalık yükünü değerlendirildiği çalışmada, ödenen sağlık harcaması bakımından toplum maliyetinin yaklaşık üçte birinin aile yükünden meydana geldiği bildirilmektedir (Whetten-Goldstein vd., 1997, s. 844).

9.2.3. Toplum Açısından Hastalık Yüğü

PH'nin toplum üzerindeki ekonomik etkisi doğrudan ve dolaylı maliyetlerden oluşur. PH'de doğrudan tıbbi ve tıbbi olmayan maliyetler, ilaç maliyeti, hastane bakım maliyeti, özel tıbbi uzman ve muayenehane bakım maliyeti, tanı ve teşhis maliyeti, fizyoterapi maliyeti, bakıcı ve hemşire bakım maliyetleridir (Dodel vd., 1998, s. 301–302). Dolaylı maliyetler ise, işçi verimliliğindeki kayıplar sonucu işten ayrılma - erken emeklilik veya yetenek kaybına yol açan maliyetler; yaşam kalitesindeki düşüş

neticesinde acı ve ıstırap halinin maliyeti; kayıt dışı bakım için hasta ve ailelerin tarafından kaybedilen kazançlar gibi maliyetlerdir (Rubenstein vd., 2001, s. 739).

Doğrudan maliyetler PH'nin erken evrelerinde hastanın ekonomik yükünün çoğunluğunu oluşturmaktadır. Keranen ve diğerlerinin çalışmasında PH'nin yıllık toplam maliyet yükünün %41'i (%20 ilaçlar, %14 resmi olarak bildirilen evde bakım hizmeti, %9 rehabilitasyon hizmeti, %9 ayakta tedavi hizmeti, %7 hastane dışında yatan hasta bakım maliyeti) doğrudan maliyetlerden oluşmaktadır. Geri kalan %59'luk kısım (%43 PH nedeniyle erken emeklilik ve %16 kayıt dışı evde bakım maliyeti) dolaylı maliyetlerden meydana gelmektedir (Keranen vd., 2003, s. 166).

2000 yılında yürütülen bir çalışmada PH'nin topluma yılda 25 milyar dolara kadar bir ekonomik yük getirebileceği vurgulanmıştır (Scheife vd., 2000, s. 953). Bir başka çalışmada Huse ve diğerleri, ABD'de 20.016 PH hastasının doğrudan ve dolaylı maliyetlerini belirlemiştir. Yazarlar, ABD'de doğrudan ve dolaylı maliyetlerin tamamının yıllık toplam 23 milyar dolara kadar varabileceği sonucuna ulaşmıştır. Hastalığın progresif seyri nedeniyle dolaylı maliyetlerin toplam yükün %68'ini (%49 üretkenlik kaybı, %19 aile tarafından karşılıksız sağlanan bakım) oluşturduğunu, doğrudan maliyetlerin ise %20'sinin yatan hasta bakımı, %8'inin ayaktan tedavi, %4'ünün ilaç tedavisi maliyetlerinden meydana geldiğini bildirmiştir (Huse vd., 2005, s. 1452). 2017 yılında Yang ve arkadaşları tarafından ABD'de yürütülen araştırmada, PH teşhisi konan yaklaşık bir milyon kişinin toplam ekonomik yükünün yaklaşık 51,9 milyar dolar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre toplam ekonomik yükün 25,4 milyarı doğrudan maliyetleri, 26,5 milyarı dolaylı maliyetleri içermektedir (Yang vd., 2020, s. 1).

Amerika'da hasta, bakıcı ve toplum perspektifinden ekonomik yükün değerlendirildiği çalışmada, kişi başına düşen toplam toplumsal yükün yılda yaklaşık 6000 Dolar olabileceği sonucuna varılmıştır. Toplumsal yükü oluşturan en önemli unsurun 65 yaşın altındaki bireylerin kazanç kaybı olduğu tespit edilmiştir (Whetten-Goldstein vd., 1997, s. 844). Nüfusun yaş ortalamasının artmasıyla birlikte PH'nin ekonomik yükünün ciddi bir şekilde artarak sonunda küresel bir sorun haline geleceği düşünülmektedir. Nitekim öngörülen projeksiyon çalışmalarında 2037 yılına kadar PD prevalansının dünyada 1,6 milyondan fazla olacağı ve toplam ekonomik yükünün 79

milyar doları aşacağı tahmin edilmektedir (Yang vd., 2020, s. 1). Bu bakımdan ekonomik kısıtlamalar ile hem doğrudan hem de dolaylı harcamaları sınırlandırarak PH'li bireyler için en uygun tedavi yönetiminin ve kaynak planlamasının belirlenmesi gerekli olacağı düşünülmektedir.



2. BÖLÜM

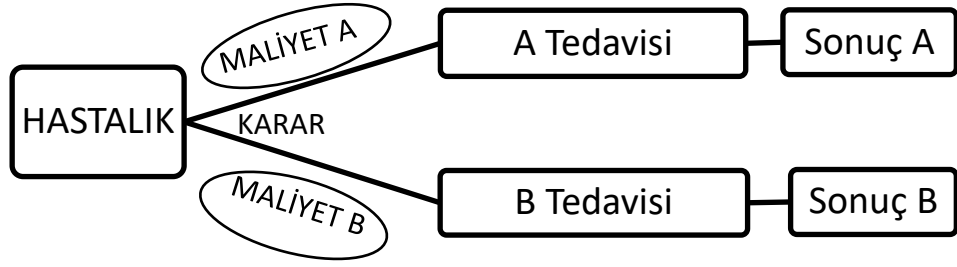
SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME

Bu bölümde sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme kavramı, ekonomik değerlendirme çalışmalarının rolü ve önemi, yöntemleri ve aşamalarına dair bilgiler sunulmaktadır.

1. EKONOMİK DEĞERLENDİRME KAVRAMI

Ekonomik değerlendirme, ekonomistler tarafından çeşitli müdahaleler arasında seçim yapılması gerektiğinde karar vermeye yardımcı olmak için geliştirilen bir tekniktir (Kim vd., 2022, s. 415). Ekonomik değerlendirme, sağlık bakımı, sağlık teknoloji değerlendirmesi, tıp ve etkililik araştırması gibi birçok farklı disiplin ile kesişmekte ve etkilenmektedir (Botchkarev, 2016, s. 2). Sağlık hizmetlerinde genellikle büyük ölçekli yatırım ve sermaye projeleri için değil, hangi sağlık müdahalesinin veya sağlık hizmetinin hastalar tarafından kullanılmasının daha doğru olacağı konusunda bilgi sahibi olmak amacıyla kullanılmaktadır. Ekonomik değerlendirmenin sağlık hizmetlerinde bu şekildeki kullanımı, yerleşik iktisat tekniklerinin dışında sağlık hizmetlerine özgü farklı bir teknik olarak tanımlanmasına sebep olmaktadır (Morris vd., 2012, s. 233).

Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme, alternatif müdahalelerin maliyetleri ve sonuçlarını tanımlamak, ölçmek, değerlendirmek ve son olarak müdahaleleri karşılaştırmaktır (Çelik, 2011, s. 269; Drummond vd., 2015; Goodacre ve McCabe, 2002; Magnussen, 1996, s. 1; Rushby ve Cairns, 2005, s. 8–9). Alternatif seçenek olarak ifade edilen; tarama programları, cerrahi müdahaleler ve sağlığı geliştirme programları gibi sağlık müdahaleleri olabilmektedir (Briggs vd., 2007, s. 2).



Şekil 3. Ekonomik Değerlendirme

Kaynak: Drummond vd., 2015, s. 4.

Ekonomik değerlendirmenin temel işlevi, mevcut kıt kaynaklarla hangi sağlık hizmetlerinin finanse edilmesi gerektiği konusunda birey ve toplum sağlığını koruyarak artırmaktır. Ayrıca ekonomik değerlendirme, karar vericilere hangi sağlık programının/tedavisinin uygulanmaya değer olup olmadığına dair doğru, güvenilir ve kanıta dayalı bilgi sunarak elde edilecek faydayı maksimize etmektir (Miller, 2009, s. 8; Rushby ve Cairns, 2005, s. 8–9). Bu bakımdan sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme çalışmalarının karar vericiler açısından önemine değinilerek, ekonomik değerlendirme türleri ve aşamalarından bahsetmek doğru olacaktır.

2. SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARININ ROLÜ VE ÖNEMİ

Sağlık hizmetinde verilen politik kararlar, toplumun sağlık hizmetine ilişkin davranışları ve beklentileri üzerinde önemli etkiye sahiptir (Rättö vd., 2021, s. 1166–1167). Nitekim bir tedavi yöntemi için geliştirilen yeni bir ilacın geri ödeme kapsamına alınmaması gibi durumlar hastalıktan müzdarip olan bireyler için önemli sonuçlar meydana getirebilmektedir. Bu bakımdan ekonomik değerlendirme yöntemi, karar verme aşamasında kilit rol üstlenmektedir. Karar vericiler ekonomik değerlendirme analizi ile farklı müdahalelerin etkililiğini karşılaştırabilmekte ve güvenilir bilgiye dayalı çok sayıda karşılaştırılabilir veri elde etme imkanı sağlayabilmektedir (Hutton ve Rehfuss, 2016, s. 2–3). Ekonomik değerlendirme çalışmaları, geri ödeme kararlarının alınmasında rol aldığı gibi yeni teknolojilere

ilişkin faydaların belirlenmesi ve klinik kalitenin yükseltilmesine de imkan sağlamaktadır (Thomson vd., 2009, s. 79).

Son yıllarda tıp ve teknolojiye meydana gelen ilerlemeyle yeni ilaç ve teknolojilerin güvenlik ve etkinliklerinin değerlendirilmesinde yapılan analizler sağlık profesyonelleri, hastalar ve ödeyici kurumlar açısından önemli bir argüman haline gelmiştir (Bridges ve Jones, 2007, s. 30). Bu durum kaynakların oldukça kısıtlı ve bütçe baskılarının git gide arttığı sağlık hizmetleri alanında kaynak tahsisini optimize etmek isteyen hastane ve ödeyici kurumların yeni teknolojilerin uygulanmasında seçim yapmasını gerekli kılmaktadır (Hutton ve Rehfuess, 2016, s. 4; Taylor ve Jan, 2017, s. 76). Ekonomik değerlendirme çalışmaları bu bağlamda alternatif müdahalelerin değerlendirilmesinde maliyet ve sağlık çıktılarını bütüncül bir yaklaşımla ele alarak tüm paydaşlara bilimsel bir çerçeve sunmaktadır.

3. SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme, girdilerin (kaynakların) ve girdilerle ilişkili maliyetlerin analizi neticesinde elde edilen fayda (sonuç) ve değerlerin sistematik olarak tanımlanması, değerlemesi, karşılaştırılması, analizi ve raporlanmasını içeren yapılandırılmış bir yöntem ve veri yoğun analitik araştırma prosesidir (Botchkarev, 2016, s. 10). Başka bir deyişle alternatif eylem planlarına ilişkin maliyet ve sonuçların karşılaştırılması ve analiz edilerek hangi alternatif müdahalenin en iyi faydayı sağlayacağı hususunda belirli bir bütçeye göre karar verme sürecidir (Drummond vd., 2015, s. 3; Kim vd., 2022, s. 415).

Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirmenin temelde iki özelliği bulunmaktadır: iki veya daha fazla alternatif seçeneğin karşılaştırılması ve alternatiflerin girdi (maliyet) ve çıktıların (sonuç) ölçümüdür. Bu özellikler sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme yaklaşımlarının ayırt edilmesinde ve sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (Drummond vd., 2015, s. 22). Tablo 6’da sağlık hizmeti alanında ekonomik değerlendirmelere ilişkin ayırt edici özelliklerin belirtildiği genel çerçeve sunulmuştur. Tabloya göre, ekonomik değerlendirmede alternatiflerin

sayısı, maliyeti ve sonuçlarının incelenip incelenmediği sorusuna verilen yanıtlar, uygun ekonomik değerlendirme yönteminin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Ekonomik değerlendirme temelde kısmi ve tam ekonomik değerlendirme olarak iki alt kategoriye ayrılmaktadır. Kısmi ekonomik değerlendirme çalışmaları tek bir müdahalenin değerlendirildiği çalışmalardır. Bu tür çalışmalar, program veya hastalık maliyetlerini, çıktılarını, maliyet-çıktılarını ölçer fakat alternatif seçeneklerle karşılaştırmaz. Kısmi ekonomik değerlendirmeler hastalık maliyeti, hastalık yükü ve program maliyeti gibi analizleri içerir (Drummond vd., 2015, s. 22; Rabarison vd., 2015, s. 2).

Tablo 6. Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yaklaşımı Seçiminde İzlenecek Yol

		Seçeneklerin hem maliyetleri (girdi) hem de sonuçları (çıktı) incelenmiş midir?		
		Hayır		Evet
İki yada daha fazla seçenek arası kıyaslama yapılmış mı?	Hayır	Kısmi Değerlendirme: Yalnızca sonuçları inceler	Kısmi Değerlendirme: Yalnızca maliyetleri inceler	Kısmi Değerlendirme: Maliyet-Çıktı tanımı
	Evet	Kısmi Değerlendirme: Etkililik Analizi	Kısmi Değerlendirme: Maliyet Analizi	Tam Değerlendirme: • Maliyet Minimizasyon Analizi • Maliyet Etkililik Analizi • Maliyet Fayda Analizi • Maliyet Yararlanım Analizi

Kaynak: Çelik, 2011, s. 273; Drummond vd., 2015, s. 22)

Tam ekonomik değerlendirme, iki veya daha fazla müdahalenin girdi (maliyet) ve çıktılarının (sonuç) maliyetle ilişkili olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır (Çelik, 2011, s. 272–273; Drummond vd., 2015, s. 22). Tam ekonomik değerlendirmenin farklı türleri bulunmaktadır. Bu analiz türlerinde maliyetler para birimi cinsinden ölçülürken, sonuçların ölçümü bakımından farklılıklar olmaktadır (Arhip vd., 2021, s. 340). Sağlık hizmetlerinde kullanılan dört temel tam ekonomik

değerlendirme yöntemi şunlardır (Robinson, 1993, s. 670-673; Schulman ve Linas, 1997, s. 529-548; Fidan, 2009, s. 4-7):

- Maliyet Minimizasyon Analizi (MMA) (Cost Minimization Analysis)
- Maliyet-Değer/Yararlanım Analizi (MYA) (Cost Utility Analysis)
- Maliyet-Etkililik Analizi (MEA) (Cost Effectiveness Analysis)
- Maliyet-Fayda Analizi (MFA) (Cost Benefit Analysis)

Literatüründe ekonomik değerlendirmede bu dört yöntem dışında iki farklı yaklaşım daha bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Maliyet-Sonuç Analizidir (Cost-Consequences Analysis) (Rushby ve Cairns, 2005, s. 10). Maliyet sonuç analizi, maliyetler ve sonuçlar arasındaki ilişkiyi kabaca tanımlayan basit bir yöntemdir. Bu yaklaşım yeterli zaman veya kaynak olmadığında karar vericilere bilinçli bir karar vermeleri için bilgi sağlar. Yatırım getirisini yaklaşık olarak hesaplamak isteyen karar vericiler için uygun bir yaklaşımdır (Kaufman vd., 1997, s. 8–9). Bu analizde, alternatif ile karşılaştırılan müdahalenin sağladığı ek maliyet ve sonuçlar ayrıştırılmış halde elde edilmektedir. Bu da karar mekanizmasına sahip kişilere kendi araştırma sorularını cevaplayarak, maliyet ve sonuçları kolayca elde etme imkanı sağlamaktadır (Wertheimer ve Tatar, 2010, s. 71).

İkinci yaklaşım Maliyet-Etkinlik analizidir (Cost-Efficiency Analysis). Maliyet-etkinlik analizi, maliyet etkililik analizinin bir çeşidi olup, sağlık sonuçlarından ziyade hizmet çıktısına odaklanmaktadır. Bu yöntemde alternatif seçenekler; hizmet sunumu, tamamlanan prosedür süreci gibi hizmet odaklı sonuçların maliyet açısından karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Yaklaşımın en belirgin özelliği, birim çıktı başına en düşük maliyet elde etmeyi hedeflemesidir (Centre for Epidemiology and Evidence, 2017, s. 15). Tablo 7’de dört temel ekonomik değerlendirme yönteminin ayırt edici özellikleri sunulmuştur. Bir sonraki başlıkta bu yöntemlerden ayrıntılı şekilde bahsedilecektir.

Tablo 7. Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri

Ekonomik değerlendirme Yöntemleri	Maliyet ölçümü	Sonuçların türü	Sonuçların ölçülmesi ve değerlendirilmesi için yöntemler
Maliyet-Minimizasyon Analizi	Para	Alternatiflerin klinik ve sağlık etkisinin benzer olması gerekir	En az maliyetli olan alternatif
Maliyet-Etkililik Analizi	Para	Her iki alternatifin tek bir klinik ya da sağlığa etkisi	Doğal birimler (aşılınmış çocuk sayısı, önlenen vakalar, yaşam yılları kazanımı)
Maliyet-Yararlanım Analizi	Para	Her iki alternatifin tek veya birden çok sağlık sonucu	Kaliteye ayarlı yaşam yılları ve diğer araçlar
Maliyet-Fayda Analizi	Para	Parasal açıdan değerlendirilen alternatiflerin tek veya birden çok sağlık sonucu (örn. ödeme istekliliği)	Para

Kaynak: (Drummond vd., 2015; Hoch ve Dewa, 2005, s. 161; Taylor ve Jan, 2017, s. 76)

3.1. Maliyet Minimizasyon Analizi (Cost Minimization Analysis/CMA)

Maliyet minimizasyon analizi (MMA), iki veya ikiden fazla alternatifin olduğu durumlarda yalnızca alternatif seçeneklerin maliyetinin ölçümü için kullanılan ekonomik değerlendirme yöntemidir. MMA, etkililiği aynı olan alternatiflerin arasından toplam maliyeti en düşük olan alternatif programın belirlenmesidir (Kobelt, 2002: 72; Çelik, 2011: 282-283). Bazı iktisatçılar tarafından tam bir ekonomik değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmeyen MMA, daha çok maliyet etkililik analizinin bir alt kümesi olarak görülmektedir. MMA’da amaç en düşük maliyetli müdahaleyi bulmaktır (Drummond vd., 2015, s. 5–6; Rushby ve Cairns, 2005, s. 10; Walley ve Haycox, 1997, s. 345). Ancak değerlendirme, seçilen alternatiflerin

sonuçlarının aynı/özdeş olduğu varsayımı altında yapılabilmektedir. Çünkü bu yöntemde sonuçlara değil maliyetlere odaklanılmaktadır (Özgülbaş, 2014, s. 173).

Sağlık sektöründeki kullanım alanlarının başında özellikle ilaç seçimi ve tıbbi malzeme kullanımı gelmektedir. İlaç seçiminde kullanım amacı, eşdeğerliği kabul edilen ilaçların aynı sağlık sonuçlarını sunacağı düşüncesine bağlı olarak en az maliyetli olan ilacın seçilmesidir. Özellikle geri ödeme kurumlarınca etkililiğinde kayda değer farkın olmadığı eş değer veya benzer ilaçların karşılaştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Böylece ilaç harcamalarını düşürmek hedeflenmektedir. MMA aynı zamanda sağlık kurumlarının teknik şartnameye uygun cihaz, malzeme vb. alımlarında en az maliyetli olanın seçilmesinde kullanılan basit bir mukayese aracıdır. Bahsedilen kullanım alanlarına rağmen özellikle sağlık sektöründe yeni tıbbi girişimler ve bazı teşhis ve tedavi süreçlerinde kullanımı oldukça sınırlıdır. Çünkü sadece maliyetlerin karşılaştırılması iki müdahale arasındaki sağlık kazanımını göz ardı etmektedir. Bu yüzden MMA'nın kullanımı sağlık sektöründe oldukça kısıtlıdır (Ünsal, 2013, s. 140–141; Walley ve Haycox, 1997, s. 345)

3.2. Maliyet Yararlanım Analizi (Cost Utility Analysis/CUA)

MYA, karşılaştırılan sağlık hizmetlerinin sonuçlarının kalitesinin önemli olduğu durumlarda kullanılır. Bir tıbbi girişimin hastalık ya da ölümü etkilediği ve birden fazla farklı sağlık sonuçlarının olduğu durumlarda, sağlık çıktılarının kalitesini maliyetle ilişkilendirerek karşılaştırma imkanı sağlayan ekonomik değerlendirme yöntemidir (Çalışkan, 2009, s. 321; Drummond ve Jefferson, 1996; Taylor ve Jan, 2017, s. 77). Bu analizde maliyetler parasal birimlerle ölçülürken sonuçlar sağlık müdahalesi neticesinde oluşan “fayda/değer”, yani yaşam kalitesi ve yaşam süresindeki artış gibi birimlerle ifade edilir (Torrance, 1986, s. 3–4). Ekonomistler tarafından geliştirilen fayda terimi, insanların farklı sağlık durumlarında deneyimledikleri öznel refah düzeyini ifade etmektedir. Yani fayda, kişinin sağlık müdahalesi sonucu elde ettiği öznel tatmin düzeyidir (Robinson, 1993c, s. 672).

Faydayı ölçmek için çeşitli ölçüm araçları (EuroQol, Nottingham Sağlık Profili, Guttman Scale vb.) (Arslan ve Ağırbaş, 2017, s. 103) ve teknikleri (Time-Trade Off, Standart Gamble, Willingness to Pay, People-Trade Off, Relative Risk vb.)

geliştirilmiştir (Çelik, 2011, s. 284; Goodacre ve McCabe, 2002, s. 173; Singh vd., 2001, s. 109; Sloan, 1995, s. 36–41; Zweifel vd., 2009, s. 36).

Farklı sağlık sonuçlarını değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan fayda ölçüm birimi “Kaliteye Ayarlı Yaşam Yılları” (Quality Adjusted Life Years-QALY)’dır (Cox vd., 2006, s. 119; Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 43). Ayrıca QALY’e alternatif olarak “Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı” (Disability Adjusted Life Years-DALY) ölçütü de kullanılmaktadır (Arslan ve Ağırbaş, 2017, s. 101). QALY, her yaşam yılını yaşam kalitesi ile birlikte ele alan ölçektir. Bu ölçek yaşam beklentisindeki artış ile yaşam kalitesindeki farklılaşmayı ölçmektedir (Şahin vd., 2012, s. 235). DALY ise, bir kişinin erken ölmesi nedeniyle kaybettiği yılları ile ölümle sonuçlanmayan, ancak uzun dönemli sakatlık ve işlev kaybına neden olan hastalık nedeniyle engelli olarak sürdürdüğü yaşam yıllarının birlikte ele alındığı ölçüttür (Ünüvar vd., 2006, s. 9–10).

MEA’nın bir uzantısı şeklinde görülen MYA (Nord, 1999, s. 5; Singh vd., 2001, s. 112; Taylor ve Jan, 2017, s. 77); sonuçları MEA gibi objektif klinik ölçümlere göre ifade etmek yerine, hastaların sağlık müdahalesi sonucu elde ettikleri faydalara ilişkin subjektif değerlendirmeleri esas almaktadır (Torrance, 1986, s. 3–4). Ayrıca morbidite ve mortalitedeki azalmaları tek bir endekste birleştirebilmesi ve bu iki boyuta göre tedaviler arasında doğrudan karşılaştırma yapma imkanı sağlaması bakımından MEA’dan farklılık göstermektedir (Robinson, 1993c, s. 672).

MYA’da ana kural, tercih edilen sağlık müdahalesinde faydaların toplamı maliyetlerin toplamından büyükse veya eşdeğer olsa bile elde edilen net fayda pozitifse bu sağlık programının uygundur. Yani en yüksek net faydayı sağlayan programın seçilmesi gerekmektedir (Morris vd., 2012, s. 251). Bu bakımdan MYA karar vericilere kaynak tahsisinde önemli bilgiler sunarak kaynakların en verimli şekilde kullanılmasına katkı sağlamaktadır (Singh vd., 2001, s. 112).

3.2.1. QALY

Maliyet yararlanım analizinde en yaygın olarak kullanılan fayda temelli ölçü QALY’dir (Morris vd., 2012, s. 285). Sağlık müdahalelerinin meydana getirdiği yaşamın hem niceliği hem de kalitesi üzerindeki etkiyi tek bir ölçümde birleştiren

QALY, 1970'lerin başında geliştirilmiştir (Blumenschein ve Johannesson, 1996, s. 116). QALY kavramı ilk kez 1968'de Herbert Klarman ve diğerleri tarafından kronik böbrek yetmezliği tedavisinde böbrek nakli ile diyaliz tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada kullanılmıştır (Klarman vd., 1968, s. 48–54). Sağlık ekonomistleri, kaynak tahsisine ilişkin karar alırken yaşam kalitesine ilişkin programların değeri hakkındaki bilgi sunan QALY'nin ekonomik analize dahil edilmesinin önemli bir metodolojik ilerleme olduğunu belirtmektedir (Singh vd., 2001, s. 112; Weinstein vd., 2009, s. 5).

Hastalıklar ve programlar arasında kıyaslama yapılmasında standart bir ölçü birimi sağlayan QALY (Blumenschein ve Johannesson, 1996, s. 116), belirli bir sağlık durumunda geçirilen sürenin o zamandaki yaşam kalitesiyle çarpılması sonucunda tek bir sağlık ölçütünün elde edilmesiyle hesaplanır (Berger vd., 2008, s. 173; Blumenschein ve Johannesson, 1996, s. 116; Oscarson, 2006, s. 78; Rushby ve Cairns, 2005, s. 110). QALY kavramı esasında hastaların farklı hastalık ve sağlık durumlarında sağlıklarının değerlendirilmesi üzerine kuruludur (Weinstein vd., 2009, s. 8). Hastaların sağlıklı olma algıları 0 ile 1 arasında derecelendirilir. Burada 1 değeri, mükemmel sağlık durumunda geçirilmiş bir yılı ifade ederken, 0 değeri ölümü veya ölü olmaya eş bir sağlık durumunu temsil etmektedir (Folland vd., 2017, s. 126; Goodacre ve McCabe, 2002, s. 173–174; HIQA, 2020, s. 39; Oscarson, 2006, s. 78).

QALY hesaplamalarında kullanılmak üzere birçok yaşam kalitesi ölçeği geliştirilmiştir. Araştırmalarda sıklıkla kullanılan genel yaşam kalitesi ölçekleri şunlardır (Çelik, 2011, s. 286; Oscarson, 2006, s. 13; Rushby ve Cairns, 2005, s. 95): EuroQol-5D, SF-36, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL), NHP ve Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile). Ayrıca belirli bir hastalığa özgü olarak geliştirilen yaşam kalitesi ölçekleri de (PDQ-39 Ölçeği, KDQOL-36; Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi Formu, WHOQOL-OLD; Yaşlılar İçin Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Modülü vb.) QALY hesaplamalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Arslan ve Gökçe Kutsal, 1999; Nişel vd., 2016; Soh vd., 2011).

QALY'nin bir sonuç ölçütü olarak kullanılmasının iki önemli avantajı bulunmaktadır. İlki, farklı sağlık durumları için ortak bir değer verebilmesi ve böylece tercih yapabilme imkânı sağlamasıdır. İkincisi, tüm hastalara ve hastalıklara uygulanabildiği için evrensel olması ve böylece farklı sağlık programları arasında

karşılaştırma yapılmasını kolaylaştırmasıdır (HIQA, 2020, s. 39). Ayrıca morbidite ve mortalitenin azaltılması ile elde edilecek kazançları (yaşam kalitesi ve yaşam süresi kazanımı) aynı anda hesaplayabilmesi ve değerlendirilen sağlık durumlarını basite indirgeyerek tek bir ölçüme entegre edebilme imkanı sağlaması da bir diğer avantajıdır (Drummond vd., 2015, s. 9). Fakat QALY hesaplamalarında bir yıllık ilave yaşamın yaş, cinsiyet gibi kişisel özelliklerde fark gözetmeksizin tüm bireyler için aynı olduğunu varsayması, kimin değerlerinin kullanılması gerektiğinin belli olmaması ve kişilerin yaşam kalitesini etkileyen diğer faktörleri göz önüne almaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Çelik, 2011, s. 287). QALY gibi yaşam kalitesi ölçüm indekslerinin subjektif değerlendirmelere dayandırılması ve verilerin genellikle anket yöntemi ile toplanması toplumdaki bazı bireylerin (yaşlılar gibi) dışlanmasına neden olmaktadır (Çalışkan, 2009, s. 321). Bu bakımdan 1933 yılından beri yaşam kalitesi indeksinde QALY'e ek olarak DALY alternatif sonuç ölçütü olarak kullanılmaya başlanmıştır (Rushby ve Cairns, 2005, s. 326).

3.2.2. DALY

DALY kavramı ilk olarak Dünya Bankası (DB) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1992 yılında hastalık ve yaralanmaların toplumlar üzerindeki etkisini, mortalite ve morbiditeyi tek bir indekste birleştirerek analiz edecek küresel hastalık yükünün tahmin edilmesine yönelik bir ölçü birimi geliştirme programında ortaya çıkmıştır (Çelik, 2011, s. 287; Murray ve López, 1996, s. 2–3; Nord, 1999, s. 121; World Bank, 1993, s. 25). Günümüzde hâlâ DSÖ, ülkeler için maliyet etkililik analizi çalışmalarında DALY ölçütünü kullanmaktadır (Morris vd., 2012, s. 273; Sağlık Bakanlığı, 2004, s. 4).

DALY, hastalık veya yaralanma sonucu oluşan sakatlık veya erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam süresi ile engelli olarak geçirilen yaşam yıllarının bugünkü değerini ifade etmektedir (Goodman, 2004, s. 126; Rushby ve Cairns, 2005, s. 112; Singh vd., 2001, s. 109). Genellikle küresel hastalık yükünü ölçmek için kullanılan DALY (Goodman, 2004, s. 126; HIQA, 2020, s. 88), dört bileşenin ağırlıklandırılarak kombine şekilde hesaplanması sonucu elde edilir. Bu dört bileşen; yaşam beklentisi, gelecek zamanın bugünkü değeri, farklı yaşlarda yaşamın değeri ve engellilikten kaçınmanın değeridir (Rushby ve Cairns, 2005, s. 112).

QALY'den farklı olarak DALY'ler sağlık yerine hastalığı ölçmektedir. Bu bakımdan engellilik ile ölçülen sağlık durumuna göre ağırlık yılları, ne kadar azsa o kadar iyi olarak kabul edilmekte ve bir sağlık müdahalesinin DALY'de meydana getirdiği düşüş yararlı olarak değerlendirilmektedir (Drummond vd., 2015, s. 131–132; Morris vd., 2012, s. 273). Bu bakımdan DALY'de hastalık veya engelliliğe maruz kalmadan daha uzun bir yaşam yerine hastalıklı veya engelli olduğunda kısalan yaşam süresinin meydana getirdiği kayıp değerlendirilmektedir (Rushby ve Cairns, 2005, s. 112).

DALY yaklaşımında farklı hastalık türlerine engellilik ağırlıklarının atanarak analiz yapılmaktadır. QALY yaklaşımı ile aynı değerlere sahip olan ağırlıklar, QALY'den farklı olarak 0 “yükün olmaması”, 1 “maksimum yükü (ölmek kadar kötü)” temsil etmektedir (Drummond vd., 2015, s. 132; Nord, 1999, s. 121). Her sağlık durumuna atanan engellilik ağırlığı ile o sağlık durumunda yaşanan yıl sayısı çarpılmakta ve o hastalık nedeniyle kaybedilen yıl sayısı eklenerek hastalık yükü hesaplanmaktadır (Arnesen ve Nord, 1999, s. 1423). Örneğin; 20 yıl süresince lomber disk hernisi hastalığıyla yaşayan bir kişinin beklenenden 10 yıl erken vefat ettiği ve hastalık yükü 0.40 şeklinde hesaplandığında 14 DALY kaybı meydana gelmiştir ($0,40 \times 10 + 10 = 14$) (Güneş, 2021, s. 17). Kısaca DALY, hastanın erken ölümden kaynaklı kaybettiği yaşam süresi ile sakatlıkla geçirdiği yaşam süresinin toplamıdır (Fox-Rushby ve Hanson, 2001, s. 326).

DALY, morbidite ve mortalitedeki azalmaları tek bir indekste birleştirme imkanı sağlamaktadır (Nord, 1999, s. 121). Aynı zamanda klinik çıktılarından ziyade sağlık durumlarına yönelik tercihleri de içerdiğinden dolayı bir müdahaleden elde edilecek faydanın geniş kapsamlı resmini sunmaktadır (Singh vd., 2001, s. 112). Ayrıca DALY'lerin toplum temelli hastalık yükü çalışmalarında, kronik hastalıklar ve sakatlığa sebep olabilecek bazı sağlık sorunlarının tedavisinde veya bu girişimlere dair maliyet etkililik çalışmalarında kullanılması oldukça önemlidir (Berger vd., 2008, s. 67). Literatürde DALY'nin kazanımlarının yanı sıra kendi içinde birtakım sorunları barındırdığı ifade edilmektedir. Bu sorunlardan ilki, ülkeler arası yapılan analizlerde yaşam kalitesi ve beklentisinin ölçümünde genel nüfusu kapsayan ve kültürel farklılıkları içeren araştırmalar yerine, dünyadaki bölgesel temsilcilerle uzman paneli

yapılarak belirlenmiş verilere dayandırılmasıdır (Wertheimer ve Tatar, 2010, s. 46). Nitekim DALY hesaplamalarında ülkelere göre ortalama yaşam süresi beklentisi farklılaştığı için ortalama yaşam beklentisinin en yüksek olduğu Japonya'nın değerleri kullanılmaktadır (Drummond vd., 2015, s. 132; Murray ve López, 1996, s. 7). İkinci sorun, yaşam boyunca bir değer ağırlıklandırılırken çocuk ve yaşlı insanlara daha düşük ağırlık verilmesidir. Ayrıca yaşam beklentisi tahminlerinin kadınların aleyhine olması, yaşamın bireysel faydasından ziyade kişilerin yaşam yıllarında meydana gelecek değişimdeki toplumsal faydayı ölçmesi, engelli kişilere yönelik yaşam süresinin uzatılmasına dair program/müdahale yerine engelli olmayan kişilere yönelik programlara daha fazla değer vermesi gibi konularda eleştirilmektedir (Arnesen ve Nord, 1999, s. 1423; Drummond vd., 2015, s. 132; Fox-Rushby, 2002, s. 21).

3.3. Maliyet Fayda Analizi (Cost Benefit Analysis/CBA)

Maliyet fayda analizi alternatif programlar arasında, programların maliyet ve faydalarının parasal olarak ölçen ve programları birbirleriyle karşılaştırma imkanı sağlayan bir ekonomik değerlendirme yöntemidir (Robinson, 1993a, s. 924; Battistoni et al., 2016, s. 80; Morris, et al., 2012, s. 233-234; Singh et al., 2001, s. 113; Folland et al., 2017, s. 113). MFA bir program ya da müdahaleye ne kadar para yatırılacağına karar vermeye yardımcı olarak sağlık sektörüne daha fazla kaynak sağlamada kullanılabilecek bir yöntemdir (Rushby ve Cairns, 2005, s. 9–11; Schulman ve Linas, 1997, s. 341). Yöntemin temel amacı, olası alternatifler arasında belirli bir kararın verilmesi söz konusu olduğunda, toplumun yararı gözetilerek kaynakların verimli ve etkili bir şekilde tahsis edilmesini sağlamaktır (Battistoni et al., 2016, s. 80).

MFA, sağlık sektöründeki kullanımına ek olarak ulaşım, çevre, eğitim gibi birçok farklı sektörlerde de kullanılmaktadır (Drummond vd., 2015, s. 10; Goodacre ve McCabe, 2002, s. 200; Phillips, 2005, s. 102). MFA, sağlık hizmetlerinin her alanında karşılaştırma yapabilmek için uygun olmasına rağmen (Phillips, 2005, s. 102), sağlık hizmetlerinde kullanımı pek yaygın değildir. Bunun sebebi, sağlık programlarının sağlayacağı faydanın parasal bir göstergeye indirilememesi, (Schulman ve Linas, 1997, s. 341; Singh et al., 2001, s. 113; Gold et al., 1996, s. 28; Ağırbaş, 2007, s. 541), diğer ekonomik değerlendirme yöntemlerinin kaynak tahsisine

ilişkin karar verme konusunda sıklıkla kullanılması ve yeterli sonuçları vermesiyle MFA'ya ihtiyaç duyulmamasıdır (Kobelt, 2002, s. 93). Ayrıca yaşam kalitesi ile ilgili çıktıları ölçememesi MFA'nın sağlık alanındaki kullanımını daha da kısıtlamaktadır (Ünal, 2013, s. 141).

MFA yönteminde yaşam süresindeki veya kalitesindeki iyileşmeye para birimi cinsinden bir değer verilerek (Zweifel vd., 2009, s. 40), bu değere göre bir program ya da müdahaleden beklenen faydası hesaplanmaktadır. MFA'da beklenen faydalar, iki farklı yaklaşımla ölçülmektedir. Bunlar: beşeri sermaye (human capital) yaklaşımı ve ödeme istekliliği (WTP-willingness to pay) yaklaşımıdır. (Zweifel vd., 2009, s. 40; Folland et al., 2017, s. 115). Beşeri sermaye yaklaşımının temeli, bir sağlık bakım programının kullanılmasının bir kişiye yapılan yatırım olarak düşünülmesinden gelmektedir. Yapılan yatırımın ölçütü, artan üretimle ilişkili olarak meydana gelen sağlıklı zamanın değeriyle belirlenmektedir. Dolayısıyla, beşeri sermaye yöntemi, piyasa ücretlerini kullanarak sağlıklı zamana parasal anlamda bir ölçüt koymakta ve programın değeri, gelecekteki kazançların bugünkü değeri açısından belirlenmektedir (Drummond vd., 2015, s. 183). Yani kısaca, bir bireyin gelecekteki kazancının bugünkü değeri tahmin edilmesidir. Beşeri sermaye yaklaşımının hedefi, bir kişinin sağlığına müdahale ederek verimliliğini artırmak ve bu şekilde topluma fayda sağlamaktır (Folland vd., 2013, s. 72).

MFA, ekonomik değerlendirmenin ilk yıllarında genellikle beşeri sermaye (yani işgücü maliyeti) perspektifini baz alarak yürütülmüştür (Brent, 2006, s. 21; Drummond vd., 2015, s. 183; Richardson, 1991, s. 5). Ancak ilerleyen yıllarda bu yaklaşım eşitlik açısından eleştirilmiştir. Eleştiriler beşeri sermayenin, üretken olan insanlar yani çalışanlara yüksek bir değer vermekten, çalışmayan bireylere (yaşlılar, işsizler, düşük ekonomik duruma sahip olanlar, akıl hastaları vb.) düşük bir değer vermesiyle ayrımcılığa yol açtığı yönündedir (Richardson, 1991, s. 5). Ayrıca bireyin sağlıkla doğrudan ilişkili riskleri (ölüm, yaralanma, hastalık vb.) ve tercihlerini göz ardı ederek MFA'nın ana amacı olan genel refah ekonomisi temeli ile örtüşmemesi bakımından da yetersiz görülmektedir. Bu eleştiriler neticesinde MFA'nın diğer yaklaşım olan ödeme istekliliği (WTP-willingness to pay) yaklaşımı geliştirilmiştir

(Blumenschein ve Johannesson, 1996, s. 117; Brent, 2006, s. 21; Folland vd., 2013, s. 72).

WTP, bireylerin faydaları elde etmek ya da masraflardan kaçınmak için ne kadar para ödemeye hazır olduklarını sorarak, bireylerin sağlık hizmeti sonuçlarına bağladıkları değeri belirlemeyi hedeflemektedir (Robinson, 1993a, s. 925; Donaldson and Chair, 2011, s. 2). Yani bireylerin çeşitli programlarda bir faydayı elde etmek için ödemeye razı oldukları maksimum miktara bir değer atfedilmesidir (Sloan, 1995, s. 11). Bu yaklaşımda karşılaşılan en önemli sorun, kişilerin ölüm ya da yaralanma gibi risklerle karşılaşma halinde WTP'yi tam anlamıyla ortaya koyabilen güvenilir verilere dayandırılmamasıdır. Diğer yöntemlere nazaran geniş bir kullanım alanına sahip olmasına rağmen insan yaşamı ve yaşam kalitesini parasal değerlerle ifade etmesi, analizin güvenilirliğinin düşük olmasına yol açmaktadır. Bu gibi etik sorunlara yol açması daha az tercih edilen bir yöntem olmasına sebep olmuştur (Çalışkan, 2009, s. 320; Schulman ve Linas, 1997, s. 341).

3.4. Maliyet Etkililik Analizi (Cost Effectiveness Analysis/CEA)

Sağlık hizmetlerinde artan rekabetle mücadelede, tek başına yürütülen etkililik veya maliyet analizleri yeterli gelmemektedir. Bu bakımdan sağlık hizmetlerinde iki analizi ayrı ayrı yapmak yerine maliyet etkililik çalışmalarını yürütmek daha doğru bir yaklaşım olarak ele alınmaktadır (Cornuz vd., 2003, s. 202). MEA, harcamaların farklı sağlık müdahaleleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı değerlendirmek için tasarlanmış bir yöntemdir (örneğin, geleneksel tedaviye kıyasla yeni bir ilaç tedavisi) (Gold vd., 1996, s. 3; Goodacre ve McCabe, 2002, s. 198–199; Singh vd., 2001, s. 111). Ayrıca sağlık sisteminde verimsiz alanların belirlenmesi ve bu doğrultuda daha iyi bir sağlık programının tasarlanması aşamasında doğru karar verilmesine yardımcı araçlardan biridir (Tatar ve Tatar, 1998, s. 81). MEA, birçok farklı alanda uygulanabilmesi, geniş bir sağlık müdahalesini değerlendirmesi ve farklı programlarla kıyaslaması bakımından çok yönlü etkiye sahiptir (Singh vd., 2001, s. 111).

Farmakoekonomide en yaygın kullanılan ekonomik değerlendirme yaklaşımı olan MEA (Schulman ve Linas, 1997, s. 531; Singh vd., 2001, s. 111), bir sağlık programının parasal değerini, klinik birimlerle ölçerek programın etkinliği ile

karşılaştırmaktadır (Folland vd., 2013, s. 125; Schulman ve Linas, 1997, s. 531). Sağlık sonuçları, fiziksel birimler cinsinden yani önlenen hastalık vakalarının sayısı, kurtarılan hayatların sayısı, kaçınılan sakatlık vakalarının sayısı veya kazanılan yaşam yılı sayısı gibi sağlık kazanımına ilişkin doğal birimlerle veya sağlık kazanımıyla doğrudan ilişkili olduğu düşünülen alt klinik sonuçlar (tespit edilen hastalık vakalarının sayısı, aşılama istenen düzeye ulaşılması, kan basıncında düşme yüzdesi veya kolesterol seviyesindeki yüzde değişim gibi risk faktörlerinin düşürülmesi vb.) aracılığıyla değerlendirilmektedir (Deeble, 1999, s. 13). Bu analiz türünde, çıktıları birbirine benzer olan alternatif müdahale programlarının karşılaştırılması gerekmektedir. Örneğin iki alternatif müdahalenin sonucunda, erken ölümü önlemesi gibi benzer çıktıya sahip olması oldukça önemlidir (Nord, 1999, s. 4–5; Zweifel vd., 2009, s. 20). Ayrıca değerlendirilen alternatif programlar da aynı birimlerle ölçülebilir olmalıdır. Aksi takdirde maliyetler ile sonuçlar arasında net bir ilişki belirlenemez (Folland vd., 2017, s. 126).

MEA'nın temel amacı, belirli bir kaynak dahilinde hangi alternatifin maksimum sağlık kazanımı sağladığını veya belirli bir düzeyde sağlık kazanımı için hangi alternatifin en düşük maliyetle ortaya çıktığını tespit etmektir (Sloan, 1995, s. 4). MEA'da maliyetlerin klinik faydalara oranını incelenerek karar seçenekleri arasında kıyaslama yapabilme imkanı elde edilmektedir (Schulman ve Linas, 1997, s. 531). Bu oranlama neticesinde elde edilen değer, İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO) (Incremental Cost Effectiveness Ratio-ICER) olarak adlandırılmaktadır (Arnold, 2010, s. 95). İMEO, bir programın ilave fayda sağlaması için meydana çıkabilecek ilave maliyeti temsil etmektedir. Ancak sadece İMEO değeri dikkate alınarak bir programı/müdahaleyi seçmek ya da seçmemek karar verme aşamasında sağlıklı sonuç vermeyebilir. Bu durumlarda maliyet etkililik eşiğine gerek duyulmaktadır (Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 53).

MEA'nın birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, MEA'nın tür bakımından farklı sonuçlara sahip programların (örneğin, parkinson hastalığında semptomların hafifletilmesinde ilaç tedavisi ve fizik tedavi programları) karşılaştırılmasında sınırlı kalmasıdır (Nord, 1999, s. 4–5). Bu bakımdan benzer sonuçlar elde edilebilen programların karşılaştırılması gerekmektedir. Diğer

dezavantajlarına bakıldığında; araştırmaya başlamadan önce belirlenen sorunun ve bu sorun çerçevesinde belirlenen hedeflerin gerçekten analiz yapmaya değer olup olmadığının test edilememesi, sonuçların parasal olarak ifade edilmemesi ve bir projenin farklı sonuçlarını karşılaştırmaya imkan tanımaması gibi durumlardır (Çelik, 2011, s. 286). Ayrıca MEA’da yoğunlukla klinik araştırmaların maliyet ve etkinlik ile ilgili verilerini toplamak oldukça maliyetli ve zaman alıcıdır. Bu yüzden araştırmacılar mevcut yayınlanmış çalışmalarda etkinlik verilerini sıklıkla kullanmaktadır (Robinson, 1993b, s. 793; Smith vd., 2005, s. 131).

MEA’da elde edilen sonuçların daha net ve daha az tartışmaya açık olması yöntemin üstün özelliklerindendir (Çelik, 2011, s. 286). MEA, hizmet sunumunda ve kaynakların etkili yönetiminde karar vericilere etkinlik ve verimliliği geliştirme hususunda yardımcı bir araçtır. İlave olarak MEA neticesinde elde edilen bulgularla, mevcut sağlık müdahalelerinin değerlendirilmesi veya sağlık programlarının geleceği konusunda planlama yapılmasına imkan sağlamaktadır (Brenzel, 1993, s. 7).

4. SAĞLIK HİZMETLERİNDE EKONOMİK DEĞERLENDİRME AŞAMALARI

Sağlık müdahalelerinin karşılaştırılmasında kullanılan ekonomik değerlendirme yöntemi; bir popülasyonun sağlığını korumayı veya iyileştirmeyi amaçlayan herhangi bir aktivite, tanısal, terapötik, önleyici ve örgütsel vb. durumların ekonomik anlamda değerlendirilmesini içermektedir. Ekonomik değerlendirme süreci birçok aşamadan oluşmaktadır. Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme analizi sürecini Drummond ve arkadaşları (2015, s. 42-45) on adım şeklinde belirlemişlerdir:

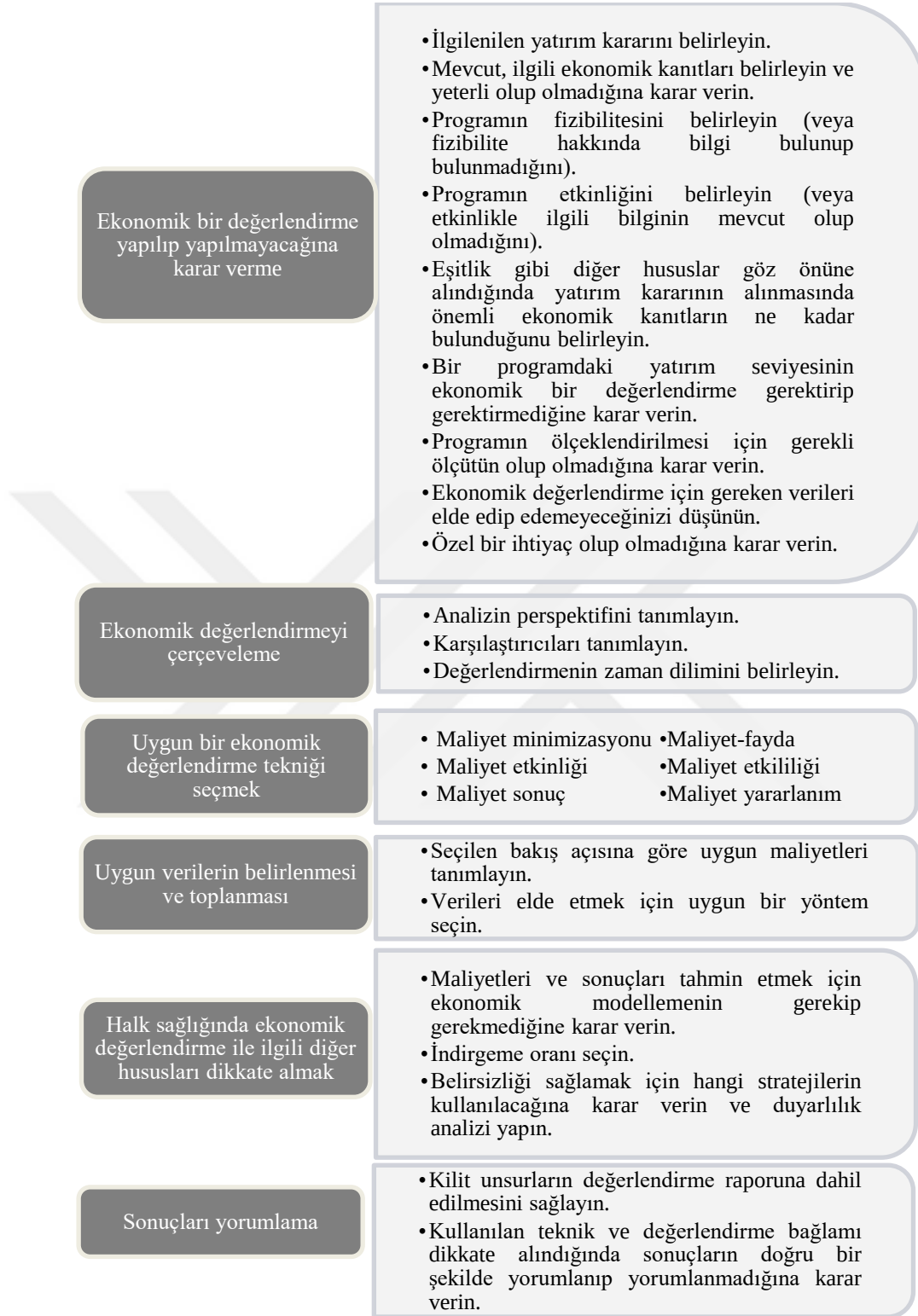
1. Programın amaçlarının belirlenmesi,
2. Amaçları gerçekleştirileceği alternatiflerin kapsamlı tanımlanması,
3. Ekonomik değerlendirme perspektifinin belirlenmesi,
4. Maliyetlerin belirlenmesi,
5. Zaman diliminin seçilmesi,
6. Maliyet etkililik oranının belirlenmesi,
7. Belirsizlikleri tespit etmek için duyarlılık analizi yapılması,
8. İndirgeme oranının belirlenmesi,

9. Bütçe etki analizinin yapılması,
10. Analiz sonuçlarının sunulması.

Başka bir kaynakta ekonomik değerlendirme sürecinin yedi aşamadan oluştuğu belirtilmiştir. Bu aşamalar şu şekildedir (Smith vd., 2005, s. 130):

1. Problem belirlenerek açıklanır. Karşılaştırılacak alternatif müdahale yöntemleri belirlenir. Analizde kullanılacak perspektif seçimi yapılır.
2. Seçilen alternatif müdahalelerin kapsamlı tanımı yapılır. Bu kapsamda alternatif seçenekler için hizmet sunumunu sağlayan, hizmeti alan, hizmet süreci ve sıklığına dair ayrıntılı bilgiler tespit edilir.
3. Analizde hangi sağlık sonuç ölçümlerinin kullanılacağı tanımlanır ve müdahale yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılacak sağlık sonuç ölçütü belirlenir.
4. Alternatif tedavi yöntemlerine ilişkin tüm maliyetler tanımlanarak değerlendirilir. İndirgeme işlemi yapılır.
5. Maliyetler sonuçlarla ilişkilendirilerek her bir müdahale yöntemi için ilave maliyet etkililik oranı hesaplanır. Müdahaleler arasındaki İMEÖ değeri karşılaştırılarak uygun maliyetli olan tespit edilir.
6. Duyarlılık analizi uygulanır. Analizdeki önemli parametreler uygun varsayımlarla sınanarak parametrelerin maliyet etkililik sonucunu nasıl etkilediği tanımlanır.
7. Analiz sonuçları raporlanır ve tartışma bölümünde olası tüm varsayımlar sunulur. Sonuçların başka durumlar için genellenebilirliği bildirilir.

Fransa Yüksek Sağlık Kurumu'nun hazırladığı rehberine göre Şekil 4'de ekonomik değerlendirmenin temel adımları yer almaktadır (Haute Autorité de santé, 2012: 15):



Şekil 4. Ekonomik Değerlendirme Adımları

Kaynak: (New South Wales Ministry of Health, 2017: 6).

Yukarıda farklı kaynaklara göre ekonomik değerlendirme aşamaları sıralanmıştır. Kaynaklarda farklı başlıklandırma sistemi kullanılmasına rağmen temelde aynı içeriğe sahiptir. Bir sonraki başlıklar altında ekonomik değerlendirmede temel adımlar ve bu adımlar içerisindeki bazı temel kavramlardan bahsedilecektir.

4.1. Alternatiflerin Belirlenmesi ve Ekonomik Değerlendirme Yapısının Tanımlanması

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında diğer bilimsel araştırmalar gibi ilk olarak net ve cevaplanabilir bir araştırma probleminin tanımlanması gerekmektedir. Araştırma sorusu, karşılaştırmanın yapılacağı perspektifi ve alternatif müdahaleleri belirtmelidir. Araştırma sorusu belirlendikten sonra karşılaştırılacak alternatif seçenekler ayrıntılı şekilde tanımlanmalıdır. MEA’da karşılaştırılacak alternatif müdahale ve programlar iki veya daha fazla seçenek olabileceği gibi “hiçbir şey yapmama” seçeneği de olabilir. Karşılaştırmacı seçenekler belirlenirken klinik olarak uygun olan tüm seçeneklerin analize dahil edilmesine dikkat edilmelidir. Aksi halde yapılan değerlendirme klinisyenlere veya politika yapıcılara işe yarar bilgi sağlamayacaktır (Arnold, 2010, s. 98; Shiroiwa vd., 2017, s. 375). Karşılaştırılacak alternatif müdahalelerin tanımlanması aşamasından sonra analizin perspektifi ve uygun zaman dilimi belirlenmelidir. Bu adımlar kapsamlı olarak bir sonraki başlıklarda açıklanacaktır.

4.1.1. Analiz Perspektifinin Belirlenmesi

Sağlık müdahalelerinin bir toplumu ve toplumun farklı bölgelerini etkileyen maliyetleri ve sonuçları olduğu bilinmektedir. Bu maliyet ve sonuçların göreceli değerlendirilmesinde seçilen perspektif oldukça önemlidir. Perspektifin doğru seçimi, ekonomik değerlendirme analizinde büyük miktarda zaman ve çaba tasarrufu sağlayabilmektedir (Wonderling vd., 2005, s. 203-204). Perspektif, genel anlamda kimlerin maliyetlerinin hesaplanacağı varsayımına dayanır. Örneğin, hasta perspektifi genellikle, sadece hastanın doğrudan karşıladığı maliyetleri kapsamaktadır. Yani bir sigorta kurumunun veya devletin sağladığı ödemeleri kapsamamaktadır. Bu yüzden değerlendirme için seçilen perspektif, hedef kitlenin ihtiyaçlarına uygun olmalıdır. Ayrıca perspektif belirleme aşamasında beklenen sonuçlar, kimlere veya hangi

kurumlara göre ne tür bir perspektif belirleneceği konusunda yardımcı olmaktadır (Culyer ve Newhouse, 2000, s. 205-206; Wonderling vd., 2005, s. 203-204).

Hükümet, sağlık sektörü ve diğer devlet kurumları perspektifi; bu kurumlar tarafından finanse edilen maliyetleri ve alınan sonuçları içeren perspektif türüdür. Toplum açısından perspektif ise; kim tarafından sağlık hizmeti sağlandığına ya da bu hizmetten kimin kazanım elde ettiğine bakmadan, sağlık müdahalesinin tüm maliyetlerinin ve tüm sonuçlarının dikkate alınması şeklindedir (Shiroiwa vd., 2017, s. 374; Wonderling vd., 2005, s. 203-204). Toplumsal perspektif, halkın refahına dayanan refah ekonomisini temel almaktadır. Bu sebepten dolayı, başarılı bir ekonomik değerlendirmenin müdahalenin yalnızca doğrudan etkilenen bireyler veya kuruluşlar üzerinde değil, tüm toplumun refahı üzerindeki etkisini içermesi gerektiği savunulmaktadır. (Byford ve Raftery, 1998, s. 1529; Chalkidou vd., 2018: 3-5). Ayrıca toplumsal perspektifle yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarına hastalar, sigortacılar veya diğer finansman sağlayan kişi ve kurumlar da dahil edilmelidir (Culyer ve Newhouse, 2000, s. 205-206). Tablo 8’de perspektif ve perspektiflere göre maliyet türleri bulunmaktadır.

Tablo 8. Ekonomik Değerlendirmede Perspektif ve Perspektiflere Göre Maliyet Türleri

Ekonomik değerlendirmelere Perspektifi ve Perspektiflerle İlgili Maliyet Türleri			
Perspektif	Maliyetlerin Türü		Örnekler
Toplumsal Bakış Açısı	Kamu Ödeyicisi	Kamu tarafından finanse edilen hizmetlerin doğrudan maliyeti (sağlık hizmetleri dışında)	Ev yardımı, sosyal hizmetler, tekerlekli sandalye, gelir transferi ödemeleri (örneğin, sakatlık ödeneği) ve özel eğitim vb.
		Kamu tarafından sağlık hizmetlerinde doğrudan finanse edilen hizmetlerin maliyetleri	İlaçlar ve tıbbi cihazlar, Ekipman ve tesisler ile ilgili genel masraflar, Devlet tarafından sağlanan yardım ve gereçler, Sağlık hizmeti sağlayıcıları ve diğer personeller, Prosedürler dahil tıbbi hizmetler, Hastane hizmetleri ve acil ziyaretler, Ambulans hizmetleri teşhis, araştırma ve tarama hizmetleri, Bir tesiste veya evde rehabilitasyon, Evde bakım, sosyal destek gibi toplum temelli hizmetler, Bakım evlerinde uzun süreli alınan sağlık hizmetleri,
		Hastalara ve ailelerine verilen hizmetlerin doğrudan maliyetleri	İlaçlar, diş tedavisi ve yürüyüş yardımı için ödemeler, Tedavi için seyahat maliyeti ve ücretli bakıcılara ait giderler, Özel sigortacılara ödenen primler ve alınan haklar, Alınan gelir transferi ödemeleri (Örn. sakatlık ödeneği),
		Hastaların ve ailelerinin zaman maliyeti	Hastanın seyahat ve tedavi için harcadığı zaman, Hastanın ve aile üyelerinin hastaya bakma sürecinde kaybettiği zaman,
		Verimlilik maliyetleri	Düşük çalışma kapasitesi ya da işten kısa süreli ya da uzun süreli devamsızlık nedeniyle verimlilik kaybı, İşveren için hasta kişinin yerine yeni çalışan işe alma ve yetiştirme maliyetleri,

Kaynak: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006, s. 19

4.1.2. Zaman Diliminin Tanımlanması

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında alternatif müdahalelerin maliyet ve sağlık sonuçlarının ne kadar sürede izleneceği önceden belirlenmelidir. Nitekim bazı uygulama, program ve hastalıkların klinik sonuçları zamana bağlı olabilmektedir (Hutton ve Rehfuss, 2016, s. 20). Zaman diliminin seçimi, çoğunlukla hastalığın klinik özellikleri veya tedavi sürecine göre saptanır. Örneğin yeni bir antibiyotik

tedavisinin MEA'sında zaman dilimi, akut hastalık tedavisi olması sebebiyle en fazla bir ay olacak şekilde belirlenir (Arnold, 2010, s. 99). Diğer taraftan Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların yaşamın geri kalanını doğrudan etkilemesi ve uzun yıllar sürmesi gibi sebeplerle hastanın tüm yaşamını esas alan zaman diliminin belirlenmesi gerekmektedir (Phillips, 2005, s. 110). Bu bakımdan seçilen zaman diliminin, sağlık teknolojilerinin değerini ve teknolojiler arasındaki maliyet ve sonuç ölçütlerinin farkını ortaya koyabilecek kadar uzun olması gerekmektedir (Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 188; Shiroiwa vd., 2017, s. 374).

4.1.3. İndirgeme Oranı

İndirgeme, uygulanan program veya tedavinin gelecekte meydana getireceği maliyetleri ve faydaların matematiksel olarak bugünkü değerlerine indirmek için kullanılan bir metottur (Folland vd., 2017, s. 126; Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 140; Gold vd., 1996, s. 49; Phillips, 2005, s. 110; Smith ve Gravelle, 2001; Yeğenoğlu ve Emre, 2004, s. 42). Bu bakımdan 1 yılı geçen maliyet ve faydalar bazı standart yaklaşımlar aracılığıyla iskonto edilmelidir (HIQA, 2020, s. 45). Maliyet analizinde sıklıkla kullanılan yöntem, gelecekte gerçekleşen maliyet ve faydaların günümüzde gerçekleşen aynı düzeydeki maliyet ve faydadan daha az değere sahip olduğu üzerine kuruludur (Folland vd., 2017, s. 58–59; Gold vd., 1996, s. 49; Yeğenoğlu ve Emre, 2004, s. 42).

Alternatif müdahalelerin maliyetlerinin ve sonuçlarının kıyaslanarak değerlendirilmesi açısından ortak bir indirgeme oranının kullanılması önemlidir. Ancak hem maliyetlerin hem de faydaların indirgenmesi için kullanılacak uygun oranın, ne olduğu ve her iki sonuç için de aynı indirgeme oranının kullanılıp kullanılmaması konusunda anlaşmazlık bulunmaktadır (Smith ve Gravelle, 2001, s. 236). Ayrıca indirgeme oranı, değerlendirilen müdahalenin faydası veya hastalığın türüne göre belirlenmelidir. Nitekim indirgeme işlemi, yaşam boyu etkiye sahip müdahalelerde, kısa süreli müdahalelere göre daha büyük etkiye bir etkiye sahiptir. Bu bakımdan aşılamanın MEA'sı gibi uzun süreli müdahale çalışmalarında indirgeme oranının seçimi oldukça önemlidir (Borrow vd., 2017, s. 6).

İndirgeme oranı, bir takım kılavuzlara ve ülkelerde uygulanan indirgeme yönergelerine göre değişmektedir (Cox vd., 2006, s. 121). Avrupa Kalkınma Bankası, Avrupa Bölgesi için ekonomik değerlendirme çalışmalarında %5.5'lik, diğer ülkeler için %3.5'lik indirgeme oranının kullanılmasını tavsiye etmektedir (European Investment Bank, 2013, s. 50). DSÖ ise, ekonomik değerlendirme çalışmalarında öncelikle ülkelerin ulusal kılavuzlarında yer alan indirgeme oranını kullanmasını, ulusal kılavuz bulunmaması halinde %3'lük indirgeme oranının uygulanmasını önermektedir (WHO, 2019, s. 67). Dünya genelinde yaygın olarak %3-5 arasında indirgeme oranı kullanılmaktadır (Smith ve Gravelle, 2001, s. 238).

İndirgeme işlemi, aynı zamanda kaynaklar başka bir alana aktarılsaydı yatırımdan elde edilebilecek getiriye temsil eden fırsat maliyetini belirlemeye de yardımcı olmaktadır. Ayrıca zaman içinde farklı vakitlerde meydana gelebilecek maliyet ve faydaların değerini ortaya koyarak karşılaştırma fırsatı da sunmaktadır. Tüm bunlara ek olarak enflasyon etkisini kaldırarak bir yılda meydana gelen maliyetin veya maliyet etkililik analizi sonucunun başka bir yılla karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır (Folland vd., 2017, s. 59).

4.2. Ekonomik Değerlendirme Yöntemi ve Sağlık Sonuç Ölçütünün Seçilmesi

Ekonomik değerlendirme kapsamında ele alınacak alternatif stratejiler, perspektif, zaman dilimi ve indirgeme oranı belirlendikten sonra ekonomik değerlendirme tekniği belirlenmelidir. Bu kapsamda araştırmanın amacına uygun olarak bir ekonomik değerlendirme yöntemi seçilmelidir.

Ekonomik değerlendirme yöntemi belirlendikten sonra araştırmanın yapısına uygun sağlık sonuç ölçütü seçilmesi gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinde yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarında müdahalenin sağlık sonucunun değerlendirilmesinde göz önüne alınan kriterler genellikle; daha az kalp krizinin yaşanması, daha fazla yaşam yılı kazanımı, metastazın daha az olması, daha az sayıda depresyon vakası görülmesidir (Annemans, 2008, s. 83). Yani, bu çalışmalarda sıklıkla müdahalenin sonucunu değerlendirmek için yaşam kalitesinde meydana gelen iyileşmeye odaklanılmaktadır. Bu bağlamda sağlık müdahalesinin yaşam kalitesi

üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde hastalık nedeniyle meydana gelen acı ve ağrı, yeti kaybı ve kişinin fiziksel, sosyal ve psikolojik durumu gibi parasal olmayan ölçütler kullanılmaktadır (Arslan ve Ağırbaş, 2017, s. 99).

Sağlık sonuçlarından duyulan memnuniyet ve elde edilen bireysel sağlık statüsü farklı şekillerde ölçülmektedir. Alternatif müdahalelerin birbirlerine göre farklı sağlık çıktılarının ölçülmesinde sıklıkla QALY ve DALY tercih edilmektedir (Arslan ve Ağırbaş, 2017, s. 101; Shiroiwa vd., 2017, s. 375). Bununla birlikte sağlık sonuçlarının ölçümü, kullanılan ekonomik değerlendirme yöntemine göre değişebilmektedir. Örneğin; maliyet-etkililik analizlerinde sonuçlar kazanılan yaşam yılları gibi doğal birimlerle ölçülürken, maliyet-yararlanım analizlerinde sağlık sonuç ölçütü olarak genellikle QALY kullanılmaktadır. Bu nedenle, ekonomik değerlendirme çalışmalarında elde edilmek istenen sonuç ölçütüne göre analiz yönteminin seçilmesi önerilmektedir (Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 10; Goodman, 2004, s. 52; Robinson, 1993c, s. 670–673; Schulman ve Linas, 1997, s. 529–548):

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında müdahalelerinin sağlık sonuçları üzerindeki etkisini ölçmek için çeşitli ölçüm araçları bulunmaktadır. Tablo 9’da bu ölçüm araçlarına yer verilmiştir (Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 90):

Tablo 9. Sağlık Ölçek Türleri

Sağlık Ölçek Türleri	Ölçüm Araçları
Mortalite Ölçüm Araçları:	• Önlenebilir ölümler • Kazanılan yaşam yılı
Morbidite Ölçüm Araçları:	• Bir hastalığın prevalans ve insidansı • Düşen klinik değerler (örn. kan seviyesi)
Hastalığa Özgü Ölçüm Araçları	• Hastalık Profilleri (örn. kronik solunum sıkıntısı anketi) • Hastalık İndeksleri (örn. Artrit Etki Ölçeği)
Genel Sağlık Sonuç Ölçüm Araçları:	• Sağlık Profilleri (örn. Nottingham Sağlık Profili, DSÖ yaşam kalitesi ölçeği (örn. WHOQOL)
Sağlık İndeksleri	• Tercihe dayalı olmayan indeksler (örn. Kısa form- 36- SF36) • Tercihe dayalı olan indeksler (örn. EuroQol 5 boyutlu ölçek-EQ5D)

Kaynak: Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 90

Bu ölçüm araçları arasında genel sağlık sonuç ölçüm yöntemleri, her yaş grubunda hastaya, her koşulda uygulanabildiği ve hastalık grupları arasında kıyaslama yapma imkanı sağladığı için yaygın olarak kullanılmaktadır (Morris vd., 2012, s. 264). Genel sağlık sonuç ölçümü, belirli sağlık durumlarında bir müdahalenin klinik anlamda kabul edilebilir olduğunu belirlemede yeterince duyarlı olmayabilir. Bu gibi durumlarda geçerliliği kanıtlanmış hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılması doğru olacaktır (HIQA, 2020, s. 40–41). Hastalığa (örn. Parkinson hastalığı), tedaviye (örn. cerrahi tedavi) veya alana özgü (örn. ağrı) bir sağlık durumuna özgü ölçüm araçlarının en önemli avantajı, hastaların kendi sağlık durumunu yansıtan anketlerden oluşması ve böylece ölçeğin sonuçlarının daha güvenilir olmasıdır (Morris vd., 2012, s. 264). Bu ölçüm araçlarının kullanımında hastalıktan kaynaklanan sağlık durumlarının doğru şekilde tanımlanması ve seçilen ölçeğin amaca uygun olması gerekmektedir (HIQA, 2020, s. 41).

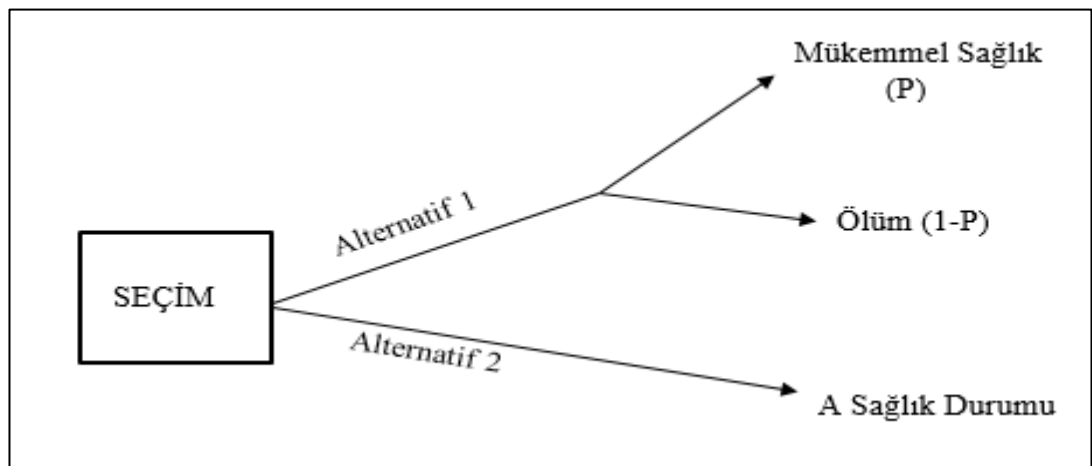
Yaşam kalitesinin faydasının hesaplanmasında, genel ve hastalığa özgü araçlar kullanılabileceği gibi EQ-5D ve SF-36 gibi sağlık indekslerinin kullanımı da yaygındır (Taylor ve Jan, 2017, s. 77). EQ-5D ölçeğinin üç seviyeli versiyonu EQ-5D-3L uzun yıllar kullanıldıktan sonra, 2009 yılından beri beş seviyeli versiyonu olan EQ-5D-5L tercih edilmeye başlanmıştır. SF-36 ve EQ-5D araçlarının genel tercihe dayalı olması, kullanımının ve değerlendirilmesinin kolay olması gibi avantajları bulunmaktadır (HIQA, 2020, s. 40–41).

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Zaman Değiş Tokuşu (Time Trade-Off), Standart Kumar (Standard Gamble), Kişi Değiş Tokuşu (Person trade-off), Derecelendirme Ölçeği (Rating Scale) gibi doğrudan ölçüm teknikleri bulunmaktadır (Taylor ve Jan, 2017, s. 77). Bu tekniklerden standart kumar ve zaman değiş tokuşu, kişilerin bir durum veya hastalıkla ilişkili semptom ve işlev bozukluğundan kurtulmak için ne kadar yaşam yılını feda edebileceği üzerine kuruludur. Sağlıklı yaşam sürmek için için feda edilebilecek yaşam yılı ne kadar fazlaysa söz konusu sağlık durumunun faydası o kadar düşüktür (Nord, 1999, s. 18).

Zaman Değiş Tokuşu Yöntemi: Yaşam kalitesi ile yaşam süresi arasında varsayımsal bir takastan oluşmaktadır. Katılımcılara bir sağlık durumundan kurtulmak ve sağlıklı yaşam sürmek için yaşamlarının ne kadarını feda edebilecekleri sorulur

(Attema vd., 2013, s. 53–54). Sorular neticesinde bireylere iki sağlık durumu sunulur ve tercih yapması istenir. Birinci durum, mükemmel sağlıkla geçirilip arkasından ölümün geldiği süre (t_1), ikinci durum x sağlık durumunda geçirilip arkasından ölümün geldiği süredir (t_2). İkinci senaryodaki t_2 süresi t_1 'den kısa olduğu için kişi iki sağlık durumu arasında fark kalmayana kadar sağlık durumunu değiştirebilmektedir. Ardından x sağlık durumuna ilişkin yararlanım değerı hesaplanmaktadır (Kobelt, 2010, s. 79). Zaman değiş tokuşunda, değerlendirmeler uzmanların, hastanın veya toplumun bakış açısına göre yapılabilir (Arnesen ve Trommald, 2005, s. 40). Sağlık durumlarına ilişkili tercihlerin ölçölmesinin zaman alması, pahalı olması, karmaşık bir süreç olması ve belirsizlikleri hesaba katmaması gibi sebeplerden dolayı kullanımı sınırlıdır (Arnold, 2010, s. 153; Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 107; Shiroiwa vd., 2017, s. 375).

Standart Kumar: bireyin yaşam süresi ve kalitesi bakımından farklı olan sağlık durumları arasında tercihini belirlenerek, sağlık fayda değerinin ölçölmesinde kullanılan bir yöntemdir (HIQA, 2020, s. 99). Beklenen fayda teorisine dayanan (Zweifel vd., 2009, s. 38–39) bu yöntemde, bireylere iki alternatif sağlık durumu (a sağlık durumu ve ani ölüm riski olan mükemmel sağlık durumu) arasında seçim yapmaları yani kumar oynamaları istenmektedir (Sloan, 1995, s. 40). Seçim yapan bireyler tedavi veya tedavinin olmadığı sağlık durumları ile seçim yapma arasında kayıtsız kalana değerir. şekil 5'te bir Standart Kumar senaryosuna yer verilmektedir.



şekil 5. Standart Kumar Senaryosu

Kaynak: (Goodacre ve McCabe, 2002, s. 177)

Şekil 5'teki Standart Kumar senaryosunda; alternatif 1, t (süre) yıl boyunca p olasılığı ile yaşamın geri kalanının sağlıklı geçirilmesi ya da 1-p olasılığı ile ani ölüm sunan tedavidir. Alternatif 2 ise, t yıl boyunca yaşamın geri kalanının A sağlık durumu ile geçirildiği durumdur. Her iki seçenekte de t eşittir ve bireyin tercihinin (p olasılığı) her iki alternatif arasında kayıtsız kalana kadar değiştirilmesine izin verilir. İki alternatif sağlık durumları arasında farkın kalmadığı noktada ise x sağlık durumunun yararlanım değeri hesaplanmaktadır (Goodacre ve McCabe, 2002, s. 177). Örneğin; A hastası olan bir kişi %70 mükemmel sağlık durumu ve 10 yıl A kronik hastalığı ile yaşamak olasılığı arasında bir fark hissetmediği noktada, A sağlık durumunun değeri $0.07 \times 10 = 0.7$ şeklinde hesaplanmaktadır (Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 108).

Derecelendirme Ölçeği: Bu yöntemde sağlık durumunu değerlendirecek bireylere, ölüm ve tam sağlığın uç noktalar olduğu düz bir düzlem üzerinden sağlık durumlarına bir sayı atamaları istenir. Daha sonra ölçek 1 değerine göre ağırlıklandırılır ve sağlık durumunun fayda değeri belirlenir (Sloan, 1995, s. 37) Örneğin, artrit sağlık durumuna sahip bireyin 0 ile 10 arası uç değerlerine sahip ölçekte sağlık durumuna 7 değerini vermesi halinde artrit sağlık durumu için kalite ağırlığı 0.7'dir (Goodacre ve McCabe, 2002, s. 175). Derecelendirme ölçeği basit ve etkili olması, kolay uygulanabilirliği sebebiyle avantajlıdır. Fakat birtakım eleştirilere maruz kalmaktadır. Kişilerin sağlık durumları için ölçeğin uç noktalarını seçmekten kaçınmaları ve ölçek boyunca eşit aralıklar seçme eğiliminde olmaları ölçeğin eleştirilen yönleridir. Ayrıca bu yöntemin alternatifler arasında tercih etmeye dayalı olmaması, yorumlanmasını ve değerlendirilmesini güçleştirdiği belirtilmektedir (Zweifel vd., 2009, s. 36).

Derecelendirme ölçekleri içinde yer alan görsel analog ölçek (Visual analogue scale-VAS) yönteminde de benzer mantık vardır. Bireylere 0 ile 100 arasında uç noktalara sahip ölçek üzerinden sağlık durumlarını puanlaması istenir (Phillips, 2005, s. 81; Sloan, 1995, s. 37). Görsel analog ölçeğinde, katılımcılar ölçeğin uç noktalarından kaçınabilir ve farklı sağlık durumlarının değerlendirilmesinde birbirine yakın değerler atayabilirler. Bu sorunlar sağlık faydası değerini hesaplarken güvenilir veri kaynağının olmamasına yol açmaktadır (Rushby & Cairns, 2005, s. 105–106).

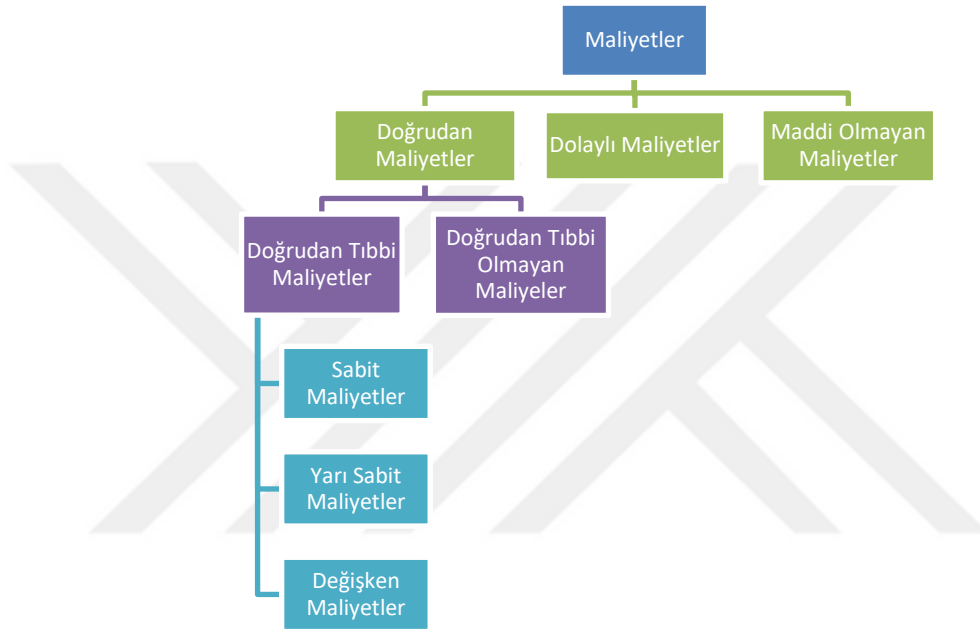
Kişi Değiş-Tokuşu Yöntemi: Bireylerin sağlık durumlarıyla alakalı seçimlerini belirlemek amacıyla yapılan tercihe dayalı bir ölçüm yöntemidir. Zaman değiş tokuşu yöntemine benzemekle beraber takas birimi olarak zamanın değil bireyin değiştirilmesi bakımından farklılaşmaktadır (Wittrup-Jensen ve Pedersen, 2008, s. 2). Kişi değiş tokuş yöntemi farklı sağlık durumlarının sosyal faydalarının tahmin edilmesinde kullanılmakta ve kaynak tahsisi kuramını esas almaktadır (Nord, 1995, s. 201). Yöntemde bireyden x hastalığa sahip belli bir sayıdaki kişi ile y sağlık durumuna sahip farklı sayıdaki kişi arasında yaşam sürelerinin uzatılması için bir seçim yapması istenmektedir. Katılımcı iki alternatif arasında kararsız kalana kadar gruplardan birinin sayısı değiştirilmekte ve kararsız kalınan noktada sağlık durumuna atfedilen ağırlık belirlenmektedir (Öksüz ve Malhan, 2005, s. 149). Teoride basit görünmesine rağmen uygulamada oldukça zahmetli bir yöntem olan kişi değiş tokuşu (Nord, 1995, s. 201), bireyden ziyade toplumun sağlık faydası üzerine odaklanmaktadır (Öksüz ve Malhan, 2005, s. 149). Ayrıca yöntemin rastgele etkiler hatasının kabul edilebilir seviyede olması için çok sayıda katılımcıya uygulanması gerekmektedir (Nord, 1995, s. 201).

Üç değerlendirme yönteminin de (standart kumar, zaman ve kişi değiş tokuşu) farklı sağlık sonucunu sunması, yöntemlerin farklı bakış açılarını esas almasından kaynaklanmaktadır. Standart kumar, belirsiz sonuçlar söz konusu olduğunda kişinin bakış açısına odaklanmaktadır. Zaman değiş tokuşu, sağlık sonuçlarının bilindiği durumlarda kişilerin bir sağlık durumuna atfettiği değeri yansıtmaktadır. Kişi değiş tokuş yöntemi ise sağlık sonuçlarının bilindiği durumlarda toplumsal bir bakış açısını dikkate almaktadır (Singh vd., 2001, s. 110).

4.3. Maliyetlerin Belirlenmesi ve Hesaplanması

Maliyet en basit haliyle tüketilen kaynakların miktarı ile bu kaynakların birim maliyetinin çarpılması şeklinde hesaplanmaktadır (Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 46). Kaynak kullanımı neticesinde maliyetlerin belirlenmesi için amaca uygun, güvenilir ve tutarlı veri kaynaklarının tespit edilmesi maliyet analizi için oldukça önem arz etmektedir (Ross vd., 1973, s. 51). Bu bakımdan maliyetlerin hesaplanmasının üç aşamada gerçekleştirilmesi önerilmektedir: Bir sağlık müdahalesinde hangi kaynakların kullanıldığı belirlenmeli, bu kaynaklar ölçülmeli ve kaynaklara parasal değer atfedilmelidir (Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 48). Doğru metodoloji ile maliyet

analizi yapılabilmesi için maliyet kalemlerinin dikkatli bir şekilde tanımlanması ve sınıflandırılması gerekmektedir. Ayrıca maliyetlerin türlerine göre sınıflandırılması, maliyet analizinde uygulanacak yöntemin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir (Özgülbaş, 2014, s. 160). Sağlık hizmetlerinde maliyetler genel olarak üç gruba ayrılmaktadır: doğrudan (direct), dolaylı (indirect) ve maddi olmayan (intangible) maliyetler (Walley ve Haycox, 1997, s. 344). Şekil 6’da maliyetlerin türlerine göre sınıflandırılmasına yer verilmektedir (Elliott ve Payne, 2005, s. 46):



Şekil 6. Maliyetlerin Sınıflandırılması

Doğrudan Maliyetler: Bir hastalığın tedavisinde sunulan hizmetler için, şuanda veya gelecekte bir hastalıktan korunmak için tüketilen tüm mallar, hizmetler ve diğer kaynaklarla ilgili giderlerdir (Folland vd., 2013, s. 57; Özgülbaş, 2014, s. 161). Bu maliyet türüne personel, sarf malzeme ve ilaç giderleri örnek olarak verilebilir (Miller, 2009, s. 10). Müdahalenin uygulanmasında ve yürütülmesinde ortaya çıkan doğrudan maliyetler, doğrudan sağlık hizmetleriyle ilgili olan ve doğrudan sağlıkla ilgili olmayan maliyetler olarak ikiye ayrılmaktadır (New South Wales Ministry of Health, 2017, s. 19). Doğrudan sağlıkla ilişkili olmayan maliyetler; hasta ve ailesi tarafından yapılan cepten ödemeler (örn. seyahat, ulaşım, beslenme ve hastalığa bağlı yapılan değişiklikler) ve sosyal hizmetler gibi diğer kamu alanları tarafından yapılan ödemelerdir (örn. evde sağlık hizmeti ve engellilere ödenen maaş) (Elliott ve Payne, 2005, s. 11; Özgülbaş, 2014, s. 162).

Doğrudan sağlıkla ilişkili maliyetler ise, sağlık hizmeti sunumunda yer alan personel zamanı, ilaç ve tıbbi sarf ve malzeme giderleri, yataş maliyetleri, sermaye maliyetleridir. Bu maliyet türü hastanın ayaktan ve yatarak aldığı tüm sağlık hizmeti maliyetlerini içermektedir (Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 47). Ayrıca doğrudan sağlıkla ilişkili maliyetler sabit, yarı sabit ve değişken maliyetler olarak alt gruba ayrılmaktadır. Sabit giderler, sermaye veya büyük ekipman maliyetleridir. Bu gider türüne aydınlatma, temizlik ve ısıtma maliyetleri örnek olarak verilebilir. Yarı sabit giderler hastanenin faaliyetinin artmasına bağılı olarak yükselmektedir ve personel giderleri bu maliyet türüne en iyi örnektir. Değişken maliyetler daha çok bir hastanın tedavi edilmesi için sağlanan hizmetten kaynaklanan maliyetlerdir. Bunlar sarf malzeme, ilaç, kan ürünleri ve tetkikler gibi giderleri kapsamaktadır (Elliott ve Payne, 2005, s. 48–50).

Dolaylı Maliyetler: Tıbbi bakımın sunulması ile doğrudan ilgili olmayan ve hasta, hastanın ailesi ve arkadaşları veya toplum tarafından katlanılan maliyetlerdir. Hastanın veya ailesinin yaşadığı işgücü kaybı, üretkenlikte azalma, boş zaman kaybı ve yaşam kalitesi kaybından kaynaklanan maliyetlerdir. Bu maliyet türünün ölçülmesi ve hesaplanması zor olmasının yanı sıra sakatlık veya erken ölümün sebep olduğu toplumsal maliyeti yansıtmaması açısından oldukça önemlidir (Goodman, 2004, s. 57; Walley ve Haycox, 1997, s. 344).

Maddi Olmayan Maliyetler: Hastalıktan kaynaklanan ağrı, acı, kaygı ve depresyon vb. durumlar sonucunda meydana gelen sosyal işlevsellik yeteneğinin kaybı gibi doğrudan parasal değerlerle ifade edilemeyen maliyetlerdir. Bu maliyetin hesaplanmasında diğer maliyet türlerinden farklı olarak fayda yaklaşımına dayanarak değerlendirme yapılmamaktadır (Cubo, 2010, s. 128; Gold vd., 2016, s. 64; Özgülbaş, 2014, s. 164). Maddi olmayan maliyetlerin ölçülmesi oldukça zordur bu yüzden çoğunlukla ekonomik değerlendirme kapsamındaki maliyet analizlerine dahil edilmemektedir (Miller, 2009, s. 10; Smith vd., 2005, s. 119).

4.4. Ekonomik Model Oluşturulması

Klinik araştırmalar neticesinde elde edilen maliyet verileri, çoğunlukla ilave maliyet etkililik oranının belirlenmesiyle nispeten kolay bir şekilde

hesaplanabilmektedir. Fakat genellikle analizde kullanılacak verilerin çeşitli olması ve farklı kaynaklara dayanması gibi sebepler veri sentezi için bir karar analizi modeli geliştirmeyi gerekli kılmaktadır (Arnold, 2010, s. 101). Ekonomik değerlendirmenin bu aşaması maliyet ve sonuçların tahmininde bir ekonomik modelin gerekip gerekmediğine karar verilmesini içermektedir.

Klinik karar verme aşamasında hekimin karar yeteneğini desteklemeye yönelik birtakım yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de karar analizi metodudur. İlk olarak askeri planlama, pazarlama ve ekonomi gibi farklı disiplinlerde kullanılmasına rağmen bugün tıp alanında kullanımı yaygındır (Kassirer, 1976, s. 149). Karar analizi belirsizlik altında hangi seçeneğin optimal olduğunu tespit etmek için birden fazla muhtemel stratejinin veya yolların modellenmesini içeren açık, niceliksel ve sistematik bir disiplin olarak tanımlanmaktadır (Folland vd., 2017, s. 126; Goldie & Corso, 2003, s. 103). Bu analiz karmaşık problem veya proseslerin ayrı ayrı analiz edilebilerek parçalara bölünmesini sağlamakta, parçaların detaylı analizinin ardından optimal seçeneği belirlemek üzere problemin mantıklı bir şekilde yeniden bir araya getirilmesi şeklinde gerçekleştirilmektedir (Kobelt, 2002, s. 52). Karar analizi, belirli durumların ve sonuçların gerçekleşme olasılıklarına ve her bir strateji sonucunda meydana gelebilecek değerlere ilişkin literatür veya uzman görüşünden gelen mevcut tahminlerdir (Folland vd., 2017, s. 126).

Tıbbi bir problemin çözümü için iki veya daha fazla stratejiden hangisinin daha iyi bir değere sahip olduğu konusunda bilgi sağlayarak, hastalık yönetimiyle ilgili plan ve politikaların geliştirilmesini desteklemektedir. Bu bakımdan karar analizlerinin, klinik veya politik kararların karmaşık ve belirsiz olduğu durumlarda kullanılması yararlı görülmektedir (Petitti, 2000, s. 17). Karar analizinin ön koşulu olan belirsizlikler; sağlık hizmeti süreçlerinin ve bu süreçteki kaynaklara ait verilerin olmaması, tüm olası koşullar, olaylar ve kararlarla ilgili veri toplamının mümkün olmaması gibi durumları temsil etmektedir. Bu gibi belirsizlik halinde stratejilerin etkilerini simüle etmek için karar analizi yöntemleri kullanılmaktadır (Goodman, 2004, s. 45).

Karar analizi modelini oluşturmak ve değerlendirmek için çeşitli yöntem ve modeller mevcuttur. Karar analizi yöntemi veya modeli seçiminde önemli olan husus,

incelenen soruna en uygun metodolojinin seçilmesidir. Bu bakımdan sorunun karmaşıklığı, sonuçların uzun zaman dilimi içinde modellenmesinin gerekip gerekmediği, modeldeki bazı unsurların etkileşimde olup olmadığı ve kaynak kısıtlamasının varlığı gibi faktörler göz önünde bulundurarak seçim yapılması gerekmektedir (Arnold, 2010, s. 20). Karar analizi yaklaşımının yapı taşlarını temsil eden altı ana bileşeni bulunmaktadır (Goldie & Corso, 2003, s. 107; Goodman, 2004, s. 46):

1. Karar problemini (seçimini) ve hedeflerini belirleyin,
2. Karar probleminin zaman içinde meydana gelebileceği potansiyel sonuçları ortaya koyabilecek bir model geliştirin,
3. Olası sonuçların olasılıklarına ilişkin mevcut literatürden de destek alarak tahminleri belirleyin,
4. Sonuçların beklenen değerlerini hesaplayın ve bir değerlendirme yapın,
5. En iyi değere sahip seçeneği belirleyerek temel durum analizi yapın,
6. Sonuçlarla ilişkili tahminlerde meydana gelebilecek olası değişiklikleri ve nispi arzu edilebilirliğin değişip değişmediğini tespit etmek için duyarlılık analizi yapın.

Karar analizinde alternatif seçeneği olan durumlarda en iyi çözümlerin belirlenmesindeki güçlükleri ortadan kaldırmak için geliştirilmiş birkaç model vardır (Goldie & Corso, 2003, s. 103). Kuntz ve diğerleri tarafından yapılan sistematik inceleme çalışmasının sonuçlarına göre bu modellerden en yaygın kullanılanları; karar ağacı, Markov (kohort) modeli, mikro simülasyon (bireysel) modeli, dinamik model ve ayrık olay simülasyon modelleridir (Kuntz vd., 2013, s. 7). Sağlık hizmetlerinde maliyet etkililik çalışmalarında en yaygın karar analizi modelleri ise karar ağacı ve Markov modelidir (Muennig, 2016, s. 110). Sonraki başlıklarda bu iki karar analizi modeli ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

4.4.1. Karar Ağacı Modeli

Karar ağacı analizi, farklı karar durumlarında alternatif yolların olası sonuçlarının şematik olarak temsilidir (Folland vd., 2017, s. 126; Goldie & Corso, 2003, s. 109; HIQA, 2020, s. 87). Başka bir tanıma göre “gözlenen vakanın klinik

seyri boyunca klinik kararlardan kaynaklı oluşabilecek maliyet ve sağlık sonuçlarının ifadesi” şeklinde açıklanmaktadır (Rudmik ve Drummond, 2013). Karar ağaçları bir dereceye kadar basit modellerdir. Ayrıca karar ağaçlarının çok kısa zaman ufku gibi spesifik özelliklere sahip karar problemlerinde model kurulumu için kullanışlı olduğu belirtilmektedir (HIQA, 2020, s. 42).

Bir karar ağacı, farklı alternatif seçenekleri ve bu seçeneklerin muhtemel sonuçlarını ayrıntılı olarak belirlemeyi ve her bir sonucun olasılıklarını ve değerlerini analiz ederek “en iyi-optimal” seçeneği bulmayı hedeflemektedir (Kassirer, 1976, s. 150). Zaman içinde alınan kararlardan meydana gelen olası durumların mantıksal yapısını ortaya koymayı sağlayan karar ağacı modeli; bir seri düğüm, dallar ve sonuçlardan oluşmaktadır. Karar ağaçlarında üç tür düğüm vardır: karar düğümleri, şans düğümleri ve terminal düğümler. Karar düğümleri (decision node) karar ağacındaki ilk seçim noktasıdır. Birden fazla alternatif müdahalenin mümkün olduğu karar düğümü bir kare ($\square$) ile temsil edilir. Karar ağacı karar düğümü ile başlar ve düğüm haricindeki tüm dallar karar vericinin tercih edebileceği alternatif seçenekleri (örn. tedavi et ya da etme gibi) göstermektedir. Karar vericinin kontrolünde olmayan ve hangi muhtemel olayın meydana geleceğinin bilinmediği durumlar şans düğümü (chance node) denilen daire ($\circ$) şekli ile temsil edilir. Daireye eklenen bir alternatif seçenek dalları, şans eseri oluşabilecek bir olayın tüm sonuçlarını içerir. şans düğümüne eklenebilecek dalların bir sınırı olmamakla birlikte durumların birbirini dışlaması söz konusu değildir. Ayrıca aynı şans düğümünden çıkan tüm dallar için olasılıkların toplamının bire eşit olması gerekmektedir. Terminal düğümler (terminal node), üçgen (Δ) şekli ile temsil edilir ve her olay serisinin bitiş noktasını belirttiği için karar ağacının en sağında yer almaktadır. Terminal düğümler, yaşam beklentisi, ölüm veya QALY gibi değerlerin yer aldığı nihai sonucu ifade etmektedir. Karar ağaçlarında, en soldaki ilk karar düğümünden başlanarak ve en sağda terminal düğüm olan nihai sonuca doğru ilerlenerek soldan sağa doğru bir model geliştirilmektedir (Goldie & Corso, 2003, s. 109–110; Kuntz vd., 2013, s. 7; Petitti, 2000, s. 19–22; Phillips, 2005, s. 110–111; Rushby & Cairns, 2005, s. 39–43; Wertheimer & Tatar, 2010, s. 57).

girişimleri analiz etmek için en uygun yöntemdir. Akut hastalıklarda kullanıldığı gibi tedavi imkanı olan kronik hastalıkların değerlendirilmesinde de uygulanmaktadır (Muennig & Bounthavong, 2016, s. 110; Sloan, 1995, s. 187). Ancak karmaşık tıbbi sorunlara yönelik ve uzun dönemli sonuçları olan müdahaleler arasında karar verirken uygun bir model olmayabilir. Bu gibi durumlarda Markov modelleme teknikleri gibi durum geçiş modellerinin kullanılması önerilmektedir (Phillips, 2005, s. 112; Wertheimer and Tatar, 2010, s. 58).

4.4.2. Markov Modeli

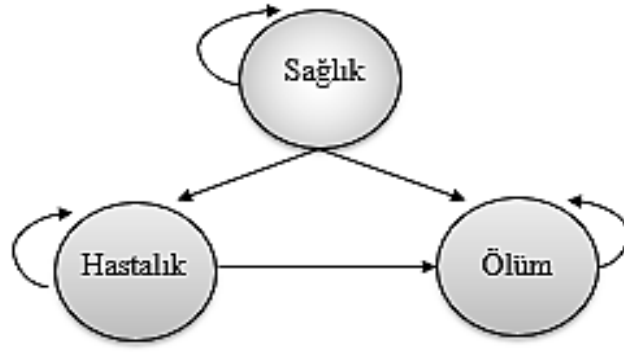
Hastalık durumunun zaman içerisinde sürekli değiştiği, risk içeren ve olayların zamanlamasının önemli olduğu tıbbi sorunlar için karar analizi yapılırken karar ağacı yöntemi sınırlı kalmaktadır. Bu tür durumlarının üstesinden gelmek için Markov modeli geliştirilmiştir (Kuntz vd., 2013, s. 8). Adını Rus matematikçi Andrei Andreyevich Markov'dan (1856–1922) alan Markov modeli (Basharin vd., 2004, s. 3; Sanderson & Gruen, 2006, s. 188), belirli bir zaman süresince çeşitli durumları içeren ve bu durumlar arasında geçiş yapmayı sağlayan bir tür niceliksel modeldir (Goodman, 2004, s. 130; HIQA, 2020, s. 94). Başka bir tanıma göre, simüle edilmiş bireylerden oluşan bir grup hastanın zaman içinde ortaya çıkan ve birbirini dışlayan sağlık durumlarının tanımlanmış bir dizi olayı temsil etmesidir (Kim vd., 2022, s. 420; Kuntz vd., 2013, s. 8; Rushby ve Cairns, 2005, s. 52). Markov modelinin sağlık hizmetleri alanında kullanılması, 1983 yılında Beck ve Pauker tarafından modelin ispatlanmasının ardından yaygınlaşmıştır (Beck ve Pauker, 1983; Sonnenberg ve Beck, 1993, s. 322).

Sağlık hizmetlerinin ekonomik değerlendirilmesinde Markov modeli, başlangıçta hastaları farklı sayıda ve birbirini dışlayan sağlık durumlarına (Markov durumu) göre dağıtarak ve sonra da belirli bir zaman boyunca (döngü) kohortun gelişimini takip ederek hastalık gelişiminin açıklanması üzerine kuruludur (Kobelt, 2002, s. 54). Markov durumu (Markov State); hastalar, doktorlar ve hastalığın tanımlanmasında kullanılan hastalık şiddeti gibi bazı hastalık parametrelerini esas alan bir seri sağlık durumu şeklinde tanımlanmaktadır (Phillips, 2005, s. 112). Hastaların sağlık durumlarında bulunma süreleri olarak tanımlanan Markov döngüleri eşit zaman aralıklarından oluşmaktadır (Kobelt, 2002, s. 54). Markov döngüsü belirlenirken klinik

olarak anlamlı bir zaman dilimi seçilmelidir. Bu zaman dilimi 1 yıl seçilebileceği gibi hızla ilerleyen bir hastalık için daha kısa bir zaman dilimi de (aylık veya haftalık gibi) seçilebilmektedir (Rudmik ve Drummond, 2013, s. 1346).

Modelin işleyiş yapısı şu şekildedir: Hastaların herhangi bir zaman diliminde belirli sayı da Markov durumundan birinde oldukları varsayılır. Ardından hastalar değerlendirilen hastalıkla ilgili önceden tanımlanmış sağlık durumları arasında döngü denilen zaman periotları boyunca geçiş yapar. Bu hastalar ya aynı durumda kalırlar ya da geçiş olasılığı olarak adlandırılan hareket olasılığıyla diğer durumlardan birine geçerler (Morris vd., 2012, s. 312; Rudmik ve Drummond, 2013, s. 1346). Sonrasında bulundukları duruma bağlı olarak zaman içinde her bir Markov durumda ortaya çıkan maliyetler ve yaşam kalitesi etkisi gibi faydalar çeşitli yöntemlerle hesaplanır (Kobelt, 2002, s. 55). Kısaca Markov modeli, önceden belirlenmiş olasılıklara bağlı olarak birbirini dışlayan bir sağlık durumundan diğerine düzenli bir şekilde geçiş yapma sürecidir (Kim vd., 2022, s. 420; Rudmik ve Drummond, 2013, s. 1346).

Şekil 9’da üç olası durumun olduğu basit Markov modeli yer almaktadır. Bu model sağlık, hastalık ve ölümü temsil eden üç farklı sağlık durumundan oluşmaktadır. Markov modelindeki sağlık durumları hastalığın türüne göre değişiklik gösterebilmektedir. Sağlık durumları dairelerle tanımlanmakta ve oklar modelde bir sağlık durumundan diğerine izin verilen geçişleri belirterek sağlık durumlarını birbirine bağlamaktadır. Oklara verilen değerler geçiş olasılıklarını temsil etmektedir. Şekil 9’da ki modelde her döngüde hasta sağlık durumlarından birinde kalmaktadır. Örneğin daha önce iyi yada hasta sağlık durumunda olan bir kişi, geçiş olasılıklarıyla bir önceki veya sonraki döngüye geçebileceği gibi bulunduğu sağlık durumunda da kalabilmektedir (Briggs ve Sculpher, 1998, s. 399; Kim vd., 2022, s. 420; Kobelt, 2002, s. 54–55; Petitti, 2000, s. 153–154).



Şekil 8. Markov Modeli

Kaynak: Kim vd., 2022, s. 420

Bir döngü sırasında bir hastalık durumundan diğerine geçiş olasılıkları genellikle klinik çalışmalardan, epidemiyolojik verilerden veya sistematik incelemelerden hesaplanmaktadır. Bir Markov sürecinin sona ermesi için hastanın kurtulamadığı soğurma durumu denilen en az bir hastalık durumu olmalıdır. Birçok Markov modeli örneğinde bu durum genellikle ölümdür. Hastalar yeterli sayıda döngüden sonra ölüm durumu geçmektedir. Tüm hastalar ölüm durumu tarafından soğuruluncaya kadar süreç devam etmekte ve hepsinin ölüm durumuna geçmesiyle süreç sona ermektedir. Bu bakımdan Markov sürecinin uzunluğu ve Markov döngüsünün sayısı mutlaka hastalığın ilerlemesi ve doğasına göre seçilmelidir (Briggs vd., 2007, s. 400; Kobelt, 2002, s. 55; Phillips, 2005, s. 112).

Klinik karar aşamasında Markov modellemesi, sağlık müdahalelerinin hem maliyetleri hem de sağlık sonuçlarını aynı anda ele alabilmesi özelliğiyle diğer ekonomik uygulamalardan ayrılmaktadır (Briggs ve Sculpher, 1998, s. 397). Ayrıca zaman içinde meydana gelen kronik ve karmaşık hastalık süreçlerini tanımlamada durum geçiş modelleri arasında Markov modeli en iyisidir (Rushby ve Cairns, 2005, s. 52). Örneğin, kanser olan bir kişinin bir yıl içinde iyileşme ve tekrar hastalığın nüksetmesi, bir süre hastalık halinde kalma veya ölme ihtimali vardır. Bu kişinin her ay/yıl içinde hayatta kalma, iyileşme veya ölme olasılığı değişmektedir. Markov modeli bu gibi durumlarda farklı alternatif sağlık programları uygulandığında kişinin yaşam kalitesinde meydana gelebilecek değişiklikleri ortaya koymakta ve hastalığın zaman içindeki maliyetinin analiz edilmesine olanak tanımaktadır (Morris vd., 2012, s. 311; Muennig ve Bounthavong, 2016, s. 110). Ayrıca yapılandırılan bir Markov

modeli, karar ağacı boyutunu küçülterek alternatif müdahalelerin daha net şekilde görülmesini sağlamaktadır. Böylece yapılabilecek hata oranının azalmasına ve modelde belirtilen fikirlerin sunumunun kolaylaşmasına olanak tanımaktadır (Rushby ve Cairns, 2005, s. 52).

Oluşturulan Markov modelini değerlendirebilmek için Kohort ya da Monte Carlo simülasyonu gibi yöntemler kullanılmaktadır (Beck ve Pauker, 1983, s. 425; Petitti, 2000, s. 155; Sato ve Zouain, 2014, s. 379; Sonnenberg ve Beck, 1993, s. 331; Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 59). Kohort simülasyonu Markov modelini çözmeye yönelik geliştirilmiş nispeten basit bir uygulamadır (Briggs ve Sculpher, 1998, s. 405). Bu yöntem, kohort olarak adlandırılan varsayımsal bir hasta grubunun başlangıç durumundan (0) başlayarak geçiş olasılıklarına göre farklı durumlara hareket etmesi şeklindedir. Modeldeki her döngüde uygun geçiş olasılıkları uygulanır ve hastalara dağılımı yapılır. Birkaç döngünün ardından tüm geçişler sona erdiğinde her durumda kaç hastanın bulunduğu hakkında profil belirlenerek durumlardaki hastaların yüzdesi hesaplanır (Briggs ve Sculpher, 1998, s. 405; Rushby ve Cairns, 2005, s. 61–62; Sato ve Zouain, 2014, s. 378). Bu simülasyonda bulunan tüm döngünün geçiş olasılıklarının toplamının bire eşit olması gerekmektedir (Sato ve Zouain, 2014, s. 378; Tatar ve Wertheimer, 2010, s. 59). Tablo 10’da 10.000 hastadan oluşan varsayımsal bir Markov kohort modeli bulunmaktadır.

Tablo 10. Örnek Markov Kohort Simülasyonu

Döngü	Sağlıklı	Hasta	Ölü	Döngü Toplamı	Kümülatif Fayda
Başlangıç (0)	10.000	0	0	-	-
1	6.000	2.000	2.000	7.400	7.400
2	3.600	2.400	4.000	5.280	12.680
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
23	0	1	9.999	7	23.752
24	0	0	10.000	<1	23.752
Toplam	15.000	12.500		23.752	23.752

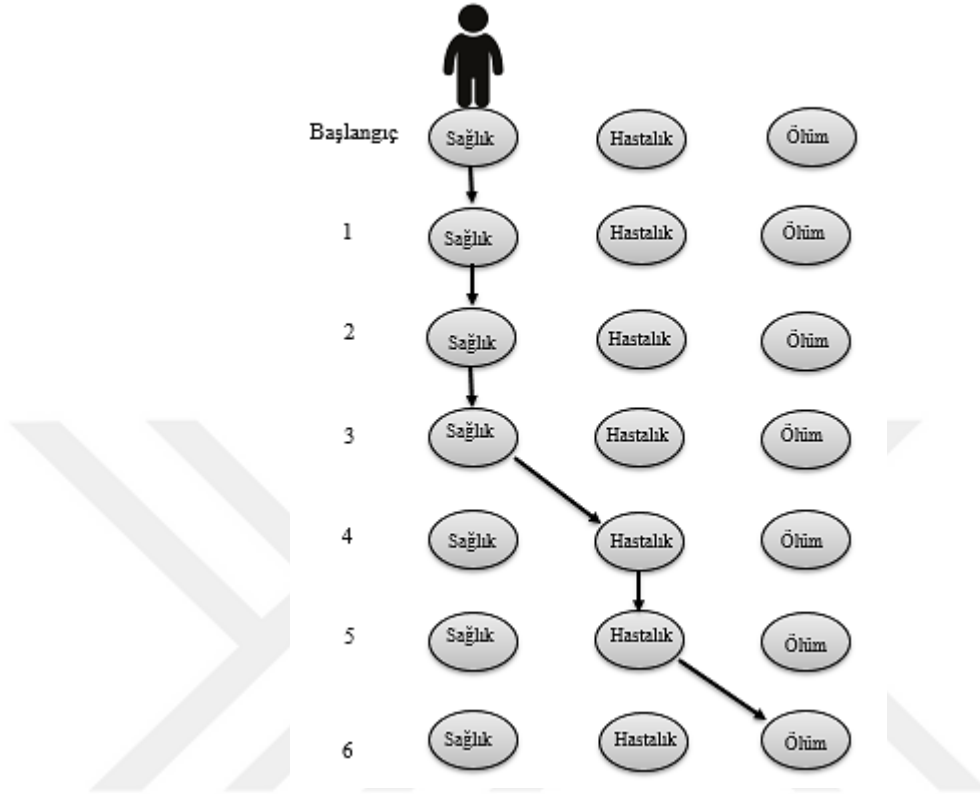
Kaynak: Sonnenberg and Beck, 1993: 328

Örnek kohort modelinde (Tablo 10), ilk satır başlangıç dağılımını temsil etmektedir. İkinci satır ise ilk döngünün sonundaki dağılımı belirtmektedir. Sağlıklı durumundaki 10.000 kişinin varsayımsal bir kohortuyla başlayan model, geçiş olasılıklarıyla eş değer olarak 2.000 kişinin (başlangıç kohortunun %20'si) hasta sağlık durumuna ve diğer 2.000 hastanın ölüm durumuna geçtiğini ve nihayetinde 6.000 (%60) kişinin sağlıklı durumda kaldığını göstermektedir. Bu işlem tüm döngülerde tekrarlanmaktadır. Tabloda beşinci sütun her durumdaki kohort kişi sayısının toplamının, o durumdaki kümülatif fayda ile çarpılması sonucunda meydana gelen döngü toplamını göstermektedir. Örneğin, hasta durumunun kümülatif faydası 0.7 olduğunda, 1. Döngüde $(6000 \times 0.7) + (2000 \times 0.7) = 7.400$ döngü toplamıdır. Bu süreç son hasta ölüm durumuna gelene kadar devam etmektedir (Sonnenberg and Beck, 1993: 328)

Markov modellerinin değerlendirilmesi için kullanılan bir diğer yöntem ise Monte Carlo Simülasyonudur. Markov modeli sürecinde analiz edilen alternatif durumlar arasında geçiş modelinde karmaşık bağımlılık varsa, yaşam beklentisini hesaplamak için yoğun bilgisayar yazılım programlarından olan Monte Carlo simülasyonu tekniğine ihtiyaç duyulmaktadır (Plevritis, 2005, s. 587). Monte Carlo simülasyonu, birçok muhtemel değere sahip durum veya sonuçları simüle etmek amacıyla rastgele sayılar üreten bilgisayar algoritmasının kullanıldığı bir analiz tekniğidir (HIQA, 2020, s. 94). Bu yöntemde modelle tüm hasta kohortunun analiz edilmesinin yerine çok sayıda hasta bireysel olarak izlenmekte ve geçiş olasılıkları kaydedilmektedir (Briggs ve Sculpher, 1998, s. 407; Sato ve Zouain, 2014, s. 379; Sloan, 1995, s. 201).

Yöntem, bir hasta kohortundaki birçok bireysel hastanın belirli sağlık özellikleri veya sağlık çıktıları için bir değer atfetmeye veya modelleme yapmaya imkan tanımaktadır (HIQA, 2020, s. 94). Monte Carlo simülasyonunda bireysel hastalar eş geçiş olasılıklarına sahip olmasına rağmen herhangi bir döngü aşamasında hareket edebilir veya etmeyebilir. Bu bakımdan hastaların izledikleri yol rastgele değişkenlik göstermesi nedeniyle birbirlerinden farklıdır. Hastanın model süresince takip edilmesi, hastanın izlediği yola göre klinik sonuç ve genel maliyetlerin profilinin çıkarılmasını sağlamaktadır (Briggs ve Sculpher, 1998, s. 470; Sato ve Zouain, 2014,

s. 379). Şekil 10’da Monte Carlo simülasyonu ile Markov sürecini dolaşan bir hastanın geçiş yolları gösterilmektedir.



Şekil 9. Monte Carlo Simülasyonu

Kaynak: Sonnenberg ve Beck, 1993: 332

Şekil 10 incelediğinde, Markov döngüsünde yer alan hastanın “sağlıklı” durumda başladığı görülmektedir. Her döngünün sonunda hastanın geçiş olasılıklarına göre bulunduğu durum değişmektedir. Bu simülasyonda hasta üç döngüde “sağlıklı” durumunda iken, dördüncü döngüde hasta durumuna geçmekte ve altıncı döngüde ölüm durumuna geçerek simülasyon sonlanmaktadır (Sonnenberg ve Beck, 1993, s. 332). Monte Carlo simülasyonunda hastanın yutan durum olan ölüm durumuna geçmesi ile simülasyon sonlandığında, mevcut döngü sayısı yaşam süresinin uzunluğunu temsil etmektedir (Beck ve Pauker, 1983, s. 425-426). Bu simülasyonda da kohort simülasyonundaki gibi “ölüm” durumunun olmadığı her bir durumda geçirilen döngü için hastaya bir değer atfedilir ve her durumda yaşam kalitesi değeri belirlenmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993, s. 332).

Markov modelleri çoğunlukla sağlık durumları boyunca aynı zamanda ilerleyen tek bir kohort grubu olarak analiz edilmektedir. Bu durum sağlık durumuyla entegre olan bir bireyi diğerinden ayırt etmeye izin vermemektedir. Manto Carlo simülasyonunun diğer modellerden ayırt edici özelliği, her seferinde yalnızca bir kişiyi simüle etmesi ve her simüle edilmiş bireyin geçmişinin izlenmesine fırsat vererek nihayetinde sağlık durumları sayısının azaltılmasına imkan sağlamasıdır (Kuntz vd., 2013, s. 9). Kohort analizleri, belirli durumdaki hastaların geçmişleri ve bir sonraki geçecekleri durumlar hakkında karar vermek için Markov varsayımına ihtiyaç duymakta iken, Monte Carlo simülasyonunda sonuçlara ilişkin her türlü varsayım simüle edebilmektedir. Monte Carlo simülasyonunda özellikle farklı klinik geçmişe sahip hastaların prognozları hakkında bilgi birikimi yapılabilir, bazı yaştaki veya bazı hastalıktaki hastaların diğer hastalara göre daha dayanıklı olması sebebiyle bu iki hasta grubu arasında heterojen popülasyon sağlanabilir, hastalık ilerleyişlerinin (bir durumdan diğer duruma geçiş) sabit olmadığının varsayımıyla analiz yapılabilir, gelecekte alınabilecek tüm kararlar için önceden strateji belirlenerek uzun vadeli tıbbi karar yönetimi sağlanabilir (Sloan, 1995, s. 201–203). Bu bakımdan hastalığın nasıl ilerleyeceği ve nasıl sonuçlanacağı konusunda esnek bir yapıya sahiptir. Dezavantajları ise, doğru analiz yapabilmek için bazen milyonlarca hastanın simüle edilmesi gerekebilmektedir. Bu durum uzun süre bilgisayarda analiz yapılmasına sebep olabilir. Ayrıca Markov kohort simülasyonuna göre bu simülasyon yönteminin hata ayıklaması daha zordur (Kuntz vd., 2013, s. 9).

4.5. Maliyetlerin Sonuçlarla İlişkilendirilmesi

Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirmenin bu aşamasında maliyet ve sonuçların birbiriyle ilişkilendirilerek ilave maliyet etkililik oranının (İMEO) hesaplanması işlemi gerçekleştirilmektedir.

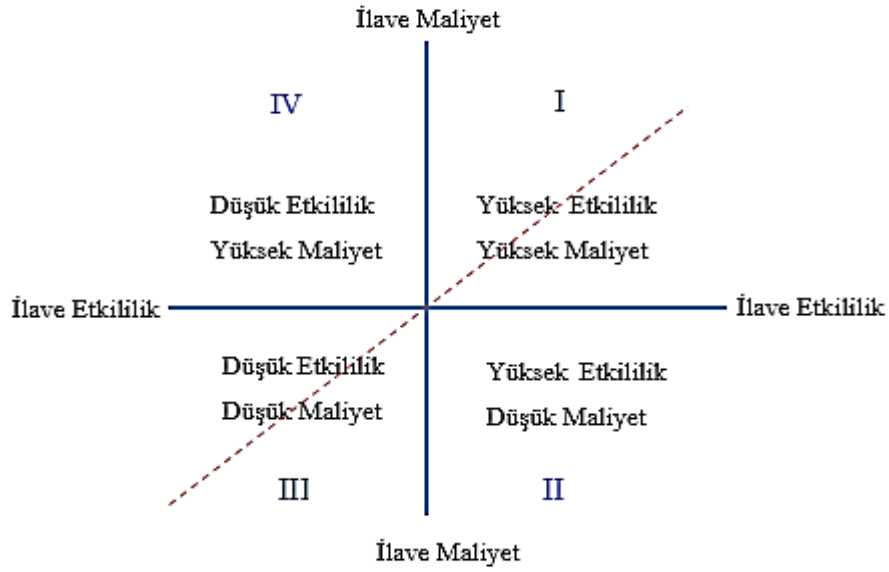
İMEO, ekonomik değerlendirme ve sağlık politikası oluşturmaya yönelik çalışmalarda farklı tedavilerin maliyetlerini ve sağlık etkilerini karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır (Wang ve Zhao, 2008, s. 505). Bu oran birden fazla tedavi seçeneğinin karşılaştırılması ve yeni teknolojilerin kullanılıp kullanılmamasına karar verme durumunda sağlık hizmeti kaynaklarının tahsisinde oldukça önemli bir analitik araçtır (Edney vd., 2018, s. 240; Gafni ve Birch, 2006, s. 2092).

İMEO, iki tedavi arasındaki maliyet farkının, tedavilerin sağladığı sağlık yararları arasındaki farka bölünmesi şeklinde hesaplanmaktadır. Bir tedavi programı daha etkili ve daha düşük maliyetli ise uygun alternatif program olarak değerlendirilmektedir (Kobelt, 2002, s. 56). İMEO, aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır;

$$\text{İMEO} = \frac{\text{Alternatif Maliyet (1)} - \text{Alternatif Maliyet (2)}}{\text{Alternatif Sonuç (1)} - \text{Alternatif Sonuç (2)}}$$

Formülde de görüldüğü üzere iki farklı müdahalenin maliyetlerinin farkının, etkililiklerin farkına bölünmesiyle İMEO değeri elde edilmektedir. Bu formül ile her ilave bir birim sonuç elde etmenin ne kadar ekstra maliyete sebep olduğu belirlenmektedir. Bu sayede İMEO, farklı program veya müdahalelerin etkililiğini karşılaştırılma imkanı sunmaktadır (Wang ve Zhao, 2008, s. 505). Sonuçlar, önlenen vaka sayısı başına maliyet, kazanılan yaşam yılı başına maliyet, tedavi edilen hasta başına maliyet veya QALY olabilmektedir. Bir alternatifin diğerine göre daha az maliyetli ve daha etkili ya da daha maliyetli ve daha az etkili olduğu durumda İMEO sıfırdan küçük bir değer almaktadır (HIQA, 2020, s. 70). Tek başına İMEO değeri bir müdahaleyi kabul etmek veya reddetmek için yeterli olmayabilir. Bu durumlarda İMEO’nun yorumlanabilmesi için “Maliyet Etkililik Düzlemi” üzerinde konumlandırılarak eşik değer analizi de yapılması gerekmektedir (Çalışkan, 2009, s. 327; Hoch vd., 2002, s. 417; Wertheimer ve Tatar, 2010, s. 53).

Maliyet etkililik düzlemi, iki ana parametre olan maliyet ve sonuçları ilişkilendiren varsayımsal bir araçtır (Kobelt, 2002, s. 70). Düzlemin dikey olarak ilave maliyet ve yatay olarak ilave etkililik şeklinde bölünmesiyle maliyet etkililik analizinde farklı karar vermeyi gerektiren dört sonuç elde edilmektedir (Arnold, 2010, s. 96–97) (Şekil 7).



Şekil 10. Maliyet Etkililik Düzlemi

Kaynak: (Sander, 2011, s. 112)

Yeni alternatif program, daha az maliyetli ve etkililiğinin yüksek olduğu durumda II. bölgede yer alır ve hâkim olarak kabul edilmektedir. Bu durum alternatif program seçiminde istenilen durumdur. Alternatif program düşük etkililiğe ve yüksek maliyete sahipse IV. bölgede yer almakta ve genellikle reddedilmektedir. Yeni alternatif programın maliyetinin ve etkililiğinin düşük olduğu III. bölgede veya maliyet ve etkililiğin yüksek olduğu I. bölgede ise değerlendirme yapmak zordur (Arnold, 2010, s. 96–97; Phillips, 2005, s. 104–105; Sander, 2011, s. 111–112). İMEO değerinin I. ve III. bölgede olduğu durumda alternatif programın uygunluğu için eşik değer esas alınmaktadır (Kobelt, 2002, s. 71). Eşik değer, bir toplumun ilave etkililik birimi başına ödemeye istekli olduğu maksimum değeri (maximum willingness to pay-WTP) ya da maksimum kabul edilebilir İMEO'yu göstermektedir (Gafni & Birch, 2006, s. 2092; Hoch vd., 2002, s. 417; Sander, 2011, s. 112). Eşik değer analizinde kazanılan QALY başına ödeme istekliliğinin (WTP) eşik değer olarak kullanılması yaygın bir uygulamadır (Hoch vd., 2002, s. 417) (Şekil 7).

Literatür incelendiğinde bir alternatifin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesinde birçok farklı eşik değer yaklaşımı olduğu görülmektedir. Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) tarafından belirlenen eşik değer, müdahalelerin İMEO'su

kazanılan QALY başına 20.000 £ ile 30.000 £ arasında ise değerlendirilebilir ve bunun dışındaki durumda alternatif müdahalelerin onaylanması olası değildir (NICE, 2018). Amerikan literatürü ise eşik değeri 50.000 \$/QALY değerinin altında olması durumunda geçerli kabul etmektedir (Weinstein, 2008, s. 343). Genel olarak kabul gören eşik değer belirleme yöntemi, DSÖ'nün belirlediği yaklaşımdır. Bu yaklaşıma göre alternatif müdahalelerin İMEO değeri, kişi başına düşen GSYİH'nın 1 ile 3 katı arasında bir değere karşılık geliyorsa maliyet etkili olarak kabul edilmektedir (WHO, 2003) .

Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirmede İMEO'nun hesaplanması ve eşik değere göre yorumlanmasının ardından duyarlılık analizi yapılarak sonuçların uygun şekilde raporlanması gerekmektedir. Ayrıca ekonomik değerlendirme çalışmalarında ek olarak müdahalenin bütçeye etkisini tespit etmek için bütçe etki analizleri de yapılmaktadır. Sonraki başlıklar altında bu aşamalardan bahsedilmiştir.

4.6. Duyarlılık Analizi

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde çoğunlukla birtakım belirsizliklerle karşılaşmaktadır. Bu belirsizlikler; maliyetlere ilişkin veri eksikliği, faydalarla ilgili uzun vadeli güvenilirliği yüksek verinin bulunamaması, analiz yöntemlerindeki farklılıklar, değerlendirme sonuçlarının tahmini ve hedeflenen nüfus için genellenebilirliğidir (Adalsteinsson ve Toumi, 2013, s. 1; Buxton vd., 1997, s. 218; Rushby ve Cairns, 2005, s. 161; Van der Wijk vd., 1998, s. 551). Duyarlılık analizleri bu belirsizliklerin sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini ve giderilmesini amaçlayan bir araçtır (Adalsteinsson ve Toumi, 2013, s. 1; Iragorri ve Spackman, 2018, s. 17). Ayrıca temel değişken değerlerinin veya ekonomik değerlendirme varsayımlarının değiştirilmesi halinde oluşan sonucun büyük ölçüde değişmemesini sağlamak ve belirsizliğe hangi değişkenlerin en fazla katkı sağladığını belirlemede yardımcı olmaktadır (Centre for Epidemiology and Evidence, 2017, s. 21).

Önemli belirsizliklere sebep olan bazı parametrelerde yapılan sistematik değişikliklerin (bir tedavinin etkililiği artarsa veya azalırsa, kullanılan bir kaynağın maliyeti iki katına çıkarsa, daha yüksek indirgeme oranı kullanılırsa, dolaylı maliyetler

analize dahil edilirse gibi) çalışma sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğinin tespitinde de duyarlılık analizi uygulanmaktadır (Goodman, 2004, s. 59; Kobelt, 2002, s. 69). Bu kapsamda analistler, bir tedavi programında meydana gelebilecek belirsizliği değerlendirmek için bir veya birden fazla girdi değişkeninin aynı anda değiştirildiği duyarlılık analizleri yapmaktadır. Duyarlılık analizleri sayesinde ekonomik değerlendirme analizinden elde edilen sonuçların güvenilirliği ve değişmezliği belirlenebilmektedir (Quock, 2008, s. 3). Belirsizliklerle başa çıkmak için tek yönlü duyarlılık analizi (one-way sensitivity analysis), çok yönlü duyarlılık analizi (multiway sensitivity analysis), olasılıklı duyarlılık analizi (probabilistic sensitivity analysis) gibi analiz türleri kullanılmaktadır (Kobelt, 2002, s. 69; Miller, 2009, s. 315–318; Quock, 2008, s. 3).

Deterministik duyarlılık analizi, bir (tek yönlü) veya iki-ikiden fazla (çok yönlü) değişkenin aynı anda değiştirilmesi ile çalışma sonuçlarının çeşitli senaryolara göre belirlenmesine göre ikiye ayrılmaktadır (Adalsteinsson ve Toumi, 2013, s. 1). Tek yönlü duyarlılık analizi, yalnızca bir parametrenin değiştirilmesi durumunda sonuçlar üzerindeki etkinin incelenmesidir. Örneğin, indirgeme oranının %5'ten %10'a çıkarılmasıyla müdahalenin maliyet etkinliği devam eder mi? Sorusuna cevap vermektedir. Tek yönlü duyarlılık analizinde sınanacak diğer parametreler; müdahaleye ilişkin bazı maliyetlerdeki değişim, analiz yapılan zaman diliminin kısa veya uzun vadede etkili olup olmayacağı, müdahalenin etkililiğine atfedilen belirsizlikler vb. olabilmektedir (Centre for Epidemiology and Evidence, 2017, s. 21; Cheng vd., 2018, s. 5). İki yada daha fazla parametrenin değiştirildiği çok yönlü duyarlılık analizinde ise alternatif model değerleri yeniden değerlendirilmektedir (Miller, 2009, s. 32; Quock, 2008, s. 3). Bu analiz türü, bir programın değerlendirilmesinin birden fazla parametrenin belirsiz olabileceği üzerine kurulmaktadır (Rushby ve Cairns, 2005, s. 166).

Monte Carlo analizi olarak da bilinen olasılıklı duyarlılık analizi (Probabilistic Sensitivity Analysis-PSA), bütün önemli ve belirsiz değişkenlerin olasılık dağılımlarının tespit edildiği ve çoklu simülasyonların yapıldığı en kapsamlı duyarlılık analizi türüdür (Arnold, 2010, s. 164). PSA, basit duyarlılık analizleri olan tek ve çok yönlü duyarlılık analizlerinin tamamlayıcısı olarak görülmekte ve birtakım avantajları

içermektedir. Bu avantajlardan ilki, müdahalenin sağlık faydasından yararlanmak için çeşitli ödeme istekliliklerinin mevcut kararı ne yönde etkileyebileceğini göstermesidir. Bir diğer avantajı ise eş zamanlı olarak bir veya birkaç değişken yerine tüm parametrelerin belirsizliğinin dikkate alınmasına imkan sağlamasıdır (Rushby ve Cairns, 2005, s. 172). PSA’da özel bir analiz yöntemi olarak mükemmel (ya da tam) bilginin beklenen değeri (Expected Value of Perfect Information-EVPI) yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. EVPI; mevcut bilginin beklenen değerinin, mükemmel bilgiye sahip olmanın beklenen değerinden çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır. EVPI, fazladan bir sağlık birimi için ödeme yapılmasının değerli olup olmadığı bilgisini sağlamakta ve araştırmadan daha fazla yararlanması muhtemel kişi sayısını da hesaba katmaktadır. Bu kapsamda daha fazla bilgi edinmenin maliyeti, EVPI değerinden fazlaysa, daha fazla araştırma yapmak ekonomik açıdan gerekli görülmemektedir (Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 181).

4.7. Sonuçların Raporlanması

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında son aşama çalışma sonuçlarının raporlanmasıdır. Bu kapsamda sonuçlara ait raporda, analiz edilen müdahalelerin maliyetleri, etkililiği, değerlendirme için kullanılan kaynaklar ve yöntemler ayrıntılı şekilde sunulması gerekmektedir (Edejer vd., 2003, s. 91). Ekonomik değerlendirme çalışma bulgularının raporlanmasında birtakım hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu hususlar aşağıda sıralamıştır (Ross vd., 1973, s. 22).

- Şeffaf, ayrıntılı ve yeterli miktarda bilgi olmalı,
- Teknik bilgi içermeyen sade dille yazılmış özeti olmalı,
- Model varsayımları ayrıntılı şekilde yer almalı,
- Sonuçlar tablo, grafik veya görsel öğelerle birlikte sunulmalı,
- Veri kaynakları ve kalitesi belirtilmeli,
- Çalışmanın finansmanı belirtilmeli ve tüm çıkar çatışmaları açıklanmalı,
- İyi yapılandırılmış bir raporlama kılavuzu kullanılmalıdır.

Ülkelerde ekonomik değerlendirme sonuçlarının raporlanmasına ilişkin farklılıklar bulunmaktadır. Farklılıkların azaltılması ve ekonomik değerlendirme çalışmalarının yorumlanmasını kolaylaştırmak için bazı kontrol listeleri

yayınlanmıştır. Bunlardan, Konsolide Sağlık Ekonomisi Değerlendirme Raporlama Standartları (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards-CHEERS) yaygın olarak kullanılan kontrol listelerinden biridir (Husereau vd., 2013). CHEERS kontrol listesi, 2023 yılında Avşar ve diğerleri tarafından yayınlanan çalışmada Türkçe'ye uyarlanmış olup 'Konsolide Sağlık Ekonomisi Değerlendirme Raporlama Standartları Türkçe Rehberi' hazırlanmıştır. Bu rehber Türkiye'deki ekonomik değerlendirme çalışmalarının raporlandırılmasında önemli bir yere sahiptir ve yapılacak ekonomik değerlendirme araştırmalarının bu rehber doğrultusunda yapılması önerilmektedir.

Sağlık hizmetlerinin ekonomik değerlendirmesi ile ilgili literatürde, sağlık müdahalelerinin bütçe üzerindeki etkisinin tahmin edilmesi için bütçe etkisi analizlerinin maliyet etkililik çalışmalarında önemli bir tamamlayıcı olduğu belirtilmektedir (Sullivan vd., 2014, s. 6). Bununla birlikte bütçe etki analizlerinin maliyet etkililik analizleri ile birlikte uygulanması nedeniyle maliyet etkililik analizlerinin son aşaması olduğuna dair literatürde kavram karışıklığı olduğu görülmektedir. Bu nedenle bir sonraki başlıkta bütçe etki analizinin tanımı, maliyet etkililik analiziyle benzerlikleri ve farklılıklarına dair ayrıntılı bilgiye yer verilmiştir.

5. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ

Ekonomik değerlendirme yöntemleri sağlık kaynaklarının etkili bir şekilde tahsis edilmesine olanak sağlamaktadır. Fakat ekonomik değerlendirme yeni müdahalenin sağlık hizmeti bütçesinde meydana getireceği etkiyi öngörme konusunda sınırlı kalmaktadır (Trueman vd., 2001, s. 609). Bu noktada teknolojilerin ekonomik değerlendirmesine ek olarak karar vericiler için finansal planlama yapma ve satın alınabilirlik konularında bilgi sağlayan bütçe etki analizi değerlendirilmesine daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bakımdan bütçe etki analizini ekonomik değerlendirme çalışmalarının ikamesi değil tamamlayıcısı olarak görmek doğru olacaktır (Neumann, 2007, s. 324).

Ekonomik değerlendirme analizleri yeni müdahalenin kabul edilebilirliğini, diğer bir değişle müdahaleye ayrılan paranın karşılığını verip verip vermediğini belirlerken, bütçe etki analizi yeni müdahaleyi uygulamak için yeterli bütçenin olup

olmadığını belirlemeye yardımcı olmaktadır (Irina vd., 2015, s. 44). Bütçe etki analizlerinin amacı, mevcut müdahaleye karşın yeni bir teknolojik müdahalenin (farmasötik ilaç veya tıbbi cihaz vb.) bir zaman diliminde benimsenmesinin bütçeye net mali etkisini veya karşılanabilirliğini analiz ederek mali sonuçların en doğru tahminini yapmaktır (Arnold, 2010, s. 113; HIQA, 2020, s. 56–57; Mauskopf vd., 2007, s. 337). Ayrıca bütçesini planlamak, tahmin etmek veya yeni sağlık müdahalesinin sağlık sigortası programını oluşturan primler üzerindeki etkisini belirlemek için de kullanılmaktadır (Mauskopf vd., 2007, s. 337). Bu gibi özelliklerinden dolayı 1990’lı yıllardan beri birçok farklı ülkede bir müdahalenin bütçeye olan etkisini tespit etmede ekonomik değerlendirme çalışmalarına ek olarak uygulanmaktadır (Mauskopf vd., 2007, s. 337; Sullivan vd., 2014, s. 6).

Bütçe etki analizi, maliyet etkililik analiziyle benzer birtakım aşamalardan geçerek uygulanmaktadır. Bu aşamalar: hedef popülasyon seçimi, karşılaştırılacak müdahale seçimi, perspektif belirleme, maliyetlerin hesaplanması, modelleme, duyarlılık analizi, zaman ufku seçimi ve indirgemedir (Irina vd., 2015, s. 44). Buradan da anlaşıldığı üzere ekonomik değerlendirme çalışmaları içinde bütçe etki analizleri ve maliyet etkililik analizleri birbiriyle ilişkili olmakla birlikte model tasarımındaki farklı yapısal durumlar ve farklı ek değişken tahminlerini gerektirmeleri bakımından birbirlerinden ayrılmaktadır.

Bütçe etki analizleri ve ekonomik değerlendirme yöntemleri genellikle farklı bakış açılarını, farklı maliyet kaynaklarını ve farklı zaman dilimini esas almaktadır (Sullivan vd., 2014, s. 13). Maliyet etkililik analizleri, maliyetleri ve sağlık sonuçlarını hasta ya da toplum bakış açısıyla değerlendirirken; bütçe etki analizi, yeni müdahalenin sonuçlarını ödeyici kurum perspektifiyle analiz etmektedir. İki yöntemin birbirinin tamamlayıcısı olarak görülmesinden ötürü maliyet etkililik analizlerinde iki yöntemin birlikte kullanılması ve böylece hem hasta-toplum hem de ödeyici kurum perspektifiyle bir bütün olarak değerlendirme yapılması önerilmektedir (Sönmez ve Top, 2018, s. 58). Benzer şekilde zaman ufkunun seçimi konusunda da birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Maliyet etkililik analizinde zaman ufku maliyetlerin ve sonuçların hesaplanabileceği kadar uzunlukta (ömür boyu, 10 yıl, 5 yıl vb.) olması gerekirken; bütçe etki analizinde genel olarak 3 ile 5 yıllık bir zaman diliminin seçilmesi

önerilmektedir (Arnold, 2010, s. 114; Garattini ve Van De Vooren, 2011, s. 500). Maliyetler bakımından farklılıklara bakıldığında, maliyet etkililik analizinin hastaların doğrudan ve dolaylı maliyetleri içerirken; bütçe etki analizinde sadece sağlık bakım hizmetlerine dair maliyetlerin değerlendirildiği görülmektedir (Garattini ve Van De Vooren, 2011, s. 500).



3. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde araştırmanın amacı, araştırma sorusu, yöntemi, maliyet etkililik modeli, kısıtlılıkları ve etik boyutu ile ilgili detaylı bilgilere yer verilmektedir.

1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE ÖNEMİ

PH; hastaları, aileleri, sağlık sistemini ve toplumu etkileyen sosyo-ekonomik yükü yüksek bir hastalıktır. Ekonomik olarak gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede artan yaşam yılı beklentisi doğrultusunda popülasyon yaşlandıkça Parkinson hastalığının görülme sıklığı artmaktadır. Yaşlanan nüfusu etkisi altına alan PH'nin önlenmesi, teşhis ve tedavi edilmesi ve de yönetilmesi için kullanılan kaynakların maliyeti dikkate alındığında ülke ve toplumlar giderek daha fazla ekonomik yük altına girmektedir. Ayrıca PH'nin yürüyüşü ve duruşu ciddi şekilde etkileyen ve tamamen tedavi edilemeyen ilerleyici bir hastalık olması, hastaların yaşam kalitesini hızla düşürmekte ve hastalarda sosyo-psikolojik yönden derin izler bırakmaktadır. Önemli bir sorun haline gelen PH'nin tedavisinde motor semptomları hafifletmek amacıyla ilaç tedavisi (farmakoterapi), cerrahi ve fiziksel aktivite içeren yöntemler uygulanmaktadır. Birden fazla tedavi seçeneğine sahip PH'de alternatif tedavi yöntemleri arasında en etkili seçimi yapmak hasta, hekim ve sağlık sistemi açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte artan bütçe kısıtlamaları tıbbi karar verme aşamasında sadece klinik etkililiği değil aynı zamanda maliyet etkililiği de dikkate almayı gerekli kılmaktadır. Bu noktada PH tedavileri arasında uzun vadeli maliyet etkililik çalışmalarının yapılması; PH'den müzdarip hastalar, karar verici niteliğindeki sağlık hizmeti sunucuları ve sağlık hizmeti kaynaklarını öncelik belirleyerek doğru alanlara tahsisini sağlayan yetkililer için oldukça önemlidir.

PH tedavi yöntemlerinden farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavilerinden hangisinin klinik anlamda daha etkili ve maliyet açısından daha az maliyetli olduğunu geri ödeme kurumu perspektifinden analiz etmek araştırmanın ana amacını oluşturmaktadır. Yapılacak bütçe etki analizi ile PH tedavisindeki

harcamaların toplam sağlık harcamaları içindeki payını tespit etmek araştırmanın alt amaçlarından biridir. Bu çalışmadan edinilen bulgular ışığında sağlık sistemlerinde etkin kaynak dağılımı ve önceliklerin belirlenmesi hususunda sağlık hizmetini finanse eden ödeyici kurumlara kayda değer önerilerde bulunulacaktır. Ayrıca sonuçların sağlık hizmeti sunucularına tedavi kararı verme aşamasında rehber niteliği oluşturması hedeflenmektedir.

2. ARAŞTIRMA SORUSU

“Türkiye’de Parkinson Hastalığı tedavi yöntemlerinden Derin Beyin Stimülasyonu ile birlikte farmakoterapi tedavisinin QALY başına maliyeti yalnızca farmakoterapi tedavi yöntemi ile kıyaslandığında maliyet etkili midir?” sorusu bu araştırmanın problem cümlesini oluşturmaktadır.

3. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Bu çalışmada yöntem olarak ekonomik değerlendirme çalışmalarındaki kriterler dikkate alınmıştır. Ekonomik değerlendirme araştırmalarında Konsolide Sağlık Ekonomisi Değerlendirme Raporlama Standartları (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) yaygın olarak kullanılan kontrol listelerinden biridir (Husereau vd., 2013). Bu nedenle araştırma yöntemi CHEERS kontrol listesine göre hazırlanmıştır. Araştırma 2022 yılı Konsolide Sağlık Ekonomisi Değerlendirme Raporlama Standartları Türkçe Rehberi’ne uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, ilgili aşamalar alt başlıklarda ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Saygın Avşar vd., 2023).

3.1. Alternatif Tedavi ve Ekonomik Değerlendirme Yönteminin Belirlenmesi

Araştırmada PH’nin alternatif tedavi seçeneği olarak farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavi seçeneği belirlenmiştir. Bu tedavi seçeneklerinin ekonomik değerlendirilmesinin yapılması için maliyet etkililik analizi (cost-effectiveness analysis) kullanılmıştır.

3.2. Araştırma Evreninin ve Örneklemnin Belirlenmesi

Araştırma kapsamında maliyet verilerini ve klinik etkililik verilerini tespit etmek için ilk olarak Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'ne başvuruldu. Bu hastanede tedavi seçeneklerinden DBS için Beyin ve Sinir Cerrahisi bölümünden araştırma yapabilmek için izin alınmışken, farmakoterapi için Nöroloji bölümünden pandemide olunması gerekçesiyle izin alınamadı. Bu sebeple İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'ne başvurularak Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi'nden hastaların maliyetlerini tespit etmeye yönelik izin alındı. Fakat izin süreçlerinin çok uzun sürmesinden dolayı klinik etkililiği tespit etmeye yönelik yaşam kalitesi anketi uygulaması için süre yetersiz kaldı. Bu sebepten dolayı klinik etkililik verileri sistematik derleme çalışması yapılarak literatürden alınmıştır (Giral ve Yiğit, 2024).

Araştırmanın maliyet boyutunda araştırmanın evrenini 1 Ocak 2019 ile 30 Haziran 2023 yılları arasında ICD-10 G20 tanı kodu ile tedavi alan PH'li hastalar ile Parkinson tedavisi sonrası DBS tedavisini alan hastalar oluşturmaktadır. Hastanelerin klinik kayıtlarından 01.01.2019-30.06.2023 tarihleri arasında komorbiditesi olmayan 128 kişinin PH'ye yönelik tedavi edildiği bilgisine ulaşılmıştır. Bu yıllar arasında sadece 40 hastanın devamlı olarak tedavi edildiği ve takibinin yapıldığı tespit edilmiştir. Takipli hastalardan 31 hastanın ilaç tedavisine devam ettiği, 9'unun ise DBS tedavisi gördüğü belirlenmiştir. Bu kapsamda takipli hastaların tamamı herhangi bir yaş sınırı ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmada örneklem çekilmemiş olup, evrenin tamamına ulaşılmıştır ve araştırma 31 farmakoterapi hastası ile 9 DBS hastasına ait verilerle gerçekleştirilmiştir. Tablo 11'de Araştırma için seçilen örneklemnin dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine yer verilmiştir. Bu kapsamda katılımcılar (P: population), müdahale (I: interventions), karşılaştırma grupları (C: comparators), sonuçlar (O: outcomes) ve araştırma desenine (S: study designs) dayanan PICOS modeline göre tablo oluşturulmuş ve buna göre seçim yapılmıştır.

Tablo 11. Örneklem Seçiminde Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri (PICOS Kriterlerine Göre)

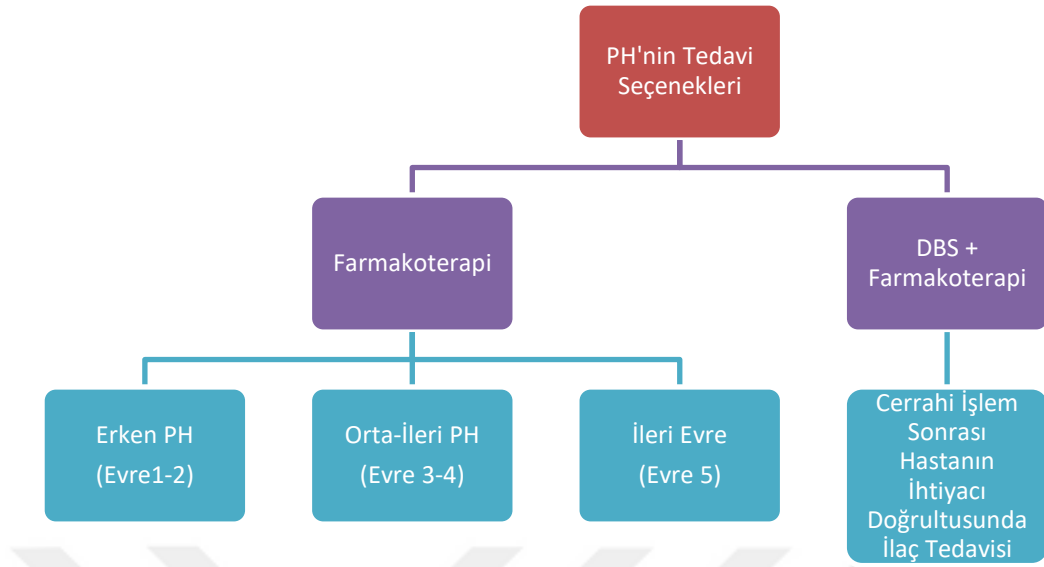
Kriterler	Dahil Etme Kriterleri	Hariç Tutma Kriterleri
Katılımcılar	Takipli ilaç tedavisi alan Parkinson hastaları ve Çift taraflı şarj edilebilir nörostimülatör takılan DBS hastaları	PH ile ilişkisi olmayan diğer hastalıklar, takipli olmayan hastalar, tek taraflı şarj edilemeyen nörostimülatör ve çift taraflı şarj edilebilir nörostimülatör takılan DBS hastaları
Müdahale	DBS+ farmakoterapi	Fizyoterapi ve diğer cihaz destekli tedavi yöntemleri
Karşılaştırma Grubu	Farmakoterapi	Fizyoterapi ve diğer cihaz destekli tedavi yöntemleri
Sonuç	Maliyet etkililik sonuçları (QALY, İMEQ, maliyet)	Sınırlama yok
Araştırma Deseni	Maliyet etkililik analizi (MEA)	MEA dışındaki analizler

3.3. Perspektifinin Belirlenmesi

PH tedavisinde alternatif seçeneklerin maliyetleri; geri ödeme kurumu, sağlık kurumu, hasta ve toplumsal perspektife göre tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada PH tedavisinde uygulanan alternatif tedavi yöntemlerinin maliyetlerinin belirlenmesinde geri ödeme kurumu perspektifi esas alınmıştır.

3.4. Alternatif Tedavi Seçeneklerinin Tanımlanması

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında belirlenen alternatif müdahale ve programlar iki veya daha fazla seçenek olabileceği gibi “hiç bir şey yapmama” seçeneğiyle de karşılaştırma yapılabilmektedir (Arnold, 2010, s. 98; Shiroiwa vd., 2017, s. 375). Bu tür analizlerde, alternatif müdahalelerin sağlıklı bir şekilde karşılaştırılabilmesi için seçeneklerin çıktılarının birbirine benzer olması gerekmektedir (Zweifel vd., 2009, s. 20). Örneğin, PH’de semptomların hafifletilmesinde ilaç tedavisi ve fizik tedavi programlarının alternatif olarak belirlenmesi ve bu doğrultuda karşılaştırılması güvenilir sonuçlar verme konusunda kısıtlı kalmaktadır (Nord, 1999, s. 4–5). Bu çalışmada alternatif seçenek olarak farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavisi bir bütün olarak karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılan tedavi seçenekleri Şekil 11’de yer almaktadır.

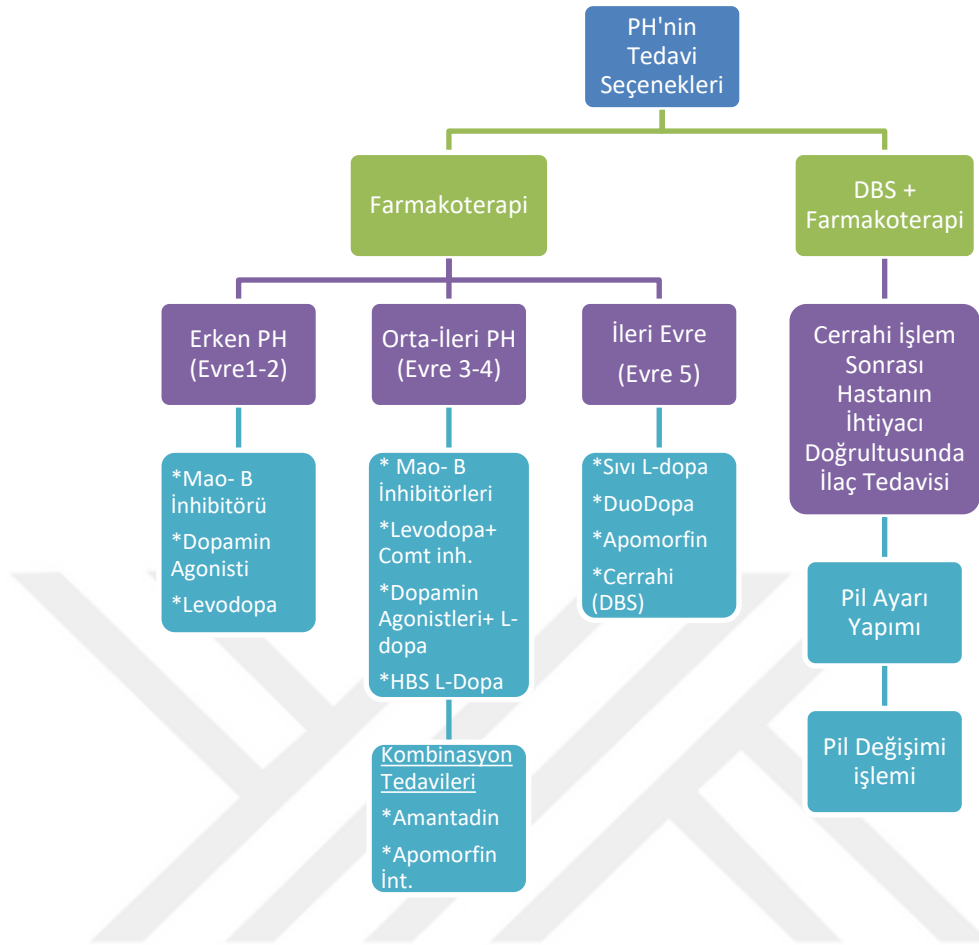


Şekil 11. PH'nin Tedavi Seçenekleri

Kaynak: (Çakmur, 2018, s. 67).

3.5. Maliyetlerin Belirlenmesi

Çalışmada PH'nin tedavi seçeneklerinden farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavi yöntemleri karşılaştırmalı müdahaleler olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda maliyetler ulusal para birimi olan TL cinsinden hesaplanmış ve dolara çevrilmiştir. Şekil 12'de iki tedavi yönteminde maliyet bileşenleri bulunmaktadır. Şekil incelendiğinde hastalığın evresine göre farklı kombinasyonlarda etken maddeli ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Hastalığın orta ve ileri evresinde kontrol edilemeyen semptomların ve kapalılık durumunun artması sebebiyle DBS tedavisi önerilmektedir. DBS ameliyatı sonrası ilaç tedavisi devam etmekle birlikte hasta hangi evreye gerilediyse ona göre ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Ayrıca DBS tedavisi sonrası doz ayarının doğru alınması için pil ayarının yapılması gerekmektedir. Beyin pilinin ömrü literatürde genellikle 4-5 yıl olarak alınmakta ve her 4-5 yılın sonunda pil değişimi yapılmaktadır (Dams vd., 2013, s. 765).



Şekil 12. PH'nin Tedavi Seçenekleri ve Maliyet Bileşenleri

Bu araştırmada maliyetlerinin belirlenmesinde PH'nin direkt tıbbi maliyetleri retrospektif (geriye dönük) olarak hastanenin klinik, idari, mali kayıtlarından, ulusal ve uluslararası raporlardan ve uzman görüşlerinden elde edilen veriler yardımıyla hesaplanmıştır. Bu yöntemde ayrıca kullanım oranları, prevalans gibi göstergeler kullanılarak maliyetler tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle hizmet, ilaç, tıbbi malzeme ve diğer faturalanan işlem maliyetlerini tespit etmede aşağıdan yukarı (bottom up) maliyet yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, hastalığın ortalama tedavi maliyetleri hesaplandıktan sonra hastalığın prevalansı ile çarpılarak toplam maliyetler elde edilmektedir (Özgülbaş, 2014, s.168).

PH'nin tedavisinde sağlık kurumları tarafından sunulan ayakta, gününbirlik ve yatarak tedavileri içeren doğrudan tıbbi maliyetler geri ödeme kurumu perspektifinden Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nde yer alan hizmet, ilaç ve tıbbi malzeme gibi direkt tıbbi maliyetler esas alınarak oluşturulmuştur. Tüm maliyetler 05.02.2024 tarihindeki

SUT (SGK, 2024) dikkate alınarak hesaplanmıştır. Ayrıca maliyetler TL olarak hesaplanmış ve TCMB (Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankası) 05.02.2024 tarihindeki dolar kuruna (1 \$=30.4557 ₺) göre ayrıca dolara çevrilmiştir (TCMB, 2024). Tablo 12’de farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavisinin maliyeti hesaplanırken hangi maliyet kalemlerinin alındığına dair bilgiler yer almaktadır.

Tablo 12. Araştırma’da Kullanılan Maliyet Türleri

Tedavi Seçenekleri	Muayene	Test ve Tetkik	İlaç Maliyetleri		Tıbbi Cihaz Maliyeti	Pil Ayarı ve Değişimi
			PH’ye yönelik	Diğer İlaçlar		
Farmakoterapi	+	+	+	-	-	-
DBS	+	+	+	-	+	+

Tablo 11’de farmakoterapi tedavi seçeneği için maliyet kalemleri; muayene, test ve tetkik ve PH’ye yönelik ilaç maliyetleridir. DBS ile birlikte farmakoterapi maliyet kalemleri ise muayene, test ve tetkik, PH’ye yönelik ilaç, tıbbi cihaz, pil ayarı ve pil değişim maliyetlerinden oluşmaktadır.

3.6. Araştırmanın Zaman Diliminin Belirlenmesi

Seçilen zaman diliminin, alternatif seçeneklerin maliyet ve sonuç ölçütlerinin farkını tespit edebilecek uzunlukta olması gerekmektedir (Shiroiwa vd., 2017, s. 374). Alzheimer ve Parkinson gibi uzun yıllar süren ve yaşamın büyük çoğunluğunu etkileyen hastalıklarda zaman diliminin seçiminde, hastanın yaşam boyunu esas alınması gerekmektedir (Phillips, 2005, s. 110). PH tedavi yöntemlerinde ekonomik değerlendirme çalışmalarının sistematik derlemesinin yapıldığı bir çalışmada seçilen zaman döngülerinin 1, 2, 3 10, 15 ve yaşam boyu olarak birbirinden farklı olduğu belirlenmiştir (Afentou vd., 2019, Supplemental Table 3). Bu çalışmada PH’nin kronik doğasını belirlemek, tedavi seçeneklerinin uzun vadeli etkinliğini tespit etmek ve DBS pil değişimi maliyetini de hesaba katabilmek amacıyla hastaların 60 yaşında modele girdiğini ve 15 yıllık bir zaman dilimini esas alan Markov modeli kurulmuştur.

3.7. Araştırmanın İndirgeme Oranının Seçilmesi

İndirgeme oranı, gelecekteki değerlerin bugünkü değerlerden düşük olduğu bir durumu ifade etmektedir. Bu bakımdan ekonomik değerlendirme çalışmalarında maliyet ve sonuçların bugünkü değerlerini hesaplayabilmek için sıklıkla kullanılmaktadır (Haacker vd. 2020, s.105). İndirgeme oranının, çalışmanın yapıldığı ülkeye uygun seçilmesi hayati öneme sahiptir. Literatürde birçok ekonomik değerlendirme çalışmasında indirgeme oranı %3 olarak alınmasına rağmen, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerin ekonomik büyüme oranıyla tutarlı olmadığı görülmektedir. Bu bakımdan indirgeme oranı, gelir grubu düşük ve alt orta olan ülkelerde %5, orta gelire sahip ülkelerde ise %4 önerilmektedir (Haacker vd., 2020, s. 105). Fakat ekonomik değerlendirme çalışmalarında DSÖ çalışmanın yapıldığı ülkede ulusal bir kılavuz bulunmadığı takdirde indirgeme oranının %3 olarak alınabileceğini belirtmektedir (WHO, 2019, s. 67). Nitekim PH’de maliyet-etkililik analizi üzerine yapılan çalışmalarda indirgeme oranı çoğunlukla %3-3.5 olarak kullanıldığı tespit edilmiştir (Giral ve Yiğit, 2024; Afentou vd., 2019, Supplemental Table 3). Bu bakımdan çalışmada, Türkiye’nin üst orta gelir grubunda yer alması (World Bank, 2022), ulusal bir kılavuz bulunmaması ve literatürde yer alan çalışmaların genelinde %3 indirgeme oranı uygulaması sebebiyle %3 olarak seçilmiştir.

3.8. Sağlık Sonuç Ölçütünün Belirlenmesi

Bu araştırmada PH’li hastaların tedavisinde uygulanan alternatif yöntemler maliyet-etkililik analizi (cost effectiveness analysis) yapılarak maliyet ve etkililikleri karşılaştırılmıştır. Sağlık sonuçlarının ölçümünde etkililik ölçütü olarak QALY değerleri hesaplanmıştır.

3.9. Klinik Etkililiğin Hesaplanması

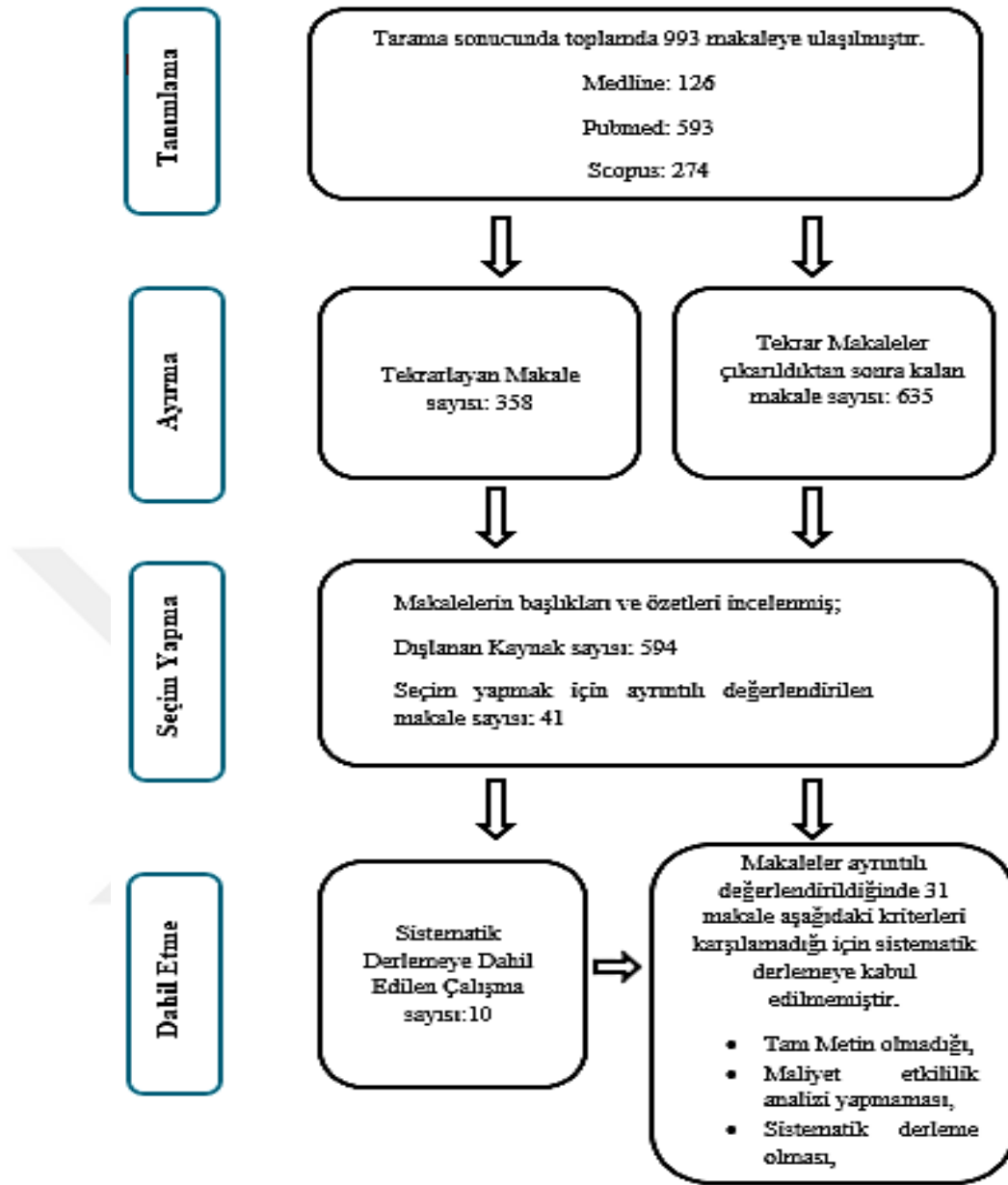
Araştırma Covid-19 pandemi döneminde gerçekleştirilmiştir. Pandemi döneminde birçok kurumla araştırma izni için görüşülmüş fakat yaşam kalitesi anketlerinin uygulanmasına yönelik gerekli izinler alınmamıştır. Bu nedenle etkililik değerleri sistematik derleme çalışması yapılarak literatürden temin edilmiştir (Giral ve Yiğit, 2024). Yapılan sistematik derleme çalışmasında “Parkinson’s disease and cost

effectiveness analysis” or “Parkinson’s disease drug therapy” and “Device-assisted therapy methods in Parkinson's disease” and “Deep brain stimulation in Parkinson's disease” anahtar kelimeleriyle 13.05.2023 tarihinde Medline, Pubmed ve Scopus veri tabanlarından 2010 yılı ve sonrasında İngilizce dilinde yayınlanmış açık erişimi olan tam metin makaleler, Tablo 13’teki PICOS kriterlerine göre incelenmiştir.

Tablo 13. Sistematik Derlemede Kullanılan PICOS Kriterleri

Kriterler	Dahil Etme Kriterleri	Hariç Tutma Kriterleri
Katılımcılar	İleri evre PH hastaları	PH ile ilişkisi olmayan diğer nörodejeneratif hastalıklar
Müdahale	DBS	Fizyoterapi
Karşılaştırma Grubu	STT, DBS+STT, diğer cihaz destekli tedavi yöntemleri	Fizyoterapi
Sonuç	Maliyet etkililik sonuçları (QALY, İMEQ, maliyet), Klinik sonuçlar	Sınırlama yok
Araştırma Deseni	Maliyet etkililik analizi (MEA)	MEA dışındaki analizler

Tarama sonucunda maliyet etkililik analizi yapan 12 çalışma elde edilmiştir. Tarama sonucunda ulaşılan çalışmalar veri tabanlarına göre sınıflandırılarak PRISMA şemasında gösterilmiştir (Şekil 13). Ayrıca aynı konuda 2024 yılında Lannon ve arkadaşları tarafından yayınlanan, 2190 çalışma içerisinde 14’ünün dahil edildiği bir meta analiz çalışması da incelenerek sağlık fayda değerleri belirlenmiştir.



Şekil 13. Sistematiik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmaların Akış Şeması (PRISMA Akış Şeması)

Kaynak: (Giral ve Yiğit, 2024, s. 4)

Sağlık fayda değerlerini tespit etmeye yönelik yapılan incelemeler neticesinde, PH’de maliyet etkililik analizlerinde etkililik değerlerinin genellikle literatürdeki randomize kontrollü çalışmalardan temin edildiği belirlenmiştir (Deuschl vd., 2006; Deuschl vd., 2013; Liou vd., 2009; Lowin vd., 2011; Martinez-Martin vd., 2020; Palmer vd., 2000; Weaver vd., 2012a; Zhao vd., 2010). Tüm çalışmalara bakıldığında araştırma perspektifine ve kapsamına en uygun güncel çalışmanın, Guo ve

arkadaşlarının 2023 yılında yürüttüğü ekonomik değerlendirme çalışması olduğu tespit edilmiştir (Guo vd., 2023). Bu çalışma Türkiye ile benzer ekonomik yapıya sahip gelişmekte olan ülkelerden Çin’de yapılmıştır. Guo ve diğerleri (2023), sağlık fayda değerlerini Liou ve arkadaşlarının (2009) ve Palmer ve diğerlerinin (2000) yürüttüğü iki klinik araştırmadan almıştır. Bu tez kapsamında sağlık fayda değerleri Guo ve meslektaşlarının (2023) çalışmasındaki gibi Liou ve diğerleri (2009) ile Palmer ve diğerlerinin (2000) çalışmalarından temin edilmiştir (Bkz. Tablo 32). Liou ve diğerlerinin (2009) araştırmasında sağlık faydalarının belirlenmesinde H&Y ölçeğinin kullanıldığı, Palmer ve arkadaşlarının çalışmasında ise görsel analog skala (VAS) ve standart kumar (SG) yaklaşımlarıyla sağlık durumlarının faydalarını belirlemek için UPDRS III, SF-36 ve PDQ-39 ölçeklerinin kullanıldığı belirlenmiştir.

3.10. Maliyetlerin Hesaplanması

PH’nin alternatif tedavi seçeneklerindende maliyetleri ulusal para birimi olan TL (₺) olarak hesaplanmış ve dolara (\$) çevrilmiştir. PH’nin tedavi seçeneklerine göre maliyetlerinin belirlenebilmesi için hastanelerin bilgi işlem, satın alma ve arşiv birimlerinden Ağustos 2022-Ağustos 2023 yılları arasında tedavi gören hastaların klinik ve mali kayıtlarına ulaşılmıştır. Ardından sağlık kurumu geri ödeme perspektifi baz alınarak farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavisinin maliyetleri 05.02.2024 tarihli SUT tarifesindeki kamu fiyatına göre hesaplanmıştır. Bu kapsamda kayıtlar incelenerek ayakta, yatarak ve günü birlik tedavi alan hastaların poliklinik muayenesi, acil başvurusu, konsültasyon, laboratuvar test ve tetkikleri, psikolojik testleri, sağlık kurulu ve uzman hekim raporları, kullandıkları ilaçlar, yatış sırasında kullanılan ilaç ve tıbbi malzemeler ile her türlü maliyetlere ilişkin veriler tespit edilmiştir. Tüm veriler hastalığın evrelerine göre sınıflandırılarak Excel programına aktarılmıştır.

DBS ameliyatı hastanelerde SUT kapsamında paket hizmet olarak verilmektedir. Bu bakımdan ameliyat öncesi, ameliyat sırasında ve sonrasındaki yatış sürecinde yapılan işlemler paket içerisinde bulunmaktadır. Fakat ameliyatta kullanılan beyin stimülatörü, beyin elektrodu, DBS mikro elektrot, hasta programlayıcısı ve uzatma kablosu paket dışı olup ücreti hastalardan temin edilmektedir. DBS işleminin SGK tarafından SUT kapsamında karşılanabilmesi için hastanın esansiyel tremor,

iskemi sonrası gelişen ilaca dirençli tremor, PH ya da distoni endikasyonu gelişen hastalık durumunda olması gerekir. Bu kapsamdaki hastaların bir nöroloji kliniğine yatırılarak her türlü tıbbi tedavi uygulanmasına rağmen hastalığın dirençli olduğuna dair ayrıntılı epikriz ile durumunun belgelenmiş olması gerekmektedir. Son olarak hastalar psikiyatri, nöroloji ve beyin cerrahisi uzman hekimleri tarafından düzenlenen heyet raporu almalıdır. Bu koşullar altında DBS işlemi paket ücreti SGK tarafından karşılanmaktadır (SGK, 2024). Parkinson hastalarına DBS işlemi sonrasında alınan ilaçların etkinliğini artırmak amacıyla pil ayarlaması/programlama yapılmaktadır. Hastalara, hastalık durumlarına göre DBS ameliyatı sonrası pil değişimi yapılmaktadır. Pil değişimi literatürde genellikle 4 ya da 5 yılda bir olarak belirtilmiştir. Ayrıca PH'li hastalar, DBS ameliyatı sonrası ilaç kullanımına da devam etmektedir. Bu bakımdan DBS işlemi; ameliyat, programlama, pil değişimi ve kullanılan ilaçların maliyeti şeklinde farklı maliyet kalemlerinden oluşmaktadır.

Farmakoterapide ve DBS'de kullanılan ilaçların maliyetinin belirlenebilmesi için hasta dosyalarından ve uzman görüşlerinden yararlanılmıştır. Ayrıca ilaçların kamu fiyatlarının hesaplanılmasında İlaç Data Online Bilgi Kaynağı platformundan yardım alınmıştır (<https://www.ilacdata.com/>). Hastaların dosyalarında bulunan ilaçların ticari isimleri belirlenerek excele aktarılmıştır. Excele aktarılan veri formlarında etken maddesine göre ilaçların adı, mg/mcg'si, formu, tablet/kapsül/enjektör sayısı, perakende ve kamu satış fiyatları sıralanmıştır. Elde edilen verilerle her ilaç için ortalama mg/mcg fiyatı tespit edilmiştir. Hasta dosyalarından ve uzman görüşü alınarak bir yıllık reçete edilen ilaçların ortalama kullanım dozu ve süresi belirlenmiştir. İlaçların ortalama mg/mcg fiyatları ile kullanım dozu ve süresi çarpılarak hasta başına reçete edilen yıllık toplam ilaç maliyetleri hesaplanmıştır. Aynı işlem ilaçların yan etkisi (depresyon gibi) ve hastanın sağlık durumuna (vitamin eksikliği gibi) bağlı olarak reçete edilen diğer ilaçlar için de yapılmıştır. Fakat bu ilaçların araştırmayı yanıltıcı etkiler vereceği düşüncesiyle analize dahil edilmemiştir (Ek-Tablo 2). Tablo 14'te analize dahil edilen maliyet kalemleri, bu maliyetlerin yer aldığı tablolar ve maliyetlerin hangi kaynaktan alındığına dair özet bilgiler yer almaktadır.

Tablo 14. Analize Dahil Edilen Maliyet Kalemleri ve Kaynakları

Maliyet Kalemleri	Değer	Kaynak
Farmakoterapi Maliyetleri		
Ayaktan başvuru maliyeti	Tablo 21	Hasta dosyaları, faturaları ve uzman görüşü
İlaç Maliyeti	Tablo 22	Hasta dosyaları ve uzman görüşü
DBS Maliyeti		
DBS işlem maliyeti	Tablo 23, 24	Hasta faturaları
DBS programlama maliyeti	Tablo 25	Hasta dosyaları, faturaları ve uzman görüşü
DBS pil değişim maliyeti	Tablo 26	Hasta dosyaları, faturaları, uzman görüşü ve literatür (Fann vd., 2020; Zhu vd., 2014)
DBS ilaç maliyeti	Tablo 27	Hasta dosyaları ve literatür (Charles vd., 2004; Fasano vd., 2010; Rizzone vd., 2014; Schüpbach vd., 2005; Weaver vd., 2012a)

Alternatif tedavilerin etkililiğinin ve maliyetlerinin belirlenmesi aşamasından sonra maliyet etkililik verilerinin birleştirilerek analiz edileceği karar verme aşamasına geçilmektedir. Sonraki aşamada araştırmada kullanılan karar analiz modeli ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

3.11. Karar Analiz Modelinin Seçilmesi ve Oluşturulması

Alternatif tedavi yöntemleri kapsamındaki sağlık durumları arasındaki geçişi simüle etmek ve QALY başına maliyetini belirlemek için TreeAge Pro analiz programı kullanılarak Markov modellerinden kohort simülasyon modeli uygulanmıştır. PH'de karar problemlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan Markov modeli, bir hastanın farklı sağlık durumları arasında yaptığı geçişleri temsil etmektedir. PH sağlık durumları, literatürde yaygın olarak H&Y'nin evreleme ölçeği modeline göre yapılmaktadır. Bu model yapısında durumlar; evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 ve evre 5 şeklinde tanımlanmaktadır (Hoehn ve Yahr, 1967).

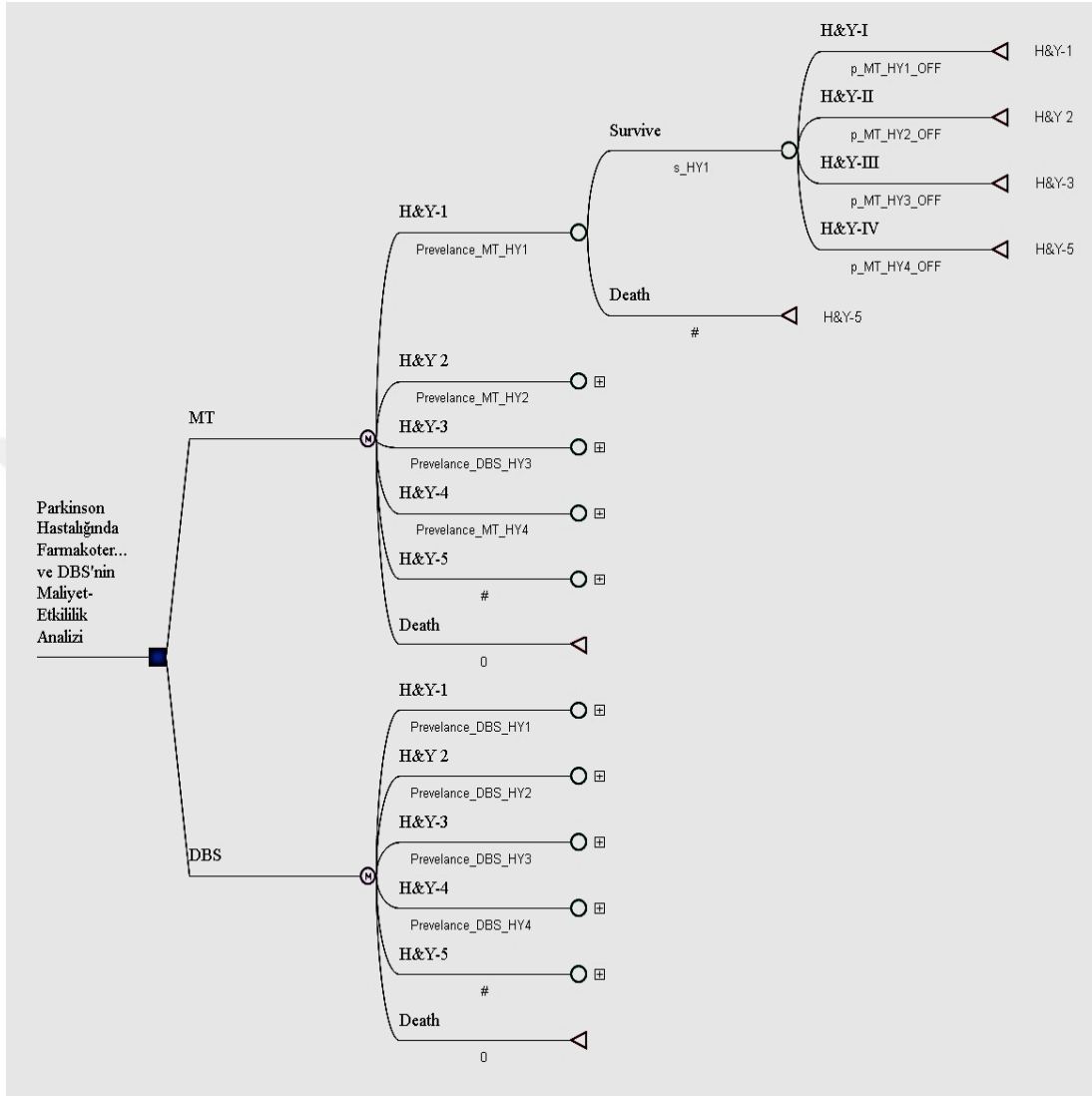
Markov modelinde bir hastalık durumundan diğerine geçiş olasılıkları genellikle klinik çalışmalardan (prospektif kohort çalışması), epidemiyolojik verilerden veya sistematik derlemelerden temin edilmektedir (Briggs vd., 2007, s. 400;

Kobelt, 2002, s. 55; Phillips, 2005, s. 112). Prospektif (ileriye dönük) kohort çalışmaları hastalar üzerinde uzun yıllar araştırma yapmayı gerektirdiğinden ve bu süreçler araştırma kapsamına girmediğinden model yapısının oluşturulması için geçiş olasılıkları ve model yapısı ile ilgili bilgiler literatürden alınmıştır. Bu çalışmada Markov modeli ve geçiş olasılıkları Guo ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan çalışmadan alınmıştır. Karar modelinin kavramsal çerçevesi ve Markov geçiş modelinin yapısı Şekil 12’de gösterilmiştir. Model, 3 farklı kritere göre 21 sağlık durumuna ayrılmıştır. Bu kriter: H&Y hastalık evreleri (1-5), kapalı zaman yüzdesi (%0-25, %26-50, %51-75 ve %76-100) ve ölümdür (Hoehn ve Yahr, 1967; Palmer vd., 2000).

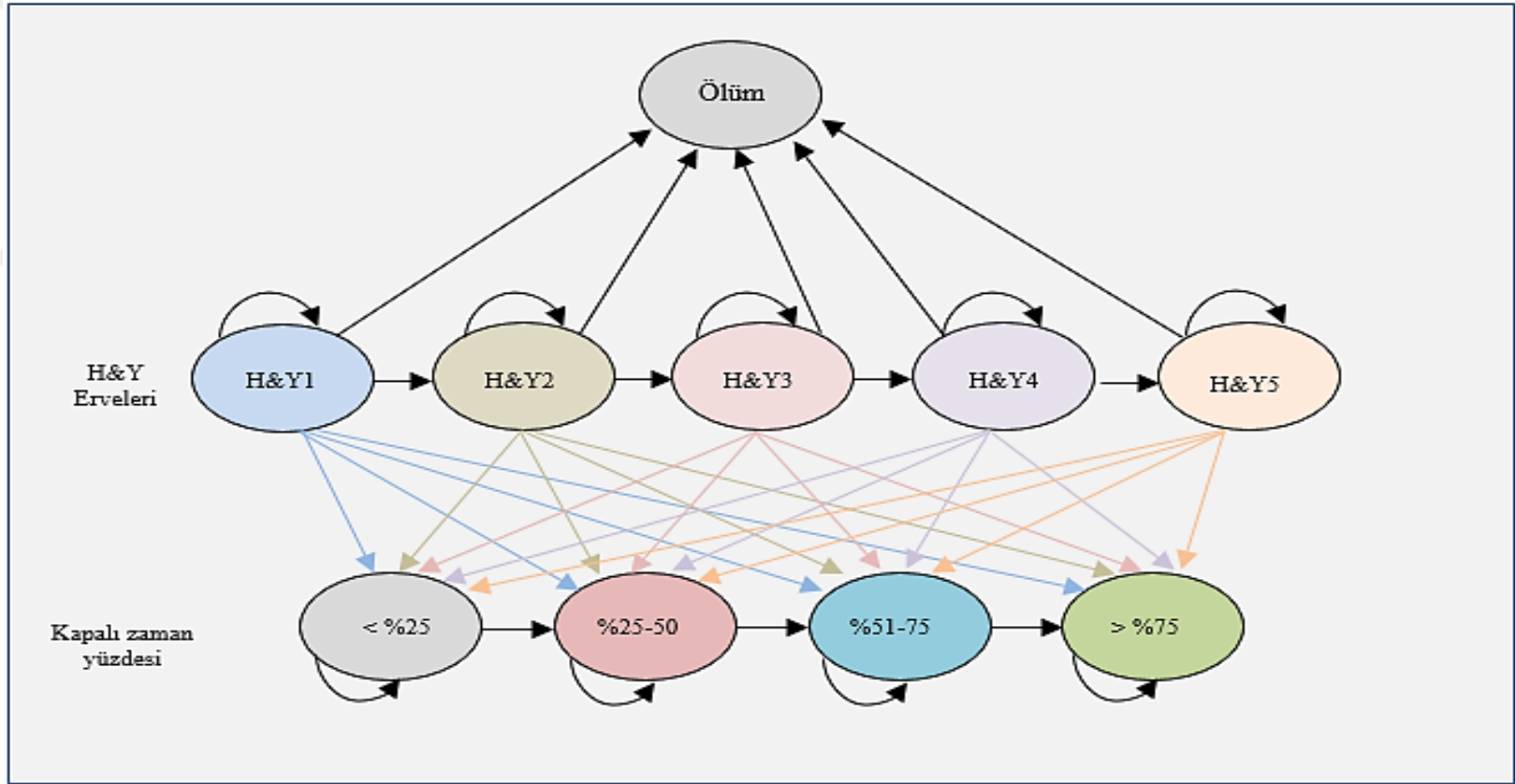
PH ilerledikçe levedopa alan birçok hastanın, bedensel işlevinde günde birkaç kez dalgalanmalara neden olan 'on-off' fenomenleri yaşanmaya başlanmaktadır (Kurth ve Adler, 1998, s. 3). Kapalı zaman, bir ilaç dozunun sonuna doğru ilacın faydasının azalması ve akabinde PH semptomlarının tekrardan meydana gelmesidir (Baas vd., 1997, s. 421). Nitekim PH’li hastaları ciddi anlamda etkileyen bu sağlık durumlarının modele dahil edilmesi önem arz etmektedir. Kapalı zaman yüzdesinde; hasta gününün %0-25’ini, %26-50’sini, %51-75’ini ya da %76-100’ünü kapalı durumunda geçirebilmektedir.

Şekil 15’teki modelde herhangi bir zaman dilimi içerisinde her bir hastanın belirtilen sağlık durumlarından (evre 1, evre 2, evre 3, evre 4, evre 5, <%25, %25-50, % 51-75, >%76 ve ölüm) yalnızca birinde olabileceği varsayılmıştır. Modelde, PH hastalığına yakalanmak başlangıç noktası olarak tanımlanmakta ve hasta modele dahil olmaktadır. Döngü içerisinde hastalar aynı durumda kalabilir, bir evre ilerleyebilir, kapalı zaman yüzdesinde değişiklik olmayabilir veya kapalı zaman yüzdesinde bir seviye ilerleme olabilir ya da ölüm durumuna geçebilmektedir (Guo vd., s. 813). Ölüm absorbe eden bir sağlık durumudur. Bu nedenle hastalar tüm durumlardan ölüm durumuna geçebilmektedir (Quock, 2008, s. 57–58). Şekil 14’te Markov karar ağacı modeline yer verilmektedir. Bu modelde evre sayısı çok fazla olduğu için sadece farmakoterapinin karar ağacı gösterilmiş olup, DBS yönteminin karar ağacı da aynı şekilde oluşturulmuştur. Tüm H&Y durumlarına ‘off’ durumu eklenmiştir. Şekilde

karmaşıklık olmaması adına diğer kollarda H&Y ‘off’ durumlarının kapalı görseli verilmiştir.



Şekil 14. Markov Karar Ağacı Modeli



Şekil 15. Araştırma Markov Modeli

Kaynak: Guo ve diğerlerinin çalışmasından (2023) yararlanarak, yazar tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 15'te tedavilerin Markov modelindeki sağlık durumlarının geçiş yapabileceği durumlarına yer verilmiştir.

Tablo 15. PH Tedavisinde Markov Modelindeki Sağlık Durumları

Sağlık Durumları	Geçebileceği Durumlar
Evre 1	Hastalar evre 1, <%25, %25-50, % 51-75, >%76, evre 2 ve ölüm durumuna geçiş yapabilir.
Evre 2	Hastalar evre 2, <%25, %25-50, % 51-75, >%76, evre 3 ve ölüm durumuna geçiş yapabilir.
Evre 3	Hastalar evre 3, <%25, %25-50, % 51-75, >%76, evre 4 ve ölüm durumuna geçebilir.
Evre 4	Hastalar evre 4, <%25, %25-50, % 51-75, >%76, evre 5 ve ölüm durumuna geçiş yapabilir.
Evre 5	Hastalar evre 5, <%25, %25-50, % 51-75, >%76 ve ölüm durumuna geçiş yapabilir.
<%25 Kapalı Süresi	Hastalar >%25, %25-50 durumuna geçiş yapabilir.
%25-50 Kapalı Süresi	Hastalar %25-50, %51-75 durumuna geçiş yapabilir.
%51-75 Kapalı Süresi	Hastalar %51-75, >%75 durumuna geçiş yapabilir.
>%75 Kapalı Süresi	Hastalar >%75 durumuna geçiş yapabilir.
Ölüm	Hastalar bu durumdan başka bir duruma geçemez

Tablo 16'da her iki alternatif tedavi için Guo ve diğerlerinin (2023) alışmasından alınan geçiş olasılıklarına yer verilmiştir. Literatürde aynı geçiş olasılıklarının kullanıldığı birçok farklı çalışma bulunmaktadır (Dams vd., 2013; Fann vd., 2020; Fundament vd., 2016; Kawamoto vd., 2016, s. 630).

Tablo 16. Markov Modeli Geçiş Olasılıkları

H&Y Durumlarına Göre Geçiş Olasılıkları		
Sağlık Durumu	Değer	Kaynak
H&Y 1'den 2'ye	0,188	Zhao vd., 2010
H&Y 2'den 3'e	0,04	
H&Y 3'den 4'e	0,159	
H&Y 4'den 5'e	0,148	
Kapalı Zaman Yüzdesi Durumlarına Göre Geçiş Olasılıkları		
%0-25'den %26-50'ye	0,127	Palmer vd., 2000
%26-50'den %51-75'e	0,074	
%51-75'den %76-100'e	0,043	

Kaynak: Guo vd., 2023, Supplemental Digital Content-Table S1

PH'nin tüm durumlardan ölüm oranına geçiş olasılığının hesaplanmasında hayatta kalma oranı ve genel ya da hastalığa özgü mortalite oranları kullanılmaktadır (Fann vd., 2020, s. 462; Pietzsch vd., 2016, s. 691; Quock, 2008, s. 62–63). Ölüm oranları ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte araştırma modelinin alındığı çalışmada, ölüm oranı farklı H&Y evreleri için ölüm riskleriyle (Liou vd., 2009) çarpılarak hesaplanmıştır. Tablo 17'de ölüm oranının göreceli risk değerleri bulunmaktadır.

Tablo 17. H&Y Evrelerie Göre Ölüm Oranlarının Göreceli Risk Değerleri

Ölüm Oranının Göreceli Riski	Değer	Kaynak
H&Y 1'e kıyasla H&Y 2 Göreceli Riski	2,03	(Liou vd., 2009, s. 590)
H&Y 1'e kıyasla H&Y 3 Göreceli Riski	2,16	
H&Y 1'e kıyasla H&Y 4 Göreceli Riski	4,99	
H&Y 1'e kıyasla H&Y 5 Göreceli Riski	4,99	

PH gibi kronik ve ilerleyici hastalıkların tedavileri üzerine yapılan maliyet-etkililik analizi çalışmalarında, hastaların yaşam kalitesi ve maliyetlerindeki değişikliklerin komplikasyon oranı ve düşme durumunun göreceli riski ile ilişkilendirilerek değerlendirildiği görülmektedir. Tablo 18'de farmakoterapi ve DBS tedavisi sonrası meydana gelen orta ve ciddi komplikasyon durumları sıralanmıştır (Deuschl vd., 2006, ss. 196–197; Hariz vd., 2008, s. 419; Schuepbach vd., 2013, s. 618).

Tablo 18. Farmakoterapi ve DBS Tedavisiyle Meydana Gelen Komplikasyonlar

İlaç ve DBS tedavisi sonucu oluşan komplikasyonlar	
• Ölüm / İnhar girişimi • Depresyon/anksiyete/ duygudurum bozuklukları • Denge bozuklukları/ düşmeler/ yürüyüş bozuklukları • Düşme sonucu omurga/ kalça kırığı • Biliş - hafıza gerilemesi, psikiyatrik bozukluklar (psikoz, halisinasyon, aksiyete, depresyon) • Konuşma güçlüğü/ disfoni/ dizartri • Distoni/kramplar/ağrı/gerginlik • Uyku bozuklukları	• Motor dalgalanmalarında artış • Cinsel işlev ve doğurganlık bozuklukları • Kalp rahatsızlığı • Solunum veya göğüs bozuklukları • Ameliyat veya cihazla ilgili olay • Bozulmuş yara iyileşmesi • İntraserebral apse veya ödem sonucu hastaneye yeniden kabul • Stimülatör bölgesinde enfeksiyon • Cihaz arızası

PH'de bilişsel, ruhsal ve ameliyat sebebiyle meydana gelebilecek komplikasyon durumları ve düşme olayları hastaların yaşam kalitelerinde düşürücü, maliyetinde ise artırıcı bir etkiye sebep olabilmektedir. Bu bakımdan komplikasyon durumlarını ve düşme riskini analize dahil etmek gerekli görülmüştür. Tablo 19'da DBS işlemi sırasında veya sonrasında meydana gelebilecek komplikasyon durumlarının olasılıkları ve düşmenin göreceli riski yer almaktadır.

DBS ile ilgili komplikasyonlarda, DBS ile ilişkili enfeksiyon oluşabilmekte veya DBS işlemi sonrasında hastada meydana gelen durumlar değerlendirilerek nörostimülatör geri çıkartılabilmektedir. PH'nin tedavisinde maliyet artırıcı ve yaşam kalitesini düşürücü etkiye sahip bir diğer durum olan düşme riskidir. Hastalar özellikle DBS işlemi sonrasında düşme sonucu hastaneye yeniden yatış yapabilmektedir.

Tablo 19. DBS Sürecinde Meydana Gelebilecek Komplikasyon Olasılıkları ve Düşmenin Göreceli Riski

Komplikasyonlar	Değer	Kaynak
DBS ilişkili enfeksiyon olasılığı (ilk döngü)	0,132	(Weaver vd., 2010, s. 69)
DBS sistemiyle ilişkili enfeksiyon olasılığı (sonraki döngü)	0,026	(Deuschl vd., 2006, s. 905)
İlk döngüde DBS'den çekilme (Nörostimülatörü geri çıkarma) olasılığı	0,1	
Sonraki her döngüde DBS'den çekilme olasılığı	0,02	(Eggington vd., 2015, s. 108)
Düşmenin Göreceli Riski		
H&Y 3 hastalarında döngü başına düşme sayısı	1	(Pickering vd., 2007, s. 1896)
H&Y 4'te düşmenin göreceli riski (H&Y 3'e kıyasla)	1,72	
H&Y 5'te düşmenin göreceli riski (H&Y 3'e kıyasla)	2,96	
DBS hastalarının Farmakoterapi hastalarına kıyasla ilk döngüde düşmenin göreceli riski	3,12	(Weaver vd., 2010, s. 69)

Araştırmanın Markov modelinde her tedavi seçeneği aynı sayıda sağlık durumuna, döngü uzunluğuna (6 ay) ve zaman dilimine (15 yıl) sahiptir. Tablo 20'de modele ait geçiş olasılıkları, tedavi seçenekleri, etkililik değerleri, mortalite oranları,

maliyetler, zaman dilimi, indirgeme oranı ve eşik değere ilişkin parametrelere yer verilmiştir.

Tablo 20. Markov Modelinde Kullanılan Araştırma Parametreleri

Araştırma Parametreleri	Değer	Kaynak
Perspektif	Geri Ödeme Kurumu	
Zaman Dilimi (Yıl)	15	Guo vd., 2023, ek dosya
Kohortun başlangıç yaşı	60	Guo vd., 2023, ek dosya
İndirgeme Oranı (%)	%3	
Geçiş Olasılıkları (6 Aylık)	Tablo 16	Palmer vd., 2000; Zhao vd., 2010
PH'nin Tedavi Seçenekleri	Şekil 11	
Tedavinin Etkililik Değerleri	Tablo 32	Palmer vd., 2000; Liou vd., 2009
Ölüm Oranlarının Göreceli Risk Değerleri	Tablo 17	Liou vd., 2009
Komplikasyon Olasılıkları	Tablo 19	Weaver vd., 2010, s. 69; Deuschl vd., 2006, s. 905; Eggington vd., 2015, s. 108
Düşmenin Göreceli Riski	Tablo 19	Pickering vd., 2007, s. 1896; Weaver vd., 2010, s. 69
Maliyetler		
Farmakoterapi Tedavisi	Tablo 21 ve 22	*
DBS+ Farmakoterapi Tedavisi	Tablo 23, 24, 25 ve 26	*
Eşik Değer (2023 yılı GSYİH'nin 1-3 Katı)	307.952 TL-923.856 TL	(TÜİK, 2023e)
Para Dönüştürme Birimi	TCMB 05.02.2024 tarihindeki dolar kuru (1 \$=30,4557 TL)	(TCMB, 2024)

* Yazar tarafından hesaplanmıştır.

3.12. İlave Maliyet Etkililik Oranın Belirlenmesi

PH'nin tedavi yöntemlerinin ilave QALY başına maliyetini temsil eden İMEO eşik değer ile karşılaştırma yapılarak alternatif durumun kabul edilebilirlik sınırları içinde yer alıp almadığı belirlenmiştir. İMEO'nun belirlenen eşik değere eşit ya da bu değer altında olması durumunda alternatifin maliyet etkili olmadığı kabul edilmektedir. Bu çalışmada DSÖ'nün önerisi doğrultusunda bir alternatifin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesinde, kişi başına düşen GSYİH değerinin 3 katı eşik değer göstergesi olarak alınmıştır. Bu doğrultuda TÜİK 2023 yılı verisine göre kişi başı GSYİH 311.109 TL ve 13. 243 \$'dır (TÜİK, 2024a). İMEO'nun belirlenen eşik

değer (933.327 TL-GSYİH'nın 3 katı) ile kıyaslandığında tedavilerin kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığı analiz edilmiştir.

3.13. Eşik Değerin (Thershold) Belirlenmesi

Eşik değer, müdahalelerin maliyet etkililik açısından kazançlı olup olmadığının belirlenmesi hususunda önemli bir kriterdir. Eşik değer, bir birim ilave etkililik için ödemeye razı olunan maksimum değeri veya maksimum kabul edilebilir (Willingness to pay) İMEO'yu tanımlamada sıklıkla kullanılmaktadır (Tatar, 2017, s. 15).

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında kullanılacak eşik değer, ülkelerin ekonomik durumlarına göre belirlenecek ulusal bir eşik değere göre yapılması önerilmektedir. Ekonomik değerlendirme çalışmalarında belirlenen ulusal bir eşik değer olmaması durumunda, DSÖ'nün belirlediği eşik değer kullanılmaktadır. Literatürdeki PH ile ilgili araştırmalar incelendiğinde farklı eşik değerlere göre maliyet etkililik çalışmalarında analiz yapıldığı belirlenmiştir (Giral ve Yiğit, 2024). Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence)'nün belirlediği eşik değer uygulanmış görülmüştür (NICE, 2018). NICE'in tavsiye ettiği eşik değer, tedavi seçeneklerinin İMEO'su 20.000-30.000 £/QALY arasında ise değerlendirilebilir. Aksi halde alternatif tedavilerin uygun bulunması mümkün değildir (Devlin ve Parkin, 2004, s. 437). Japonya'da yapılan çalışmada da ulusal olarak belirlenen bir eşik değer olmaması sebebiyle NICE'in eşik değerine göre değerlendirme yapılmıştır (Kawamoto vd., 2016). ABD'deki araştırmalarda genellikle 50.000 \$/QALY eşik değeri baz almakta ve ancak bunun altında olduğunda müdahale maliyet etkili kabul edilmektedir (Weinstein, 2008, s. 343). DSÖ, 1998 yılında ekonomik değerlendirme çalışmalarında ulusal bir eşik değer olmaması durumunda karar vericilerin değerlendirilme yapabilmeleri için eşik değer önerisinde bulunmuştur (WHO, 2003). Bu öneriye göre;

1. İMEO, kişi başına GSYİH'dan düşük ise müdahalenin maliyet etkililiği yüksek,
2. İMEO, kişi başına GSYİH'nın 1-3 katı ise, müdahale maliyet etkili,
3. İMEO, kişi başına GSYİH'nın 3 katından fazla ise müdahale maliyet etkili değildir.

3.14. Duyarlılık Analizinin Yapılması

Çalışma sonuçlarının parametreler üzerindeki belirsizlikleri tespit etmek için duyarlılık analizi yapılmıştır. Ayrıca model sonuçlarında önemli olan parametreler değiştirilerek modelin doğruluğu test edilmiştir. Araştırma kapsamında hem tek yönlü duyarlılık analizi hem de olasılıksal duyarlılık analizi (Probabilistic Sensivity Analysis-PSA) yapılmıştır.

3.14.1. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi

Araştırmada Tornado diyagramı kullanılarak tek yönlü duyarlılık analizi ($\pm\%20$) yapılmıştır. Parametrelerdeki alt ve üst sınırların, güven düzeyi (%95) ile karşılaştırılmıştır. Parametrelerde beklenen değerler (Expected Value-EV) üzerindeki etkisini görmek için kullanılan tornado diyagramıyla, DBS ve farmakoterapi tedavilerinin üzerindeki etkisi test edilmiştir. Tornado diyagramının en üstünde sonuçlar üzerinde etkisi en yüksek olan en hassas parametre yer alırken, en altında sonuçlar üzerinde etkisi en az olan en düşük hassasiyetli parametre yer almaktadır (Sawad vd., 2017, s. 102).

3.14.2. Olasılıksal Duyarlılık Analizi

Tüm parametrelerdeki belirsizliğin aynı anda test edilmesi için çoklu olasılıksal duyarlılık analizi (probabilistic sensitivity analysis–PSA) ve Monte Carlo simülasyonu yapılmıştır. Olasılıksal duyarlılık analizi ile araştırma sonuçlarının WTP eşik değerleri ve maliyet etkililik düzlemi üzerinde kabul edilebilirlik eğrileri ve dağılım diyagramı oluşturulmuştur. Monte Carlo modeli 1000 simülasyon ve 500 örnek üzerinde çalıştırılarak alternatif tedavi seçenekleri için simüle edilmiş tahminler, dağılım grafiklerinde gösterilmiştir. Ayrıca bu araştırmada elde edilen veriler mükemmel (ya da tam) bilginin beklenen değeri EVPI olarak tanımlanan özel bir PSA yöntemi ile de analiz edilmiştir.

3.15. Bütçe Etki Analizinin Yapılması

PH'nin ülke bütçesi üzerinde oluşturduğu yükü tespit etmek için ne kadar kaynak tükettiğini belirleyerek, PH prevalans ve insidans oranları ile araştırma

sonuçlarından elde edilen verilerle bütçe etki analizi gerçekleştirilmiştir. Türkiye’deki PH hasta sayısının tespit edilmesi için IHME veri tabanından 2021 yılına ait prevalans (100.000’de 104,53) ve insidans (100.000’de 13,85) oranları kullanılmıştır (IHME, 2024). Zaman dilimi bir yıl olarak alınmıştır. Bu kapsamda TÜİK veri tabanından 2021 yılına ait toplam nüfus sayısı baz alınarak analiz yapılmıştır.

Bütçe etki analizinde tedavi seçeneklerine göre hasta sayısının belirlenmesinde, araştırmanın pandemi dönemine denk gelmesi sebebiyle tüm evreni temsil edecek yeterli hasta sayısına ulaşılamamıştır. DBS’ye yönelik Türkiye’de yapılmış bütçe etki analizi çalışmasının da bulunmamasından dolayı tedavi seçeneklerini temsil edecek hasta sayılarının belirlenmesinde literatürden yararlanılmıştır. Literatür taraması neticesinde İtalya’da 2017 yılında yapılmış bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışma, PH’li hastaların sadece %5-15’inin DBS ile tedavi edildiğini ve çoğunun tıbbi tedavi gördüğünü belirtmektedir (Cicchetti vd., 2017, s. 633)

Bu çerçevede yapılan bütçe etki analizinde, araştırma kapsamında hesaplanan farmakoterapi ve DBS tedavi yöntemlerinin ortalama yıllık maliyetleri kullanılmıştır. Ayrıca PH’nin tedavisinin ülke bütçesinde ne kadar paya sahip olduğunun belirlenmesinde, TÜİK veri tabanından 2021 yılı toplam sağlık harcamasına dair elde edilen veri kullanılmıştır. Bütçe etki analizi hesaplamalarında kullanılan tüm veriler bütçe etki analizi bulguları kısmında detaylı olarak sunulmuştur (Bkz. Tablo 39).

4. ARAŞTIRMANIN VARSAYIM VE SINIRLILIKLARI

Araştırmanın sınırlılıkları aşağıda belirtilmektedir.

- Covid-19 pandemisi şartları gereği etik kurul izni alınmasına rağmen etkililik ölçeği (EQ-5D-5L) hastanelerden onay alınamaması sebebiyle uygulanamamış olup, etkililik verileri literatürden temin edilmiştir.
- Araştırma için maliyet ve ilaç verilerinin temini konusunda sorun yaşanması sebebiyle üç farklı hastaneden (Pamukkale Üniversite Hastanesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi) veri toplanmıştır.

- Araştırmada izin alınan hastanelerde PH tedavisi gören hastaların tamamının seçilen yıllar arasında tedavisini sürekli olarak bu hastanelerde almadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle seçilen yıllar aralığında hastanelerde tedavi gören ve sonrasında da takibi yapılan 40 takipli hasta evren olarak belirlenmek durumunda kalmıştır. Hastalardan hiçbiri yaş ve cinsiyet ayrımına göre dışlanmamıştır. Çalışmada örneklem çekilmemiş olup, evrenin tamamına ulaşılmıştır.
- DBS hasta sayısının verilerinin temin edildiği üç hastanede de beş yıllık zaman dilimi alınmasına rağmen pandemi sebebiyle ameliyatların ertelenmesinden dolayı kısıtlı sayıda kişiye ulaşılmıştır. Fakat DBS tedavisinin SGK tarafından paket ücret olarak karşılanmasından dolayı araştırmaya engel bir durum olmadığı düşünülmektedir. Buna rağmen bu durum araştırmanın kısıtlılıklarından biri olarak belirtilmektedir.
- Farmakoterapi tedavi yönetiminde maliyetlerin evrelere göre hesaplanmasında 31 takipli hastanın, hasta dosyalarından ve faturalarından retrospektif olarak yararlanılmıştır.
- DBS tedavisi ardından alınan ilaç maliyetinin belirlenmesinde, yeterli hasta verisi temin edilemediği için literatürdeki DBS ilaç azaltımı modeline göre hesaplanmıştır.
- Araştırma kapsamında hesaplanan ilaçların maliyetleri içerisinde yan etki veya hastanın farklı bir hastalığından dolayı aldığı PH ile doğrudan ilişkisi olmayan ilaçlar analize dahil edilmemiştir.
- Araştırma modelinde geçiş olasılık değerleri, hastalığın komplikasyon oranları, mortalite göreceli risk değerleri ve düşme riski maliyetleri modellenirken Türkiye'ye ait hiçbir verinin mevcut olmaması nedeniyle bu veriler literatürden alınmıştır.
- Araştırmada bütçe etki analizi için Türkiye'de DBS'nin prevalansına dair herhangi bir çalışma olmaması ve bu araştırmanın pandemi dönemine denk gelmesi sebebiyle tüm evreni temsil edecek yeterli hasta sayısına ulaşılamamasından dolayı DBS hasta oranı literatürden temin edilmiştir.

5. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU

Araştırmanın yürütülebilmesi için alınan gerekli izin ve prosedürler aşağıda belirtilmektedir.

- Araştırmanın yürütülebilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimleri Etik Kurulu'ndan 30.09.2020 tarihli ve 45/1 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır (Ek 1).
- Araştırmanın ilgili kurumlarından biri olan Pamukkale Üniversite Hastanesi'nden 29.01.2021 tarihli yazılı izin alınmıştır (Ek 2).
- Araştırmanın Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastane'lerinde yürütülebilmesi için İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nden 25.08.2023 tarihli ve 2023/12 sayılı yazılı izin alınmıştır (Ek 3).

4. BÖLÜM

BULGULAR

Bu bölümde araştırmanın maliyet, etkililik ve maliyet etkililik bulgularına yer verilmiştir. Araştırma kapsamında farmakoterapi ve DBS tedavi yöntemlerinin maliyetleri, geri ödeme kuruluşu (SGK) perspektifinden evrelerine göre tespit edilmiştir. Etkililik boyutunda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi verileri literatürden temin edilmiştir. Farmakoterapi ve DBS tedavilerinde sağlık kuruluşları tarafından verilen hizmetlerin maliyetlerinin tespit edilmesinde SUT fiyat tarifesinde yer alan birim fiyatlar esas alınmıştır. Buna göre hesaplanan maliyetler aşağıda belirtilmektedir.

1. FARMAKOTERAPİ YÖNTEMİNİN MALİYET BULGULARI

Araştırma kapsamında farmakoterapi yönteminin maliyet bulguları hesaplanırken SUT fiyatları, hasta dosyaları, uzman görüşleri, Türk Nöroloji Derneği ve Türk Parkinson Hastalığı Derneği'nin 2018 Raporu ve hastanenin idari, mali ve klinik verileri kullanılmıştır. PH'nin farmakolojik tedavisinde maliyet kaynakları; poliklinik maliyeti, test ve tetkikleri içeren hizmet maliyeti ve ilaç maliyetinden oluşmaktadır. Bu maliyet kalemleri aşağıda detaylı şekilde verilmiştir.

1.1. Ayaktan Başvuru Maliyeti

Parkinson hastaları genellikle ayaktan takip edilmektedir. PH'nin ayaktan tedavi maliyeti; poliklinik maliyeti, bazı test ve tetkikleri içeren çeşitli sağlık hizmetlerinden oluşmaktadır. Tablo 21'de hastaların evrelerine göre yıllık ayaktan tedavi maliyeti hesaplanmış ve sunulmuştur. PH'ye sahip hastaların ayakta başvuru maliyetleri içinde poliklinik muayenesi (nöroloji ve fizik tedavi ve rehabilitasyon), konsültasyon, sağlık raporu, bazı test ve tetkikler yer almaktadır. Tablo 21'e göre 1. evre, 2. evre, 3. evre, 4. evre ve 5. evre hastalık evresine sahip hastaların yıllık ortalama maliyetleri sırası ile 504 TL (16,55 \$), 1001,18 TL (32,9 \$), 1048,59 TL (34,4 \$), 1192,89 (39,16 \$) ve 1155,3 TL (37,9 \$)'dir. Hastaların bir sonraki evreye geçmesiyle birlikte toplam maliyetlerinin yükseldiği görülmektedir. Genel anlamda en yüksek maliyetlerin poliklinik maliyetlerinden oluştuğu görülmektedir

Tablo 21. PH'nin Ayaktan Tedavi Maliyeti

SUT Kodu	İşlem Adı	Uygulanan Hasta Oranı (%)					Ortalama Kullanım (Gün/Adet)					Birim Fiyat (TL)	Yıllık Toplam Maliyet (TL)				
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5		Evre 1	Evre2	Evre3	Evre4	Evre5
1300	Nöroloji Muayene	100	100	100	100	100	3	4	5	5	6	168	504	672	840	840	1008
1800	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Muayene	-	-	33,3	-	16,7	-	-	1,5	-	1	166	-	-	82,91	-	27,8
520.010	Konsültasyon	-	25,0	33,3	-	33,4	-	1	1	-	2	18,43	-	4,6	6,13	-	12,3
520.050	Sağlık Kurulu Raporu	-	-	22,2	67,6	83,3	-	-	1	2	2	15,61	-	-	3,46	21,1	26
703530*	Pozisyonel nistagmus araştırılması	-	-	-	16,6	-	-	-	-	1	-	54,95	-	-	-	9,12	-
702770*	Nöropsikolojik test	-	-	-	16,6	-	-	-	-	1	-	27,47	-	-	-	4,56	-
SUT Kodu	İşlem Adı #	Uygulanan Hasta Oranı (%)					Ortalama Kullanım (Gün/Adet)					Birim Fiyat (TL)	Yıllık Toplam Maliyet (TL)				
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5		Evre 1	Evre2	Evre3	Evre4	Evre5
803850	Vertabrel Arter Renkli Doppler US (tek,bilateral)	-	75	-	-	-	-	1	-	-	-	79,32	-	59,49	-	-	-
803680	Karotis renkli doppler Us (tek, bilateral)	-	75	-	-	-	-	1	-	-	-	79,32	-	59,49	-	-	-
703200	EMG, polinöropati protokolu	-	-	-	16,6	-	-	-	-	1	-	207,9	-	-	-	34,51	-
Bilgisayarlı Tomografi (BT)▲																	
R101430	BT anjiyografi, Beyin	-	50	-	-	-	-	1	-	-	-	205,7	-	102,8	-	-	-
R101440	BT anjiyografi, Karotis arter	-	50	-	-	-	-	1	-	-	-	205,7	-	102,8	-	-	-
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)+																	
R103050	MRG, Beyin	-	-	11,1	50	33,4	-	-	2	-	1	243,2	-	-	54	243,2	81,2
R103670	MRG, Servikal vertebra, kontrastsız	-	-	11,1	-	-	-	-	1	-	-	243,2	-	-	27	-	-
R103750	MRG, Temporomandibular eklem-bilateral, kontrastlı	-	-	11,1	-	-	-	-	1	-	-	316,2	-	-	35,09	-	-
R103070	MRG, Beyin, difüzyon	-	-	-	16,6	-	-	-	1	-	-	243,2	-	-	-	40,4	-
Toplam (₺)													504	1001,18	1048,59	1192,89	1155,3
Toplam (\$)													16,55	32,9	34,4	39,16	37,9

SUT'un EK-2A/2 listesinde ayaktan başvurularda ilave olarak faturalandırılabilir işlemler kapsamında yer alan test ve tetkiklerdir.

*702770 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzman hekimi bulunan sağlık hizmeti sunucularınca yapıldığında faturalandırılır. Resmi psikiyatri dal hastanelerinde ve Sağlık Bakanlığı ile üçüncü basamak resmi sağlık hizmeti sunucularının bünyesindeki Arındırma Merkezlerinde yapılan işlem puanlarına % 30 ilave edilir.

+Radyoloji uzman hekim raporu ile faturalandırılır. Bu başlık altında yer alan her bir tetkik aynı sağlık hizmet sunucusunda acil haller hariç olmak üzere ayakta tedavide aynı hasta için bir ayda en fazla bir defa faturalandırılır. Aynı gün, bu başlık altında yer alan işlemlerden birden fazla yapılması halinde işlem puanı yüksek olanın tamamı, diğerlerinin her birinin %50'si faturalandırılır (SUT EK2-B).

▲Radyoloji uzman hekim raporu ile faturalandırılır. Aynı gün, bu başlık altında yer alan işlemlerden birden fazla yapılması halinde işlem puanı yüksek olanın tamamı, diğerlerinin her birinin % 50'si faturalandırılır. Bu başlık altında yer alan her bir tetkik, ayakta tedavide, aynı sağlık hizmet sunucusunda, acil haller hariç olmak üzere, aynı hasta için ayda en fazla bir defa faturalandırılır.

1.2. İlaç Maliyetleri

PH'de en önemli maliyet kalemlerinden biri de ilaç maliyetleridir. Tablo 22'de PH hastalarının kullandıkları ilaçlar ve ilaç maliyetleri ile ilgili bilgiler ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Tablo 22. Farmakoterapi İlaç Tedavisi Maliyeti

İlaç adı	Miktar (mg/ml)	PSF	Kamu fiyatı	Mg fiyatı	Kullanım doz ve süresi	Toplam maliyet (₺)	Toplam maliyet (\$)
Evre 1 Tedavi Ajanları						10.440,15	342,79
Dopamin Reseptör Agonistleri							
Pramipeksol							
Pacto ® 0,25 mg	100 tablet	306,86	220,94	8,84	Günde 1 defa 0,25 mg	806,43	26,48
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)							
Pexola ER Uzatılmış Salımlı ® 0,75 mg	30 tablet	174,55	125,68	5,58	Günde 1 defa 0,75 mg	1527,5	50,15
Pexa XR uzatılmış salımlı ® 3 mg	30 tablet	609,56	438,88	14,63	Günde 1 defa 3 mg	16.019,80	526
Piribedil							
Trivastal retard sürekli salımlı sağlayan kaplı tablet ® 50 mg	30 tablet	92,01	92,01	0,06	Günde 3 defa 150 mg	3.358,30	110,27
MAO-B İnhibitörleri							
Rasajilin							
Azilect ® 1 mg / Parlin ® 1 mg / Rajil ® 1 mg	30 tablet	808,43	582,07	19,402	Günde 1 defa 1 mg	7.081,85	232,53
Evre 2 Tedavi Ajanları						28.414,35	932,97
Levedopa							
Levedopa+Benserazid							
Madopar ® 125 mg	30 tablet	136,37	122,73	0,035	Günde 4 defa 500 mg	6.453,40	211,89
Dopamin Reseptör Agonistleri							
Pramipeksol							
Pacto ® 1 mg	100 tablet	1123,49	738,11	7,35	Günde 1 defa 2 mg	5.366,30	176,20
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)							
Parkyn ER uzatılmış salımlı ® 4,5 mg	30 tablet	973,05	700,6	5,19	Günde 1 defa 4,5 mg	8.524,60	279,90
Pexa XR ER uzatılmış salımlı ® 0,375 mg	30 tablet	90,37	81,33	7,22	Günde 1 defa 0,375 mg	988,2	32,44
Evre 3 Tedavi Ajanları						32.168,60	1056,24
Levedopa							
Levodopa+Karbidoopa+Entakapon							
Dopalevo ® 100/50/200 mg	100 tablet	770,81	554,98		Günde 4 defa 400/100/800 mg	7.592	249,28
Antipar ® 100/50/200 mg	100 tablet	770,81	554,98		Günde 4 defa 600/ 150/800 mg	7.592	249,28
Levodopa+ Benserazid							
Madopar HBS ® 125 mg	30 tablet	136,37	122,73		Günde 2 defa 250 mg	3193,75	104,86

İlaç adı	Miktar (mg/ml)	PSF	Kamu fiyatı	Mg fiyatı	Kullanım doz ve süresi	Toplam maliyet (₺)	Toplam maliyet (\$)
MAO-B İnhibitörleri							
Rasajilin							
Azilect ® 1 mg / Parlin ® 1 mg/ Rajil ® 1 mg /Nervogil ® 1 mg	30 tablet	808,43	582,07	19,40 2	Günde 1 defa 1 mg	7.081,85	232,52
Dopamin Reseptör Agonistleri							
Piribedil							
Trivastal retard sürekli salınım sağlayan kaplı tablet ® 50 mg	30 tablet	92,01	92,01	0,06	Günde 3 defa 150 mg	3.358,30	110,26
Ropinirol uzatılmış salımlı							
Requip XL ® 8 mg	28 tablet	636,92	375,78	1,68	Günde 1 defa 8 mg	4905,6	161,07
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)							
Pexola ER uzatılmış salımlı ® 1,5 mg	30 tablet	344,58	248,1	5,51	Günde 2 defa 3 mg	6037,1	198,22
Evre 4 Tedavi Ajanları						45.396	1490,56
Levedopa							
Levodopa+Karbidopa+Entakapon							
Dopalevo ® 100/50/200 mg	100 tablet	770,81	554,98	0,016	Günde 4 defa 400/100/800 mg	7.592	249,28
Stalevo ® 50/12,5/200 mg	100 tablet	425,23	425,23	0,016	Günde 4 defa 200/50/800 mg	6132	201,34
Levodopa+ Benserazid							
Madopar HBS ® 125 mg	30 tablet	138,62	124,76	0,033	Günde 4 defa 500 mg	6071,6	199,35
Dopamin Reseptör Agonistleri							
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)							
Pexola ER uzatılmış salımlı ® 1,5 mg	30 tablet	344,58	248,1	5,51	Günde 1 defa 1,5 mg	3018,55	99,11
PEXOLA ER uzatılmış salımlı ® 0,375 mg	30 tablet	90,37	81,33	7,23	Günde 2 defa 0,75 mg	1979,2	64,98
Pramipeksol							
Parkyn ® 1 mg /Parkipex ® 1 mg	100 tablet	1100,12	792,09	7,92	Günde 2 defa 2 mg	5782,2	189,85
Piripidil							
Trivastal retard sürekli salınım sağlayan kaplı tablet ® 50 mg	30 tablet	92,01	92,01	0,06	Günde 3 defa 150 mg	3.358,30	110,26
MAO-B İnhibitörleri							
Rasajilin							
Azilect ® 1 mg / Parlin ® 1 mg/ Rajil ® 1 mg / Nervogil ® 1 mg	30 tablet	808,43	582,07	19,40 2	Günde 1 defa 1 mg	7.081,85	232,52
Amantadin							
PK-Merz ® 100 mg	90 tablet	920,37	543,02	0,06	Günde 2 defa 200 mg	4380	143,81
Evre 5 Tedavi Ajanları						55.797,83	1832,09
Levedopa							
Levodopa+Karbidopa+Entakapon							
Stalevo ® 150/37,5/200 mg	100 tablet	454,19		0,011	Günde 4 defa 600/150/800 mg	6223,25	204,33
Dopalevo ® 150/37,5/200 mg	100 tablet	791,19	569,66	0,014	Günde 5 defa 750/187,5/1000	9900,625	328,08

İlaç adı	Miktar (mg/ml)	PSF	Kamu fiyatı	Mg fiyatı	Kullanım doz ve süresi	Toplam maliyet (₺)	Toplam maliyet (\$)
Levodopa+ Benserazid							
Madopar HBS ® 125 mg	30 tablet	138,62	124,76	0,033	Günde 1 defa 125 mg	1506	49,45
Dopamin Reseptör Agonistleri							
Ropinirol (uzatılmış salımlı)							
Requip XL® 8 mg	28 tablet	636,92	375,78	1,68	Günde 3 defa 24 mg	14.716,80	483,21
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)							
Pexola Er Uzatılmış Salımlı ® 3 mg	30 tablet	609,56	438,88	4,87	Günde 1 defa 3 mg	5.339	175,30
Pexa XR Uzatılmış Salımlı ® 2,25 mg	30 tablet	509,17	366,6	5,43	Günde 1 defa 2,25 mg	4.460,30	146,45
MAO-B İnhibitörleri							
Rasajilin							
Azilect ® 1 mg / Parlin ® 1 mg/ Rajil 1 ® mg /Nervogil ® 1 mg / Rasalas ® 1 mg	30 tablet	808,43	582,07	19,402	Günde 1 defa 1 mg	7.081,85	232,52
Amantadin							
PK-Merz ® 100 mg	90 tablet	920,37	543,02	0,06	Günde 3 defa 300 mg	6570	215,72

Hastaların kullandıkları etken maddeler ve buna bağlı olarak ilaç ve dozları evrelerine göre değişmektedir. Örneğin birinci evrede dopamin agonisti ve MAO-B inhibitörlü etken maddelerin kullanımı yaygınken, ikinci evrede bunlara ek olarak levodopa eklenmektedir. Tablo 22’de göre evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 ve evre 5 PH’li hastaların yıllık ilaç maliyetleri sırasıyla 10.440,15 TL (342,79 \$), 28.414,35 TL (932,97 \$), 32.168,60 TL (1056,24 \$), 45.396 TL (1490,56 \$) ve 55.797,83 TL (1832,09 \$)’dir.

2. DBS YÖNTEMİNİN MALİYET BULGULARI

DBS yönteminde toplam maliyetler; ameliyat işlem maliyeti, programlama maliyeti, pil değişim maliyeti ve DBS ameliyatı sonrası kullanılan ilaç maliyeti olmak üzere başlıklar altında ayrıntılı olarak incelenecektir.

2.1. DBS Yönteminin İşlem Maliyeti

DBS yönteminin geri ödeme kurumu perspektifinden yıllık hizmet maliyetlerinin belirlenmesinde SUT fiyat tarifesinde yer alan birim fiyatlar esas alınmıştır. Buna göre hesaplanan maliyetler Tablo 23’te belirtilmiştir. DBS işlemi SUT’a göre paket fiyat şeklinde sağlık kurumlarınca sunulmaktadır. Fakat ameliyatta

kullanılan bazı malzemeler paket dışı olup ayrıca faturalandırılmaktadır. Paket dışı olan işlemler Tablo 24'te sıralanmıştır.

DBS tedavisinin yıllık hizmet fiyatlarını kapsayan pakette Derin Beyin Nörostimülatörü İmplantasyonunun tek taraflı veya çift taraflı olmasına göre fiyatı değişmektedir. Çift taraflı DBS'nin paket ücreti 86.198,9 TL (2.830,3 \$), tek taraflı DBS'nin paket ücreti 56.539,9 TL (1.856,46 \$)'dir. Ayrıca Beyin Sinir Cerrahisi uzmanlarıyla yapılan görüşme neticesinde çift taraflı Derin Beyin Nörostimülatörü İmplantasyonu ameliyatının hastaların yaklaşık %90-95 civarına uygulandığı, tek taraflı Derin Beyin Nörostimülatörü İmplantasyonu ameliyatının ise %5 ile %10 civarı yapıldığı bilgisine ulaşılmıştır. Ayrıca mikroelektrot kayıt cihazı da paket ücret olarak kullanılmakta olup fiyatı 7032,99 TL (230,92 \$)'dir.

Tablo 23. DBS Yöntemi Hizmet Maliyeti

SUT kodu	İşlem Adı	İşlem Grubu	İşlem Puanı	Maliyet (₺)	Maliyet (\$)	Uygulanma Oranı (%)
P614860 (çift taraflı)	Derin Beyin Nörostimülatörü İmplantasyonu a. Yatak Bedeli, b. Refakatçi Bedeli, c. Muayene ve Konsültasyonlar, d. Operasyon ve Girişimler, e. Anestezi İlaçları ve Anestezi Bedeli, f. Yatış Dönemindeki İlaçlar, g. Laboratuvar, h. Radyolojik Tetkikler, ı. Kan ve Kan Ürünleri, i. Tıbbi Sarf ve Malzeme, m. Diğer (Tanıyla İlgili) Tüm İşlemler	A2	145.360,66	86.198,9	2.830,3	%90-95
P614870 (tek taraflı)	Derin Beyin Nörostimülatörü İmplantasyonu a. Yatak Bedeli, b. Refakatçi Bedeli, c. Muayene ve Konsültasyonlar, d. Operasyon ve Girişimler, e. Anestezi İlaçları ve Anestezi Bedeli, f. Yatış Dönemindeki İlaçlar, g. Laboratuvar, h. Radyolojik Tetkikler, ı. Kan ve Kan Ürünleri, i. Tıbbi Sarf ve Malzeme, m. Diğer (Tanıyla İlgili) Tüm İşlemler	A3	95.345,55	56.539,9	1.856,46	%5-10
P614910*	Mikroelektrot kayıt	B	11.860,02	7032,99	230,92	%100
Sut Eki- 2/C Tanıya Dayalı İşlem Puan Listesine Göre KN1271, KN1272, KN1273, KN1064, KN1065, KN1066, KN1067 Sut kodlu tıbbi malzemeler paket dışında ayrıca faturalandırılır. *Sut Eki- 2/C Tanıya Dayalı İşlem Puan Listesine Göre ameliyat ve elektrot puanlarına ek olarak faturalandırılır.						

Tablo 24'te paket dışı ödenen diğer tıbbi malzemeler bulunmaktadır. DBS işlemi sırasında paket dışı ödenen diğer tıbbi malzemelerden implante edilebilen beyin stimülatörlerinden biri seçildikten sonra diğer tıbbi malzemeler (beyin elektrodu, DBS mikroelevtrodu, hasta programlayıcısı ve uzatma kablosu) kullanılarak işlem gerçekleştirilmektedir. DBS işleminde, beyin elektrodu ve uzatma kablosu iki tane, diğerlerinden birer tane kullanılmaktadır.

Tablo 24. DBS Yönteminde Paket Dışı İşlemler

Sut kodu	İşlem Adı	Maliyet (TL)	Maliyet (\$)
KN1271*	Subkütan İmplant Edilebilen Beyin Stimülatörü, Tek Çıkışlı, Şarj Edilemeyen	154.625,63	5.077,06
KN1272*	Subkütan İmplant Edilebilen Beyin Stimülatörü, Çift Çıkışlı, Şarj Edilemeyen	181.104,0	5.946,47
KN1273*#	Subkütan İmplant Edilebilen Beyin Stimülatörü, Çift Çıkışlı, Şarj Edilebilir	200.681,88	6.589,30
KN1064*	Beyin Elektrodu (Lead) x 2	47.643,76	1.564,36
KN1065*	DBS Mikroelevtrodot	1.185,80	38,94
KN1066*	Hasta Programlayıcısı (Eksternal)	5.659,50	185,82
KN1067*	Uzatma Kablosu x2	12.705	417,16

*Esansiyel tremor, iskemi sonrası gelişen ilaca dirençli tremor, Parkinson hastalığı, distoni endikasyonlarında kullanılması halinde bedeli karşılanır. Bir nöroloji kliniğinde yatırılarak her türlü tıbbi tedavi uygulanmasına rağmen dirençli olduğunu belirtir ayrıntılı epikriz ile durumunun belgelenmiş olması gerekir. Psikiyatri, nöroloji (çocuk/erişkin) ve beyin cerrahisi uzman hekimleri tarafından düzenlenen heyet raporuna istinaden bedeli karşılanır.

Eksternal recharger (rechargeable pil için) neurostimülatör pulse generator ile birlikte ücretsiz verilmelidir.

2.2. DBS Yönteminin Programlama Maliyeti

DBS ameliyatı sonrasında nörostimülatörün uygun dozda ilaç salınımı için ayarlanması gerekmektedir. Bu çerçevede hastalara yatış yapılmadan günü birlik işlemle programlama yapılmaktadır. Uzmanlarla yapılan görüşmeler neticesinde programlamanın genellikle nörologlar tarafından yapıldığı fakat bazen Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanları tarafından da yapılabileceği belirlenmiştir.

DBS yönteminde nörostimülatör programlama maliyeti SUT'ta yer alan fiyat tarifesine göre yapılmaktadır. Uzman görüşüyle DBS ameliyatı sonrası yılda ortalama 8 kez programlama yapıldığı bilgisine ulaşılmış ve buna göre programlama maliyeti hesaplanmıştır. Tablo 25'te DBS'nin ameliyat sonrası düzenlemelerini içeren programlama maliyeti yer almaktadır. Ayaktan muayene ücreti ve nörostimülatör elektronik analiz- programlamayı içeren maliyet kalemlerinin tümü 810,64 TL (26,62 \$)'dir.

Tablo 25. DBS'nin Pil Ayarı Yapımı/ Programlama Maliyeti

Sut Kodu	İşlem Adı	Adet/Gün	Birim TL	Toplam (TL)	Toplam (\$)
520030	Normal poliklinik muayenesi	8	47,63	381,04	12,51
551170	Nörostimülatör elektronik analiz/ programlama	8	53,70	429,6	14,11
TOPLAM				810,64	26,62

2.3. DBS Yönteminin Pil Değişim Maliyeti

DBS ameliyatında takılan nörostimülatörün pil ömrü belli bir zaman sonra bitmektedir. Pil ömrü hastadan hastaya göre de değişkenlik göstermektedir. Nitekim literatür taraması sonucunda pil ömrünün çalışmalarda farklı kabul edildiği tespit edilmiştir. Zhu ve arkadaşları, Eggington ve diğerleri, Fann ve arkadaşlarının çalışmasında pil ömrü 5 yıl olarak alınmışken (Eggington vd., 2015, s. 112; Fann vd., 2020, s. 468; Zhu vd., 2014, s. 988), Fundament ve diğerlerinin (Fundament vd., 2016, s. 6) maliyet etkililik çalışmasında 4.5 yıl olarak kabul ettiği görülmektedir. Kawamoto ve arkadaşları ise uzun süreli maliyetler için pil ömrünü 3 yıl hesaplamıştır (Kawamoto vd., 2016, s. 629). Uzmanlarla yapılan görüşmelerde ise pil ömrünün 4 ile 5 yıl arasında değiştiği belirlenmiştir. Nihayetinde literatürle aynı doğrultuda olmak adına pil ömrü 5 yıl olarak kabul edilmiştir. Ayrıca pil ömrü, cihazın şarj edilebilir olup olmaması ile de yakından ilişkilidir. Literatüre göre şarj edilebilir DBS implantasyonunda pil ömrü 9 yıla yakın sürmektedir (Pietzsch, 2016, s. 696).

Pil değiştirme maliyeti; işlem için hastaneye yatma, cihazın çıkarılması, yeni bir cihazın maliyeti ve yoğun bakım maliyeti gibi maliyet kalemlerinden oluşmaktadır. Tablo 26'da bu maliyet kalemlerine ayrıntılı şekilde yer verilmiştir. Buna göre toplam pil değişim maliyeti 193.153,38 TL (6.342,10 \$)'dir.

Tablo 26. DBS Pil Değişim Maliyeti

Sut Kodu	İşlem Adı	Adet/Gün	Birim TL	Toplam (₺)	Toplam (\$)
510010	Standart yatak ücreti	7	123,5	864,5	28,38
510121	Refakatçi ücreti	7	41,16	288,12	9,46
P552003	Üçüncü basamak yoğun bakım yatak ücreti	1	3289,23	3289,23	108,0
520010	Konsültasyon	6	18,43	110,58	3,63
Laboratuvar *				895	29,38
Görüntüleme*				268,64	8,82
Genel Uygulama ve Girişimler					
Anestezi uygulamaları		1	1498,56	1498,56	49,18
550180	Anestezi D grubu	1	184,1	184,1	6,04
551170	Nörostimülatör Elektronik Analiz/Programlama	10	53,69	912,7	29,96
551180	Nörostimülatör pulse jeneratör revizyonu/çıkartılması	1	401,76	401,76	13,19
551190	Nörostimülatör pulse jeneratör yerleştirilmesi	1	937,61	937,61	30,78
KN1272#	Subkütan İmplant Edilebilen Beyin Stimülatörü, Çift Çıkışlı, Şarj Edilemeyen	1	181.104,00	181.104,00	5.946,47
Kan Ürünleri*				29,63	0,97
İlaçlar*				2192,49	71,98
Kullanılan Malzemeler*				206,46	6,77
TOPLAM				193.153,38	6.342,10

*Hasta faturalarından ortalama alınarak hesaplanmıştır.

Esansiyel tremor, iskemi sonrası gelişen ilaca dirençli tremor, Parkinson hastalığı, distoni endikasyonlarında kullanılması halinde bedeli karşılanır. Bir nöroloji kliniğinde yatırılarak her türlü tıbbi tedavi uygulanmasına rağmen dirençli olduğunu belirtir ayrıntılı epikriz ile durumunun belgelenmiş olması gerekir. Psikiyatri, nöroloji (çocuk/erişkin) ve beyin cerrahisi uzman hekimleri tarafından düzenlenen heyet raporuna istinaden bedeli karşılanır.

2.4. DBS Yönteminin İlaç Maliyeti

DBS işlemi sonrası ilaç kullanımı devam etmektedir. Yapılan çalışmalara göre DBS işlemi sonrası ilaç kullanımı azalmakta ve yaşam kalitesi artmaktadır. Bu bakımdan DBS ameliyatı sonrası PH ilaç maliyetlerinde kademeli bir azalma gösteren eğilimlere dayalı maliyet düşüşü esas alınmıştır. Maliyet azaltma faktörü üretmek için Pietzsch ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları maliyet etkililik çalışmasındaki model kullanılmıştır. Bu model; birkaç uzun vadeli çalışmanın bulgularına dayanmaktadır (Charles vd., 2004; Fasano vd., 2010; Rizzone vd., 2014; Schüpbach

vd., 2005; Weaver vd., 2012a). Çalışmalarda ameliyattan sonraki ilk yılın sonunda ilaç maliyetlerinde %32'lik bir azalma ve 2. yıldan sonra %39'luk gerileme olacağı belirtilmiştir (Charles vd., 2004, s. 475). 3 yıldan sonra levodopa eşdeğer dozunun %27 azalarak ilaç kullanım maliyetinin %40 düşeceği (Charles vd., 2004, s. 475; Weaver vd., 2012b, s. 1402), ameliyattan sonraki 5. yılın ardından günlük levodopa eşdeğer dozunun %58 düşerek ilaç kullanım maliyetini %45,4 azalacağı bildirilmiştir (Schüpbach vd., 2005, s. 1642). Ayrıca 6 yıl ve sonraki yıllarda ise ameliyat öncesi ilaç kullanım maliyetinin %55 düşeceği bildirilmiştir (Fasano vd., 2010, s. 2670; Rizzone vd., 2014, s. 379). Bu çalışmalar temel alınarak ilaç kullanım maliyetlerinde yıllara göre hesaplamalar yapılmıştır. Tablo 27'de evrelere göre DBS ameliyatı sonrası ilaç maliyetleri sıralanmıştır.

Tablo 27. Evrelere Göre DBS İlaç Maliyeti (TL ve Dolar)

Evreler	DBS Öncesi Maliyeti (₺)	1. Yılın Sonunda İlaç Maliyeti (₺)	3. Yılın Sonunda İlaç Maliyeti (₺)	5. Yılın Sonunda İlaç Maliyeti (₺)	6 ve Sonraki Yıllarda İlaç Maliyeti (₺)
H&Y 1	10.440,15	3.340,84	4.176,06	4.739,82	5.742,08
H&Y 2	28.414,35	9.092,59	11.365,74	12.900,11	15.627,89
H&Y 3	32.168,60	10.293,95	12.867,44	14.604,54	17.692,73
H&Y 4	45.396	14.526,72	18.158,40	20.609,78	24.967,80
H&Y 5	55797,83	17.855,31	22.319,13	25.332,21	30.688,81
	DBS Öncesi Maliyeti (\$)	1. Yılın Sonunda İlaç Maliyeti (\$)	3. Yılın Sonunda İlaç Maliyeti (\$)	5. Yılın Sonunda İlaç Maliyeti (\$)	6 ve Sonraki Yıllarda İlaç Maliyeti (\$)
H&Y 1	342,80	109,70	137,12	155,63	188,54
H&Y 2	932,97	298,55	373,19	423,57	513,14
H&Y 3	1056,24	338,00	422,50	479,53	580,93
H&Y 4	1490,56	476,98	596,22	676,71	819,81
H&Y 5	1832,10	586,27	732,84	831,77	1007,65

Maliyetler; ameliyat öncesi ilaç maliyeti ve ameliyat sonrası 1. yıl, 3. yıl, 5. yıl, 6 ve sonraki yıllara göre hesaplanmıştır. Üç durumda ilaç maliyetinin DBS işlemi sonrası azaldığı görülmektedir. Fakat ilaç maliyeti DBS ameliyatı sonrasında kademeli olarak düşerken 6. yıldan sonra ilaç maliyetinde artış olduğu tespit edilmiştir (Tablo 27).

Araştırma izni alınan hastanelerde DBS işlemini görmüş hastaların verilerine bakıldığında %90'ına çift taraflı şarj edilemeyen nörostimülatör cihazı takıldığı

bulgusuna ulaşılmıştır. Ayrıca Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanına çift taraflı nörostimülatör hastalarının tüm hastalar içindeki oranı sorulduğunda verilerle benzer şekilde hastaların yaklaşık %90-95'ini temsil ettiğini bildirmiştir. Bu bakımdan bu araştırmada çift taraflı şarj edilemeyen Derin Beyin Nörostimülatörü İmplantasyonu üzerinde durularak pil değişimi dahil tüm maliyetleri hesaplanmıştır.

Tablo 28’de tüm DBS maliyetlerinin özet bilgileri yer almaktadır. Çift taraflı şarj edilemeyen DBS’nin maliyeti, hasta programlama dahil 341.529,95 TL (11.213,99 \$)’dir. Hasta programlama maliyeti (bir yıllık) 810,64 TL (26,62 \$)’dir. Ayrıca her hasta için 5 yılın sonunda pil değişimi yapılmaktadır. Pil değişim maliyeti ise 193.153,38 TL (6.342,11 \$)’dir.

Tablo 28. Şarj Edilemeyen DBS implantasyonu Tüm Maliyetleri

SUT kodu	İşlem Adı	Maliyet (₺)	Maliyet (\$)
P61860	DB Nörostimülatörü İmplantasyonu	86.198,90	2.830,30
P614910	Mikroelektrot kayıt	7032,99	230,96
KN1272	Subkütan İmplant Edilebilen Beyin Stimülatörü (Şarj Edilemeyen)	181.104	5.946,47
KN1064	Beyin Elektrodu (Lead)	47.643,76	1.564,36
KN1065	DBS Mikroelektrot	1.185,80	38,94
KN1066	Hasta Programlayıcısı (Eksternal)	5.659,50	185,88
KN1067	Uzatma Kablosu	12.705	417,16
Hasta Programlama Maliyeti		810,64	26,62
Pil Değişimi Maliyeti		193.153,38	6.342,11
TOPLAM		341.529,95	11.213,99

Şarj edilebilir DBS implantasyonu, şarj edilemeye göre bir alternatiftir. Literatüre göre 9 yıla yakın kullanılabilir. Bu bakımdan örneklem içerisinde incelenen hastalara takılmamasına rağmen karşılaştırma yapabilmek adına SUT’ta belirtilen paket fiyatı hesaplanmıştır. Tablo 29’da bu işlemin maliyeti 361.107,83 TL (11.856,82 \$) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 29. Şarj Edilebilir DBS İmplantasyonu

SUT kodu	İşlem Adı	Maliyet (₺)	Maliyet (\$)
P61860	DB Nörostimülatörü İmplantasyonu	86.198,90	2.830,30
P614910	Mikroelektrot kayıt	7032,99	230,93
KN1273	Subkütan İmplant Edilebilen Beyin Stimülatörü (Şarj Edilebilir)	200.681,88	6.589,30
KN1064	Beyin Elektrodu (Lead) x 2	47.643,76	1.564,36
KN1065	DBS Mikroelektrot	1.185,80	38,94
KN1066	Hasta Programlayıcısı (Eksternal)	5.659,50	185,83
KN1067	Uzatma Kablosu x 2	12.705	417,16
Hasta Programlama Maliyeti		810,64	26,62
TOPLAM		361.107,83	11.856,82

Tablo 30’da PH’nin evrelerine göre tüm tedavi seçeneklerinin maliyetleri TL ve Dolar bazında sunulmuştur. Tablodaki maliyetler tedavinin ilk yılına ilişkin maliyet kalemlerinden oluşmaktadır. Ayrıca hem şarj edilebilir nörostimülatör hem de şarj edilemeyen nörostimülatörün pil değişim maliyetlerine de yer verilmiştir. Bu tablo farmakoterapi ve DBS tedavilerinin tüm maliyetlerinin özeti niteliğinde hazırlanmıştır.

Tablo 30. Tedavi Seçeneklerinin PH Evrelerine Göre Toplam Maliyetleri (Yıllık)

Maliyet Kalemleri	H&Y 1		H&Y 2		H&Y 3		H&Y 4		H&Y 5	
	TL	Dolar	TL	Dolar	TL	Dolar	TL	Dolar	TL	Dolar
FARMAKOTERAPİ TEDAVİSİ										
Ayaktan Tedavi M.	504	16,55	1.001,18	32,9	1.048,59	34,4	1.192,89	39,16	1.155,30	37,9
İlaç Maliyeti	10.440,15	342,79	28.414,35	932,97	32.168,60	1.056,24	45.396	1.490,56	55.797,83	1.832,09
TOPLAM	10.944,15	359,34	29.415,53	965,84	33.217,19	1.090,7	46.588,89	1.529,7	56.953,13	1.870,03
DBS TEDAVİSİ (ÇİFT TARAFLI NÖROSTİMÜLATÖR, ŞARJ EDİLEMEYEN)										
DBS İşlem Maliyeti	147.565,93	4.845,26	147.565,93	4.845,26	147.565,93	4.845,26	147.565,93	4.845,26	147.565,93	4.845,26
Hasta Programlama Maliyeti	810,64	26,62	810,64	26,62	810,64	26,62	810,64	26,62	810,64	26,62
İlaç Maliyeti	3.340,84	109,69	9.092,59	298,55	10.293,95	338,0	14.526,72	476,98	17.855,31	586,271
TOPLAM	151.717,41	4.981,57	157.469,16	5.170,43	158.670,52	5.209,88	162.903,29	5.348,86	166.231,88	5.458,15
Pil Değişim M. (5 yılda bir)	193.153,38	6.342,10	193.153,38	6.342,10	193.153,38	6.342,10	193.153,38	6.342,10	193.153,38	6.342,10
DBS TEDAVİSİ (ÇİFT TARAFLI NÖROSTİMÜLATÖR, ŞARJ EDİLEBİLİR)										
DBS İşlem Maliyeti	360.297,83	11.830,2	360.297,83	11.830,2	360.297,83	11.830,2	360.297,83	11.830,2	360.297,83	11.830,2
Hasta Programlama Maliyeti	810,64	26,62	810,64	26,62	810,64	26,62	810,64	26,62	810,64	26,62
İlaç Maliyeti	3.340,84	109,69	9.092,59	298,55	10.293,95	338,0	14.526,72	476,98	17.855,31	586,271
TOPLAM	364.449,31	11.966,51	370.201,06	12.155,37	371.402,42	12.194,82	375.635,19	12.333,80	378.963,78	12.443,09
Pil Değişim M. (9 yılda bir)	212.731,26	6.984,93	212.731,26	6.984,93	212.731,26	6.984,93	212.731,26	6.984,93	212.731,26	6.984,93

3. KLİNİK ETKİLİLİK BULGULARI

Bu bölümde PH'nin klinik etkililik bulgularına yer verilmiştir. PH hastalarının evrelerine göre yaşam kalitesi değerlerinin belirlenmesinde yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmaktadır. Bu araştırmada yaşam kalitesi ölçeğinin hastalara uygulanması hususunda izin alınamaması sebebiyle literatürden yazar tarafından elde edilen sistematik tarama sonuçları (Giral ve Yiğit, 2024, s. 109) ve en yakın tarihli meta analizi çalışması (Lannon vd., 2024) incelenerek sağlık fayda değerleri elde edilmiştir.

Giral ve Yiğit (2024), PH tedavi seçeneklerinden DBS'yi tıbbi tedaviyle karşılaştıran ekonomik değerlendirme çalışmalarını sistematik tarama metodolojisiyle incelemiştir. Çalışmada, belirlenen anahtar kelimelerle Medline, Pubmed ve Scopus veri tabanlarından 2010 yılı ve sonrasında İngilizce dilinde yayınlanmış açık erişimi olan tam metin 993 makaleye erişilmiştir. Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uyan 10 çalışma araştırma dahilinden incelenmiştir. Lannon ve arkadaşları (2024) ise, en iyi medikal tedaviye kıyasla DBS tedavisini karşılaştıran ekonomik değerlendirme çalışmalarını incelemiştir. Bu kapsamda 2190 makale taramış ve nihayetinde kriterlere uygun 14 makale tespit edilmiştir. 14 makaleden 13'ü PH üzerineyken, 1'i Distoni tedavisinde karşılaştırma yapmıştır.

Tablo 31'de literatürde PH'de DBS tedavisi ve ilaç tedavisine yönelik yapılmış ekonomik değerlendirme çalışmalarındaki etkililik değerlerine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Araştırmanın PH üzerine olması sebebiyle Tablo 31'de sadece PH'ye yönelik ekonomik değerlendirme çalışmalarının etkililik bilgilerine yer verilmiştir. Bu tabloda, Giral ve Yiğit (2024)'in yürüttüğü sistematik derleme çalışması ile Lannon ve arkadaşlarının (2024) meta analizi çalışması çerçevesinde hazırlanmış 14 makalenin bilgilerine yer verilmiştir.

Tablo 31. Literatürdeki Etkililik Değerlerine İlişkin Bilgiler

No	Yazar	Ülke	Çalışma Tipi	Etkililik Verileri Alınan Çalışma	Kullanılan Yaşam Kalitesi Anketi
1	(Tomaszewski ve Holloway, 2001)	ABD	MEA	(Chrischilles vd., 1998)	HRQOL
2	(Vallderiola vd., 2007)	İspanya	MEA	Kendi Hesaplamış	UPDRSII, EQ-5D
3	(Dams vd., 2013)	Almanya	MEA MYA	(Hoehn ve Yahr, 1967; Marttila ve Rinne, 1977)	UPDRSIII, H&Y, EQ-5D
4	(Zhu vd., 2014)	Hong Kong	MEA MYA	Kendisi Hesaplamış	UPDRSIII, EQ-5D
5	(Stroupe vd., 2014)	ABD	MEA MYA	Kendi Hesaplamış	UPDRS III HRQOL
6	(Egginton vd., 2015)	Birleşik Krallık	MEA MYA	(Deuschl vd., 2006)	PDQ-39 H&Y
7	(Walter ve Odin, 2015)	Birleşik Krallık ve Almanya	MEA MYA	(Deuschl vd., 2006; Lowin vd., 2011; Tomaszewski ve Holloway, 2001)	H&Y, EQ-5D
8	(Dams vd., 2016)	Almanya	MEA MYA	(EARLYSTIM RCT, 2013)	PDQ-39, EQ-5D
9	(Fundament vd., 2016)	Birleşik Krallık	MEA	(EARLYSTIM RCT, 2013)	PDQ-39, EQ-5D, UPDRSIII
10	(Kawamoto vd., 2016)	Japonya	MEA	(Hudry vd., 2006)	H&Y, EQ-5D
11	(McIntosh vd., 2016)	Birleşik Krallık	MYA	(Williams vd., 2010)	H&Y, EQ-5D
12	(Pietzsch vd., 2016)	ABD	MEA	(Deuschl vd., 2006; Egginton vd., 2015)	H&Y, EQ-5D
13	(Fann vd., 2020)	Tayvan	MEA	(Zhao vd., 2010)	UPDRSIII, H&Y,
14	(Guo vd., 2023)	Çin	MEA	(Liou vd., 2009; Palmer vd., 2000)	H&Y

Kaynak: Giral ve Yiğit, 2024; Lannon vd., 2024 kaynağı temel alınarak araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 31 incelendiğinde etkililik verilerinin üç çalışmada yazarlar tarafından hesaplandığı ve on bir çalışmada ise literatürden alındığı görülmüştür. En fazla etkililik değerlerinin alındığı kaynak (%21,4)'ün Deuschl ve diğerlerinin (2006) araştırması olduğu belirlenmiştir. Etkililik değerlerinin alındığı kaynakların çok fazla çeşitlilik göstermesi ve en fazla tercih edilen kaynağın çok az araştırmacı tarafından seçilmesi sebebiyle en güncel ekonomik değerlendirme çalışması olan Guo ve arkadaşlarının (2023) etkililik verilerini aldığı kaynaklar çalışmamıza dahil edilmiştir. Tablo 32'de araştırmanın modelinde kullanılan sağlık fayda değerlerine yer verilmektedir.

Tablo 32. Araştırmanın Modelinde Kullanılan Sağlık Fayda Değerleri

Durumlar	Değer	Kaynak
Evre 1		
%0-25 ‘OFF’ Zaman	0,74	Palmer vd., 2000
%26-50 ‘OFF’ Zaman	0,68	
%51-75 ‘OFF’ Zaman	0,64	
%76-100 ‘OFF’ Zaman	0,52	
Evre 2		
%0-25 ‘OFF’ Zaman	0,72	Palmer vd., 2000
%26-50 ‘OFF’ Zaman	0,72	
%51-75 ‘OFF’ Zaman	0,66	
%76-100 ‘OFF’ Zaman	0,49	
Evre 3		
%0-25 ‘OFF’ Zaman	0,643	Liou vd., 2009
%26-50 ‘OFF’ Zaman	0,555	
%51-75 ‘OFF’ Zaman	0,467	
%76-100 ‘OFF’ Zaman	0,379	
Evre 4		
%0-25 ‘OFF’ Zaman	0,387	Liou vd., 2009
%26-50 ‘OFF’ Zaman	0,299	
%51-75 ‘OFF’ Zaman	0,211	
%76-100 ‘OFF’ Zaman	0,123	
Evre 5		
%0-25 ‘OFF’ Zaman	0,131	Liou vd., 2009
%26-50 ‘OFF’ Zaman	0,043	
%51-75 ‘OFF’ Zaman	-0,045	
%76-100 ‘OFF’ Zaman	-0,133	

PH'nin evrelerine ve kapalı zaman yüzdesine göre hesaplanan sağlık fayda değerlerini Palmer ve diğerleri (2000), kısa form-36 (SF-36) ve Parkinson hastalığı anketi-39 (PDQ-39) ölçeklerini kullanarak hesaplamışken, Liou ve arkadaşları UPDRS aracılığıyla belirlemiştir (Tablo 32).

4. TANIMLAYICI İSTATİSTİK BULGULARI

Araştırma kapsamında hastaların yaşa ve cinsiyete göre demografik özellikleri ile hastalığın evrelerine göre klinik özellikleri Tablo 33'te sunulmuştur.

Tablo 33. Tanımlayıcı İstatistik Bulguları

Kişisel Özellikleri	Sadece Farmakoterapi Tedavi Ortalama (%)	DBS + Farmakoterapi Tedavi Ortalama (%)	Toplam Ortalama (%)		
Cinsiyet					
Kadın	12 (%38,7)	4 (%44,4)	16 (%40)		
Erkek	19 (%62,3)	5 (%55,5)	24 (%60)		
Toplam	31 (%77,5)	9 (%22,5)	40 (%100)		
Yaş Ortalamaları					
Kadın	70,5 (%37,9)	74,6 (%44,4)	72,6 (%39,5)		
Erkek	70,8 (%62,1)	75,4 (%55,5)	73,1 (%60,5)		
Toplam	70,7 (%76,3)	75 (%23,7)	72,8 (%100)		
Evrelerine Göre Sadece Farmakoterapi Alan Hasta Sayısı ve Ortalama (%)					
H&Y 1	H&Y 2	H&Y 3	H&Y 4	H&Y 5	Toplam
4 (%12,9)	5 (%16,1)	10 (%32,3)	6 (%19,3)	6 (%19,4)	31 (%100)

Tablo 33'te araştırma kapsamındaki 40 hastanın %77,5'inin (31 hasta) farmakoterapi tedavisi almış olduğu, %22,5'inin (9 hasta) DBS ile birlikte farmakoterapi tedavisi aldığı belirlenmiştir. Hastaların %40'ı kadın, %60'ı erkektir. PH'nin erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair klinik bilgiler göz önüne alındığında (Porter vd., 2006, s. 159), bu araştırmanın örneklemindeki hastaların cinsiyet dağılımı açısından benzer olduğu saptanmıştır.

Hastalığın genellikle yaşlı bireyleri etkilediği ve yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığının arttığı bilgisi dikkate alındığında (Rijk vd., 1995, s. 2148), araştırmadaki yaş ortalamasının (72,8) literatüre uygun olduğu söylenebilir. Yaş ortalamalarında

erkeklerle kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, iki tedavi arasındaki yaş farkının yaklaşık 4 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca evrelerine göre farmakoterapi alan hastalara bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunun 3. evrede (%32,3) olduğu belirlenmiştir. Bu durumun sebebi PH'nin özellikle birinci ve ikinci evresinde meydana gelen semptomlarının hafif olması ve bu durumun hastalığın tespit edilmesini engellemesidir (Cedarbaum ve Gancher, 1993, s. 5–6; Reynolds, 1880). DBS tedavisi, hastalara genellikle hastalığın geç evresi olarak nitelendirilen 4 ve 5. evresinde önerilmektedir (Savaş ve Akbostancı, 2014, s. 168) (Tablo 33).

5. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ BULGULARI

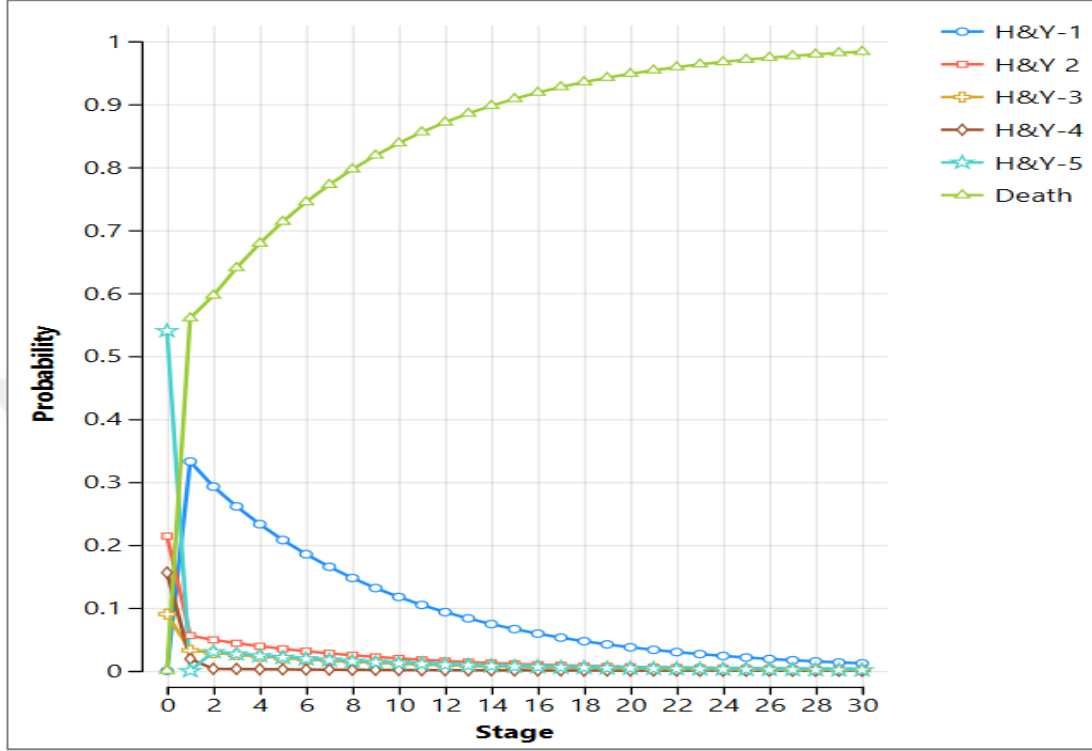
PH'li hastalarda farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavisinin maliyet etkililik analizi sonuçları bu bölümde yer almaktadır. Araştırma için tedavi seçeneklerinin maliyet-etkililik analizi TreeAge programında markov modeli oluşturularak belirlenmiştir. Bu kapsamda sonuçlar İMEQ, QALY başına ilave maliyet ve NBM (Net Monetary Benefit-Net Parasal Fayda) değerlerine göre analiz edilmiştir.

5.1. Markov Kohort Analizi Sonuçları

Bu bölümde PH'nin tedavi seçenekleri için 1000 hastanın 15 yıllık zaman dilimi süresince altı aylık döngüler kullanılarak farklı sağlık durumlarına geçişlerini simüle eden Markov Monte Carlo simülasyonu yer almaktadır. Farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi yöntemlerinin Markov olasılık grafikleri Şekil 16'da gösterilmektedir.

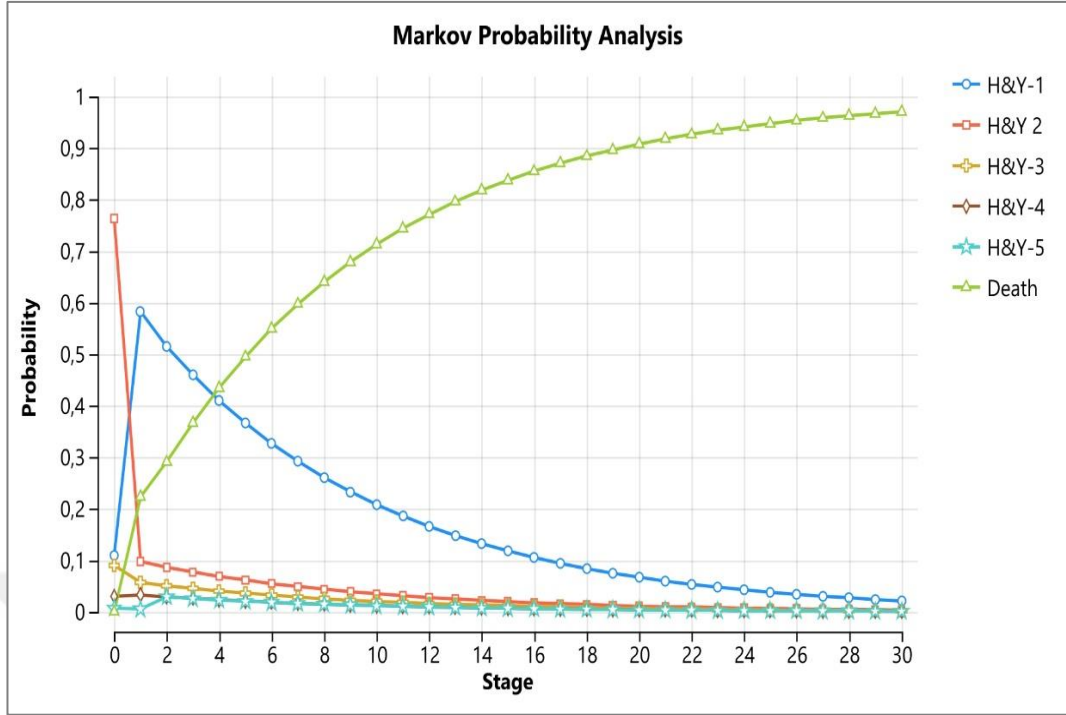
Şekil 16'da farmakoterapi tedavisinin Markov olasılık analizi grafiğine yer verilmiştir. Bu grafik hastalığın progresyonunun genel bir modelini sunmakta ve PH'li hastaların zaman içinde farklı H&Y evrelerinde veya ölüm durumunda bulunma olasılıklarını değerlendirmektedir. Bu kapsamda grafik incelendiğinde, en yüksek olasılığın H&Y 1 evresinde olduğu ve ilk başlardan yüksek olasılıkla başlarken zaman ilerledikçe kademeli bir şekilde azaldığı görülmektedir. H&Y 2 evresinde hastaların bulunma olasılığının başlangıçta hızlı bir yükselişi varken sonrasında seri bir şekilde sifıra yaklaştığı belirlenmiştir. Bu durum PH'li hastaların H&Y 2 evresinde kısa bir süre kaldığını göstermektedir. H&Y 3, 4 ve 5 evrelerindeki olasılıkların oldukça düşük

seviyelerde olduğu ve zaman geçtikçe kayda değer bir artış olmadığı saptamıştır. Ölüm durumunun zamanla en baskın sonuç haline geldiği, yıllar geçtikçe ölümün arttığı ve hastaların %98'inin 30. aşamada öldüğü belirlenmiştir.



Şekil 16. Farmakoterapi Markov Olasılık Analizi

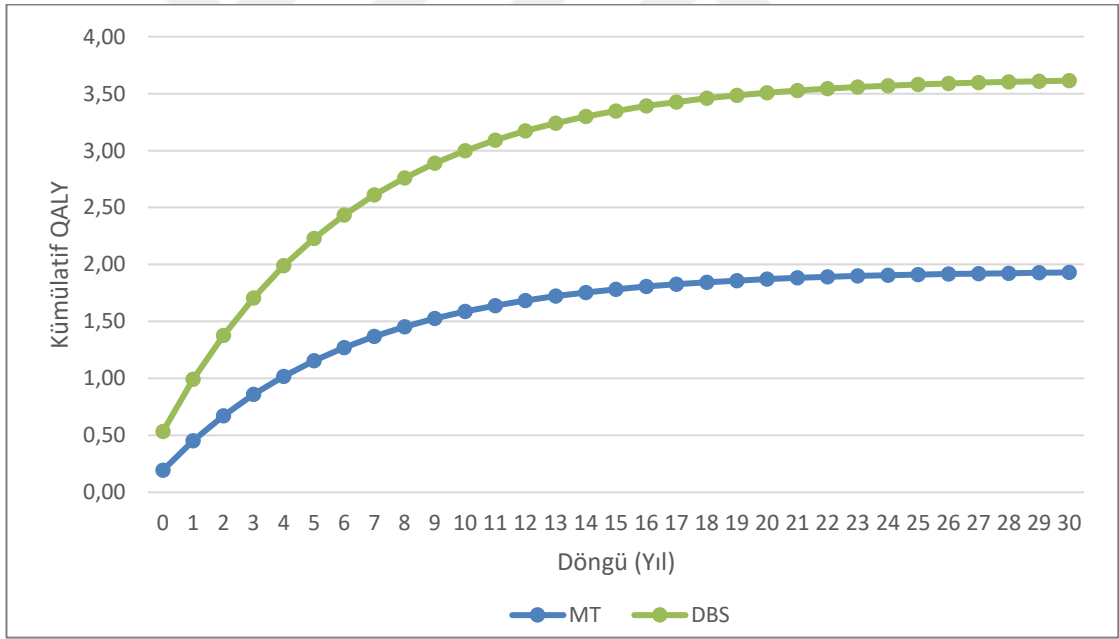
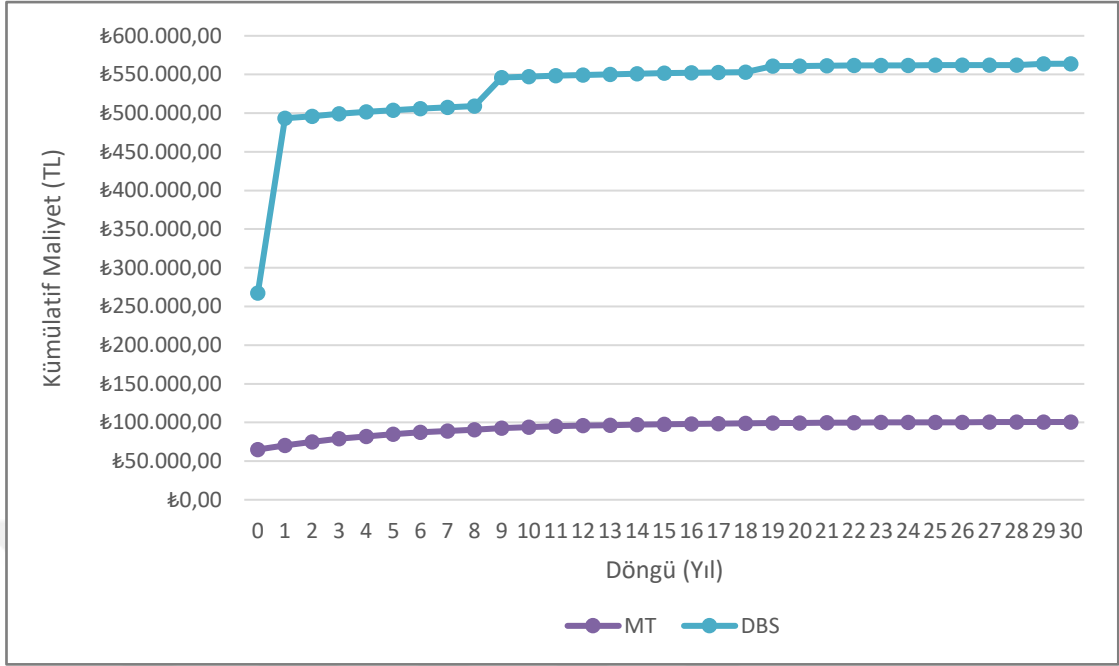
Şekil 17'de DBS tedavisini alan PH'li hastaların hangi evrede ne kadar süre kalabilecekleri konusunda değerlendirme yapmayı sağlayan Markov olasılık analizi grafiği bulunmaktadır. Grafik incelendiğinde hastaların başlangıç olarak H&Y 1 evresinde modele girme olasılığının yüksek olduğu görülmektedir. H&Y 2 evresinde hastaların bulunma olasılığının başlangıçta zirve yaptığı ve sonrasında hızlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Tüm H&Y evrelerinde hastaların bulunma olasılığı zamanla azalmış ve olasılıkları oldukça düşük seviyelerde (sıfıra yakın) stabil kalmıştır. Ölüm durumunda ise ölüm riskinin süreç boyunca giderek arttığı ve son aşamada (30. aşama) PH'li hastaların %98'ine yakınının öldüğü görülmektedir.



Şekil 17. DBS+Farmakoterapi Tedavisini Alan Hastalarının Markov Olasılık Analizi

TreeAge Programı kullanılarak 15 yıllık Markov Monte Carlo Simülasyon analizi ile tedavi yöntemlerinin kümülatif maliyet ve etkililik değerleri elde edilmiştir. Markov Monte Carlo simülasyon analizinde hesaplamalar 6 aylık döngü uzunluğuyla 30 döngüye kadar çalıştırılmıştır. Kümülatif maliyet ve QALY değerleri her bir döngüde yer alan hastaların 1000'e bölünmesiyle ilgili yıla ait kümülatif toplamlar şeklinde belirlenmektedir. Şekil 18'de farmakoterapi ve DBS tedavilerine yönelik kümülatif maliyet ve etkililik eğrileri yer almaktadır.

Şekil 18 incelendiğinde DBS'li tedavi seçeneğinin, farmakoterapi tedavi yöntemine göre hem daha maliyetli hem de daha yüksek etkililik değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca DBS tedavisinin kümülatif maliyetlerinde pil değişiminin (5 yılda bir kez) maliyetler üzerinde sıçramalara sebep olduğu görülmektedir.



Şekil 18. Tedavi Seçeneklerine Yönelik Maliyet ve Etkililik Eğrileri

Farmakoterapiye yönelik Markov kohort simülasyonuna Tablo 34’te yer verilmiştir. Bu kapsamda 214 hasta evre 2, 90 hasta evre 3, 156 hasta evre 4 ve 540 hasta evre 5’te Parkinson hastalığıyla modele dahil olmuşlardır. Birinci yılda geçiş olasılıklarına bağlı olarak evre 1’de 332, evre 2’de 56, evre 3’te 33, evre 4’te 19 ve ölüm durumunda kalan 560 hasta bulunmaktadır.

Tablo 34. Farmakoterapi Markov Kohort Simülasyonu

Döngü	Hasta Sayısı Olasılığı						Maliyet (₺)		QALY	
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Ölüm	Maliyet	Kümülatif	QALY	Kümülatif
0	0,000	0,214	0,090	0,156	0,540	0,000	64.958	64.958	0,193	0,193
1	0,332	0,056	0,033	0,019	0,000	0,560	5.532	70.489	0,260	0,453
2	0,293	0,049	0,029	0,003	0,030	0,596	4.503	74.993	0,219	0,672
3	0,261	0,044	0,026	0,003	0,027	0,640	3.825	78.817	0,187	0,858
4	0,233	0,039	0,023	0,003	0,024	0,679	3.241	82.059	0,159	1,018
5	0,208	0,035	0,020	0,002	0,021	0,714	2.747	84.805	0,136	1,154
6	0,185	0,031	0,018	0,002	0,019	0,745	2.328	87.134	0,116	1,269
7	0,165	0,028	0,016	0,002	0,017	0,772	1.974	89.108	0,099	1,368
8	0,147	0,025	0,014	0,002	0,015	0,797	1.674	90.781	0,084	1,453
9	0,131	0,022	0,013	0,001	0,013	0,819	1.943	92.724	0,072	1,525
10	0,117	0,020	0,011	0,001	0,012	0,838	1.204	93.928	0,061	1,586
11	0,105	0,018	0,010	0,001	0,011	0,856	1.023	94.951	0,052	1,639
12	0,093	0,016	0,009	0,001	0,010	0,871	867	95.818	0,045	1,684
13	0,083	0,014	0,008	0,001	0,008	0,885	736	96.554	0,038	1,722
14	0,074	0,012	0,007	0,001	0,008	0,898	625	97.179	0,033	1,754
15	0,066	0,011	0,006	0,001	0,007	0,909	530	97.709	0,028	1,782
16	0,059	0,010	0,006	0,001	0,006	0,919	450	98.159	0,024	1,806
17	0,053	0,009	0,005	0,001	0,005	0,927	382	98.541	0,020	1,826
18	0,047	0,008	0,005	0,001	0,005	0,935	324	98.865	0,017	1,843
19	0,042	0,007	0,004	0,000	0,004	0,942	382	99.248	0,015	1,858
20	0,037	0,006	0,004	0,000	0,004	0,948	234	99.482	0,013	1,871
21	0,033	0,006	0,003	0,000	0,003	0,954	199	99.680	0,011	1,882
22	0,030	0,005	0,003	0,000	0,003	0,959	169	99.849	0,009	1,891
23	0,027	0,004	0,003	0,000	0,003	0,963	143	99.992	0,008	1,899
24	0,024	0,004	0,002	0,000	0,002	0,967	122	100.114	0,007	1,905
25	0,021	0,004	0,002	0,000	0,002	0,971	103	100.218	0,006	1,911
26	0,019	0,003	0,002	0,000	0,002	0,974	88	100.306	0,005	1,916
27	0,017	0,003	0,002	0,000	0,002	0,977	75	100.380	0,004	1,920
28	0,015	0,003	0,001	0,000	0,002	0,979	64	100.444	0,004	1,923
29	0,013	0,002	0,001	0,000	0,001	0,982	76	100.520	0,003	1,926
30	0,012	0,002	0,001	0,000	0,001	0,984	54	100.574	0,003	1,929

Farmakoterapi için 15 yıllık (30 döngü) hesaplanan Markov Kohort model sonuçlarına göre kümülatif QALY değeri 1,929; kümülatif maliyet 100.574 TL

bulunmuştur (Tablo 34). DBS ile birlikte farmakoterapinin Markov kohort simülasyonu Tablo 35’te verilmiştir.

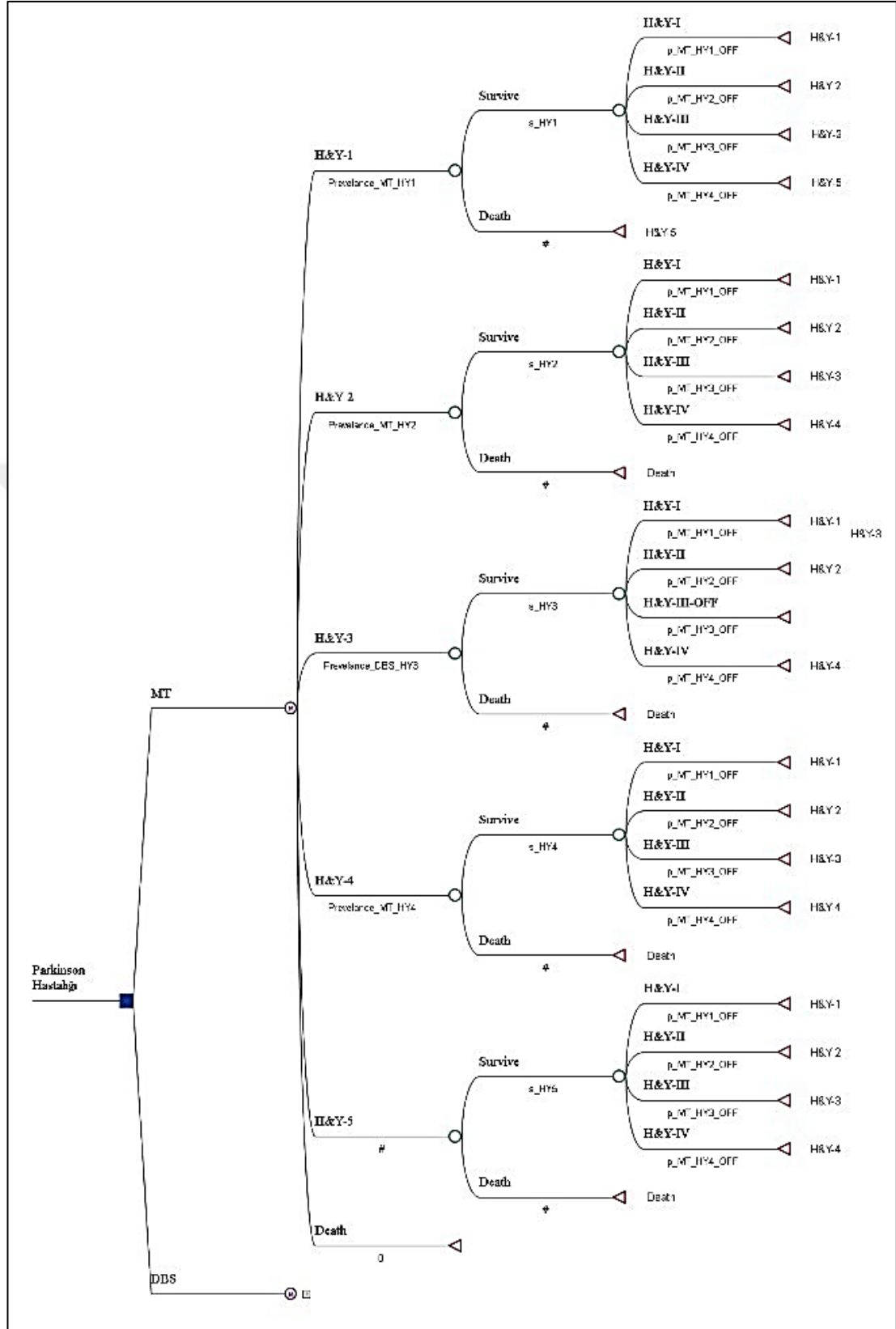
Tablo 35. DBS Kohort Simülasyonu

Döngü	Hasta Sayısı Olasılığı						Maliyet (₺)		QALY	
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Ölüm	Maliyet	Kümülatif	QALY	Kümülatif
0	0,110	0,763	0,090	0,030	0,007	0,000	267.531,95	267.531,95	0,535	0,535
1	0,583	0,098	0,057	0,033	0,006	0,223	225.836,31	493.368,26	0,456	0,991
2	0,514	0,086	0,050	0,029	0,029	0,290	2.592,28	495.960,54	0,386	1,377
3	0,459	0,077	0,045	0,026	0,026	0,367	3.101,33	499.061,87	0,330	1,707
4	0,410	0,069	0,040	0,023	0,023	0,434	2.649,35	501.711,21	0,282	1,989
5	0,366	0,062	0,036	0,021	0,021	0,495	2.263,23	503.974,44	0,241	2,229
6	0,327	0,055	0,032	0,019	0,018	0,549	1.933,39	505.907,83	0,206	2,435
7	0,292	0,049	0,029	0,017	0,016	0,597	1.651,62	507.559,45	0,176	2,611
8	0,261	0,044	0,026	0,015	0,015	0,640	1.410,91	508.970,36	0,150	2,761
9	0,233	0,039	0,023	0,013	0,013	0,679	37.161,57	546.131,92	0,128	2,889
10	0,208	0,035	0,020	0,012	0,012	0,713	1.153,68	547.285,60	0,110	2,999
11	0,186	0,031	0,018	0,011	0,010	0,744	1.173,94	548.459,54	0,094	3,092
12	0,166	0,028	0,016	0,009	0,009	0,771	1.002,85	549.462,39	0,080	3,172
13	0,148	0,025	0,015	0,008	0,008	0,796	856,70	550.319,09	0,068	3,240
14	0,132	0,022	0,013	0,008	0,007	0,818	731,84	551.050,93	0,058	3,299
15	0,118	0,020	0,012	0,007	0,007	0,837	625,18	551.676,11	0,050	3,348
16	0,105	0,018	0,010	0,006	0,006	0,855	534,07	552.210,18	0,043	3,391
17	0,094	0,016	0,009	0,005	0,005	0,870	456,23	552.666,41	0,036	3,427
18	0,084	0,014	0,008	0,005	0,005	0,884	389,74	553.056,16	0,031	3,458
19	0,075	0,013	0,007	0,004	0,004	0,896	7.744,67	560.800,83	0,027	3,485
20	0,067	0,011	0,007	0,004	0,004	0,908	284,42	561.085,25	0,023	3,508
21	0,060	0,010	0,006	0,003	0,003	0,917	242,97	561.328,21	0,019	3,527
22	0,053	0,009	0,005	0,003	0,003	0,926	207,56	561.535,77	0,017	3,544
23	0,048	0,008	0,005	0,003	0,003	0,934	177,31	561.713,08	0,014	3,558
24	0,043	0,007	0,004	0,002	0,002	0,941	151,47	561.864,55	0,012	3,570
25	0,038	0,006	0,004	0,002	0,002	0,947	129,39	561.993,94	0,010	3,580
26	0,034	0,006	0,003	0,002	0,002	0,953	110,53	562.104,47	0,009	3,589
27	0,030	0,005	0,003	0,002	0,002	0,958	94,43	562.198,90	0,008	3,596
28	0,027	0,005	0,003	0,002	0,002	0,963	80,66	562.279,56	0,006	3,603
29	0,024	0,004	0,002	0,001	0,001	0,967	1.602,90	563.882,46	0,005	3,608
30	0,022	0,004	0,002	0,001	0,001	0,970	42,48	563.924,94	0,005	3,614

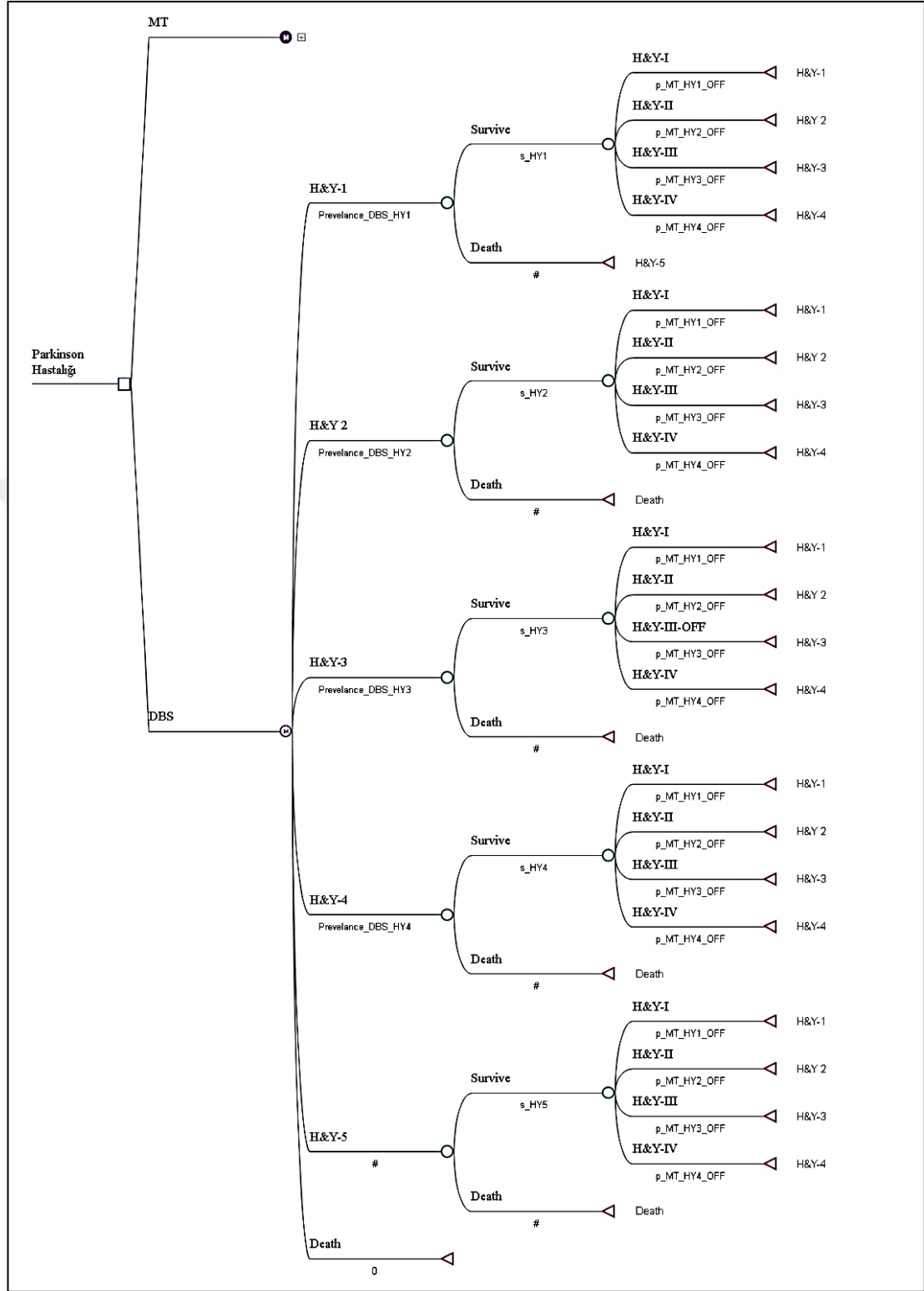
Tablo 35'teki DBS Markov kohort simülasyonu incelendiğinde; PH hastalığıyla 110 hasta evre 1, 763 hasta evre 2, 90 hasta evre 3, 30 hasta evre 4 ve 7 hasta evre 5'de modele girmiştir. Birinci yılda geçiş olasılıklarına bağlı olarak evre 1'de 583, evre 2'de 98, evre 3'de 57, evre 4'de 33, evre 5'de 6 ve ölüm durumunda kalan 223 hasta bulunmaktadır. DBS'li tedavi seçeneği için 15 yıllık (30 döngü) hesaplanan Markov kohort model sonuçlarına göre kümülatif QALY değeri 3,614; kümülatif maliyet 563.924,94 TL bulunmuştur.

5.2. Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları

PH'li hastalarda farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavilerinin 15 yıllık (30 döngü) zaman boyunca maliyet ve QALY değerleri TreeAge programında maliyet-etkililik analiziyle değerlendirilmiştir. Maliyet etkililik analizi sonuçları tedavi seçeneklerine göre karar ağacı üzerinde Şekil 19'te ve Şekil 20'de gösterilmiştir.



Şekil 19. Farmakoterapi Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi Bulgularının Karar Ağacında Gösterimi



Şekil 20. DBS+Farmakoterapi Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi Bulgularının Karar Ağacında Gösterimi

5.2.1. QALY Sağlık Ölçütüne Göre Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları

Yapılan analiz sonucunda DBS’li tedavi farmakoterapiye göre 463.350,97 TL daha maliyetli ve 1,68 puan daha etkili bulunmuştur. Farmakoterapide QALY başına düşen toplam maliyet 52.110,86 TL iken, DBS’li tedavi için 156.211,89 TL’dir. Nihayetinde DBS’li tedavinin farmakoterapiye göre İMEO’su 275.804,15 TL hesaplanmıştır. Tablo 36’da tedavi seçeneklerinin 1, 5, 10 ve 15 yıllık sürelerde maliyet etkililik analizinin özet bilgileri yer almaktadır.

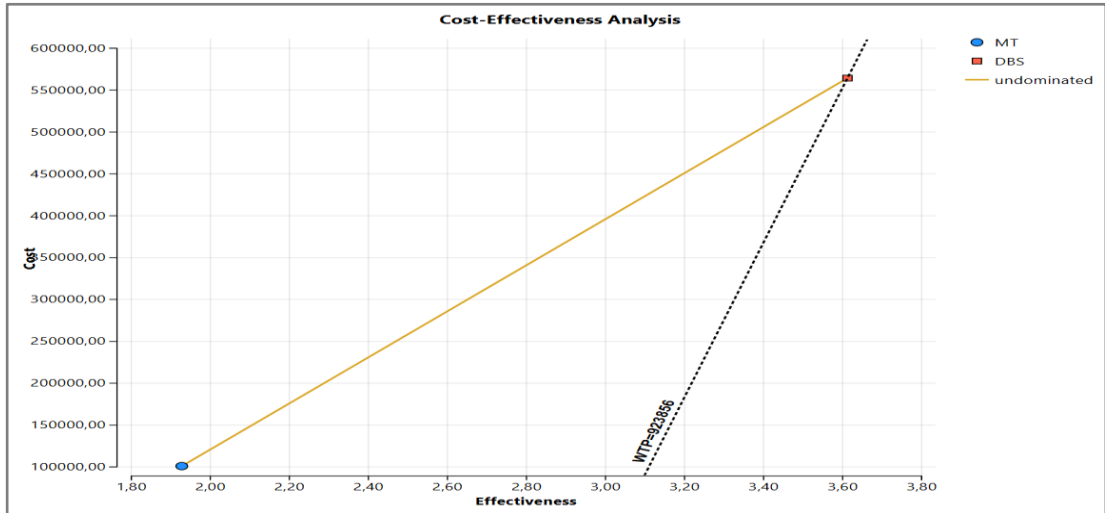
Tablo 36. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Tedavi Yöntemlerinin İlave Maliyet Etkililik Oranı

Tedavi Türü	Maliyet (₺)	İlave Maliyet (₺)	QALY	İlave Etkililik (QALY)	Maliyet/ QALY	İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO)	Karar
1. yıl sonunda							
Farmako terapi	74.992,51		0,67		111.658,38		
DBS	495.960,54	420.968,03	1,38	0,71	360.163,74	596.764,53	Maliyet etkili değil
5. yıl sonunda							
Farmako terapi	93.928,28		1,59		59.207,83		
DBS	547.285,60	453.357,32	3,00	1,41	182.516,33	321.042,68	Maliyet etkili değil
10 yılın sonunda							
Farmako terapi	98.159,06		1,81		54.352,69		
DBS	561.085,25	462.926,19	3,51	1,70	159.961,14	131.976,74	Maliyet etkili
15 yılın sonunda							
Farmako terapi	100.573,96		1,93		52.110,86		
DBS	563.924,94	463.350,97	3,61	1,68	156.211,89	275.804,15	Maliyet etkili

Tablo 36 incelendiğinde 1. yılda; DBS’li tedavinin, farmakoterapiden daha etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen yüksek maliyetli bir seçenek olduğu görülmektedir. Bu bakımdan maliyet farkının çok büyük olması sebebiyle DBS’nin birinci yılda maliyet etkili olmadığı belirlenmiştir. DBS maliyetinin birinci yılda fazla olmasının sebebi ameliyat maliyetlerinin ilk yılda yüksek olması ve DBS’nin etkililiğinin daha düşük olmasıdır. 5. Yılın sonundaki maliyet etkililik analizi

sonuçlarına bakıldığında, DBS'nin maliyeti düşmüş ve uzun vadede etkinliği artmıştır. Fakat yine de DBS'li tedavi, farmakoterapiye kıyasla maliyet etkili değildir.

10 yıllık analiz sonuçlarında, DBS'li tedavi maliyet bakımından avantajlı hale gelmiş ve QALY değerinde önemli bir artış olmuştur. Bu nedenle 10 yıllık analizde maliyet etkili bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. 15 yıllık analiz bulgularına göre DBS'li tedavinin farmakoterapiye göre hem QALY'deki artış hem de maliyetlerin daha da düşmesi sebebiyle maliyet etkili bir tedavi yöntemi olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, kısa vadede (1-5 yıl), DBS'li tedavi yüksek maliyeti nedeniyle maliyet-etkili değilken, orta ve uzun vadede (10-15 yıl) maliyet-etkili bir tedavi seçeneği olmaktadır. Bu tablo, tedavi seçiminde zaman perspektifinin önemli olduğunu ve DBS'li tedavinin uzun vadede üstünlük sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bu karar, ülkenin maliyet-etkililik eşiğine göre değişebilmektedir. Bu bakımdan tedavilerin kabul ya da red kararı alınırken İMEÖ değerinin belirlenen eşik değer (WTP) ile karşılaştırılması da gereklidir. Araştırma kapsamında eşik değer kişi başı GSYİH'in 3 katına (923.856 TL) kadar maliyet etkili kabul edilmiş ve tedavilerin kabul edilebilir sınırlar içinde yer alıp almadığı kontrol edilmiştir. Şekil 21'de tedavilerin maliyet etkililik düzlemindeki dağılımları bulunmaktadır.



Şekil 21. Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Etkililik Düzlemindeki Dağılımları

Şekil 21'de WTP'ye göre oluşturulan maliyet etkililik düzlemi incelendiğinde, DBS'li tedavinin 15 yıllık süre boyunca kümülatif QALY toplamı 3,614, maliyeti ise

563.924,94'TL'dir. PH'nin tedavi seçeneklerinin eşik değer ile karşılaştırılması sonucunda DBS'li tedavinin eşik değer sınırında yer aldığı ve farmakoterapiye kıyasla daha maliyet etkili olduğu belirlenmiştir.

5.2.2. NMB Sağlık Ölçütüne Göre Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları

Maliyet etkililik analizi sonuçları, İMEO'ya ek olarak net parasal fayda (NMB) değerine göre de hesaplanmıştır. Alternatif müdahaleleri değerlendirirken her zaman İMEO değeri tek başına yeterli olmamaktadır. Bu nedenle NMB, maliyet etkinlik sonuçlarının değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır (Ross vd., 1973, s. 55). NMB hesaplanırken ödemeye istekli olunan eşik değere göre parasal bakımdan hesaplanmaktadır. NMB değeri hesaplanırken her bir alternatif tedavi seçeneğinin ilave QALY değeri, belirlenen eşik değerle çarpılmakta ve sonuç toplam maliyetten çıkarılmaktadır. Alternatif seçenekler karşılaştırılırken NMB değerinin pozitif NMB ($NMB \geq 0$) olması beklenir. NMB'nin değeri sıfırdan büyük olduğunda standart tedavi seçeneğine göre maliyet etkili, NMB'nin 0'dan küçük (negatif NMB) olduğunda maliyet etkili olmadığını göstermektedir (Reed, 2014, s. 1655). Farmakoterapi ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavilerinin NMB değerleri Tablo 37'de bulunmaktadır.

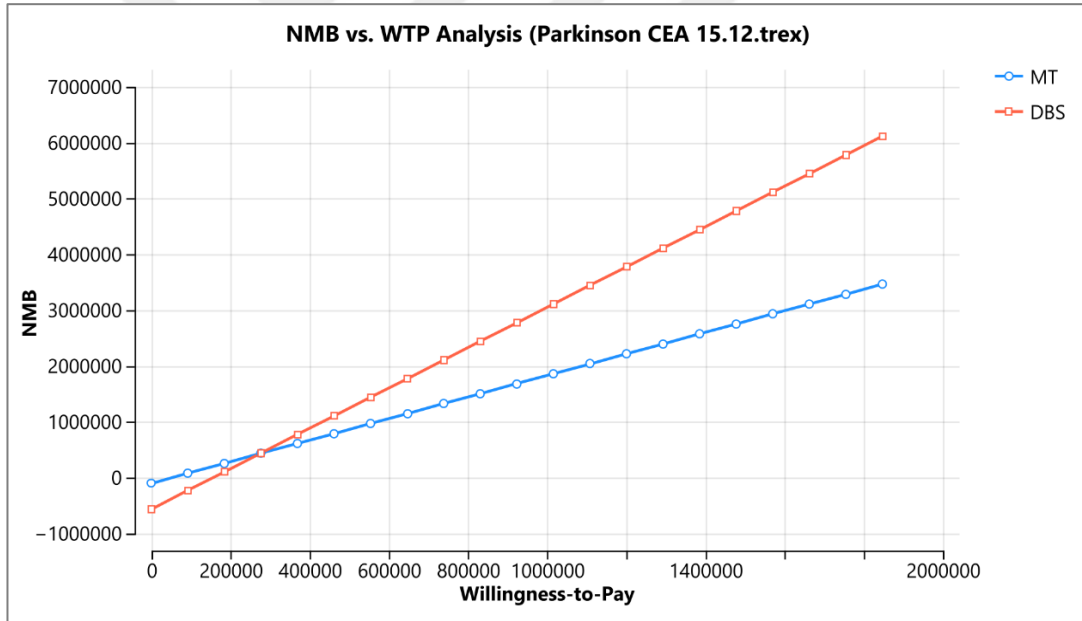
Tablo 37. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Net Parasal Faydaları

Tedavi Türü	Toplam Maliyet (₺)	Toplam Etkililik (QALY)	WTP	NMB= (Eff*WTP)- Cost	INMB (İlave Net Parasal Fayda)
Farmakoterapi	100.573,96	1,93	923.856,00	1.828.819,93	
DBS	563.924,94	3,61		3.049.833,37	1.221.013,44

Tablo 37 incelendiğinde, NMB değerinin hesaplanması sonucunda DBS'li tedavinin farmakoterapiye göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca DBS'li tedavinin INMB değerinin pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu kapsamda NMB değerine göre de DBS'li tedavi seçeneği, farmakoterapiye kıyasla maliyet etkili olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Ülkeden ülkeye değişen eşik değerler sebebiyle PH'nin tedavi seçenekleri arasında daha şeffaf karşılaştırma yapmak ve daha güvenilir sonuçlara

erişebilmek için alternatif tedavi seçeneklerinin farklı eşik değerlerdeki NMB değerleri hesaplanmıştır.

Şekil 22’de farklı eşik değerlere göre farmakoterapinin ve DBS ile birlikte farmakoterapi tedavilerinin NMB analizi sonuçları yer almaktadır. Şekil incelendiğinde, DBS’li tedavinin genel olarak daha yüksek NMB değerine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca iki tedavi yönteminin bir WTP değerinde kesiştiği de belirlenmiştir. Kesişmenin olduğu WTP değeri noktasında, iki alternatif tedavi de eş değer olarak kabul edilir ve maliyet etkilidir. Kesişim noktasının solunda farmakoterapi yöntemi daha maliyet etkili iken, sağında DBS’li tedavi maliyet etkilidir. Sonuç olarak daha yüksek WTP değerinde, DBS’li tedavinin NMB’si daha yüksek olduğu için daha maliyet etkili seçenektir. Fakat WTP’nin daha düşük olduğu durumlarda farmakoterapinin de seçilebileceği belirlenmiştir.



Şekil 22. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Tedavilerinin Farklı Eşik Değerlere Göre NMB Analizi Sonuçları

5.3. Duyarlılık Analizi Bulguları

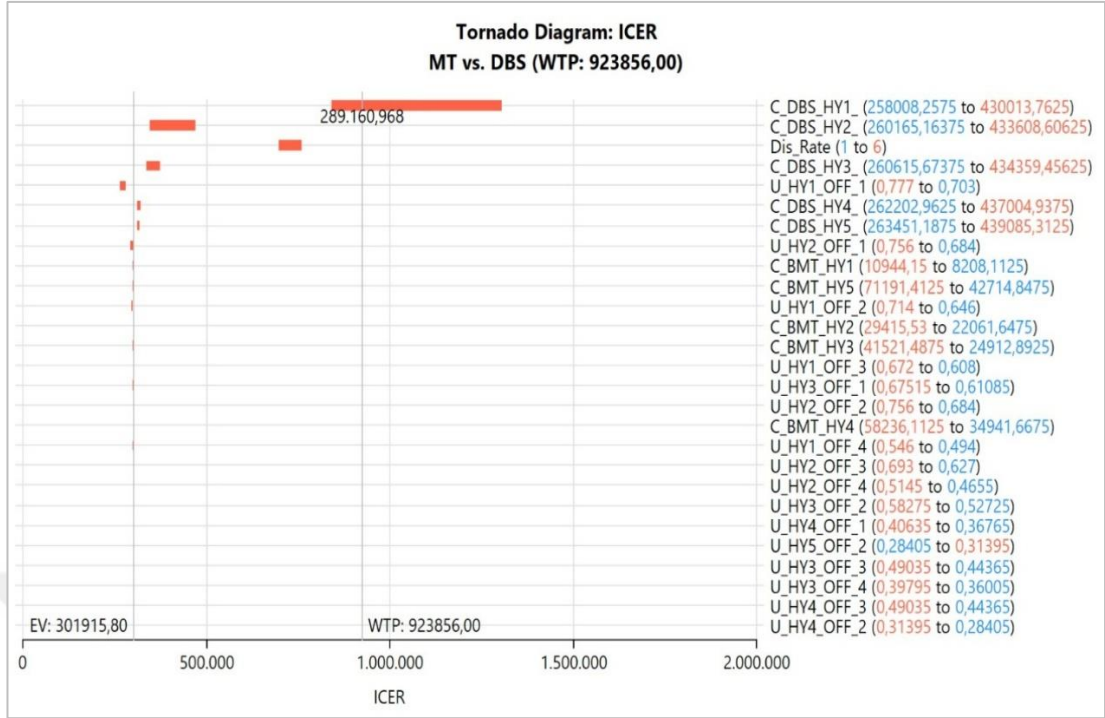
Ekonomik değerlendirme çalışmalarında araştırmanın maliyet etkililik sonuçları üzerindeki belirsizliği inceleyebilmek için sıklıkla duyarlılık analizi yapılmaktadır. Bu çalışmada model varsayımları üzerinden en kötü ve en iyi

senaryoyu kullanarak tek yönlü ve olasılıksal duyarlılık analizi (PSA) yapılmıştır. Tek yönlü duyarlılık analizinde sonuçlar tornado diyagramıyla sunulmuştur. Ayrıca belirsizliğin sonuçlar üzerindeki etkilerinin aynı anda değerlendirmesinde, hipotetik 1000 tekrar ve 500 örneklem üzerinde PSA yapılmıştır. PSA sonuçları WTP eşik değeri, maliyet etkililik düzlemi üzerinde dağılım diyagramı ve kabul edilebilirlik eğrileri kullanılarak test edilmiştir.

5.3.1. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi Sonuçları

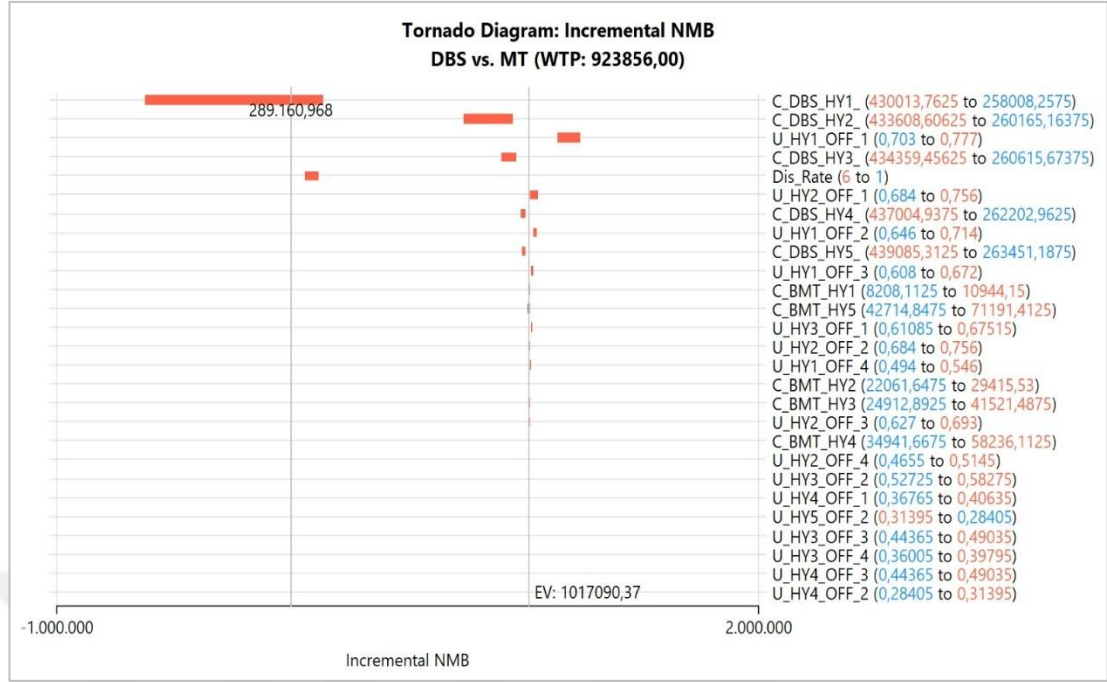
Araştırma kapsamında PH'nin tedavi seçeneklerinden farmakoterapi ve DBS+farmakoterapi arasında yapılan tek yönlü duyarlılık analizinde, seçilen tüm parametrelerin analiz bulguları üzerindeki belirsizliği alt ve üst sınırlar (%95 güven aralığı) arasında analiz yapılarak belirlenmiştir. Bu kapsamda alternatif tedaviler için yapılan duyarlılık analizi sonuçları tornado diyagramı ile sunulmuştur. Tornado analizi, modeldeki hangi girdilerin sonuçlar üzerinde en büyük etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Şekil 23'de WTP eşiği çerçevesinde, farmakoterapi ile DBS'li tedavi yöntemleri karşılaştırmış ve her bir parametrenin ICER üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Diyagrama bakıldığında parametrelerin ICER üzerinde en büyük etkisinin DBS'li tedavinin birinci evredeki maliyeti olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra DBS'li tedavinin diğer tüm evrelerindeki maliyetlerin de ICER'ı etkilediği tespit edilmiştir. Etkililik parametrelerinin, ICER üzerinde sınırlı etkisinin söz konusudur. İndirgeme oranının aralığı ve çubuğunun uzunluğu dikkate alındığında, bu parametrenin nispeten daha düşük hassasiyette sahip olduğu yorumu yapılabilmektedir. Sonuç olarak ICER üzerinde en fazla maliyet bileşenlerinin (özellikle DBS'li tedavinin maliyet bileşenleri) etkili olduğu ve bu bileşenlere ICER'ın daha fazla hassas olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 23. Tedavi Seçeneklerinin Tornado Duyarlılık Diyagramı (ICER'a göre)

Şekil 24'te belirlenen WTP eşiği çerçevesinde, farmakoterapi ile DBS+farmakoterapi yöntemleri karşılaştırmış ve her bir parametrenin Artırımlı Net Parasal Fayda (Incremental Net Monetary Benefit-INMB) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Tedavi seçeneklerini maliyet-etkililik açısından karşılaştırmak için ICER'a bir alternatif olarak INMB değeri kullanılmaktadır. Bu kapsamda INMB değerini etkileyen parametreler de önem arz etmektedir. Şekil 24'teki diyagrama bakıldığında, ICER'ı etkileyen parametrelerle hemen hemen benzer olduğu görülmektedir. INMB'yi en fazla etkileyen ve en hassas parametrenin, DBS'li tedavinin birinci evredeki maliyeti olduğu, ikinci ve üçüncü evrelerindeki maliyetlerinin de INMB üzerinde kayda değer bir etkisinin söz konusu olduğu belirlenmiştir. Ek olarak indirgeme oranının INMB üzerindeki etkisinin maliyet parametrelerinden daha az ancak yine de anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Etkililik parametrelerinde çubukların kısa olması, INMB hesaplaması üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 24. Tedavi Seçeneklerine Göre Tornado Duyarlılık Diyagramı (INMB'ye göre)

5.3.2. Olasılıksal Duyarlılık Analizi (PSA)

Olasılıksal duyarlılık analizi, belirsizlikleri göz önüne alarak tedavi maliyetinin ve etkinliğinin farklı olasılıklar altında toplam maliyet ve toplam sağlık faydalarını simüle etmektedir. Böylece araştırmadaki belirsizlikleri ve riskleri modelin çıktıları üzerinde görselleştirerek, daha sağlam ve güvenilir değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır. Bu araştırmada parametrelerin belirsizliğini test etmek için beta ve gamma dağılımları kullanılarak her parametre için programda belirlenen rastgele değerlere göre hipotetik 1000 tekrar ve 500 örnek ile Monte Carlo simülasyonu çalıştırılmıştır. Tablo 38'de farmakoterapi ve DBS+farmakoterapi tedavi yöntemlerine ait Monte Carlo Simülasyon raporu sunulmuştur.

Tablodaki Monte Carlo simülasyon raporunda model parametrelerinin %95 güven aralığında istatistiki bilgileri bulunmaktadır. Araştırmada beta ve gamma dağılımlarına göre DBS'li tedavinin NMB değerine göre farmakoterapiye nazaran daha yüksek değere sahip olduğu görülmektedir. Bu durum DBS'li tedavinin farmakoterapi tedavi yönteminden daha maliyet etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 38. PSA Monte Carlo Simülasyonu İstatistik Raporu

İstatistik	Maliyet (MT)	Maliyet (DBS)	Etkililik (MT)	Etkililik (DBS)	NMB (MT)	NMB (DBS)	dist_C_BM T_HY1	dist_C_BM T_HY2	dist_C_BM T_HY3	dist_C_BM T_HY4	dist_C_BM T_HY5
Mean	100.845,44	563.338,58	1,93	3,61	1.680.967,29	2.775.087,91	4.563,76	5.679,75	13.565,17	13.603,26	10.141,94
Std Deviation	14.344,70	91.428,14	0,06	0,12	59.396,91	140.980,06	2.968,82	8.625,79	8.637,73	8.452,41	268.064,30
Minimum	55.361,66	353.586,93	1,70	3,10	1.443.733,78	1.391.170,62	49,91	0,00	147,13	295,88	0,00
2.5%	76.168,15	435.335,05	1,80	3,38	1.561.119,21	2.489.005,10	671,27	1,70	2.246,52	2.504,53	0,00
10%	83.675,16	472.819,51	1,85	3,46	1.603.739,57	2.605.947,98	1.375,71	50,35	4.339,67	4.525,07	0,00
Median	99.563,71	553.170,01	1,93	3,62	1.682.236,78	2.783.614,76	3.926,37	2.250,61	11.700,55	11.975,07	0,00
90%	119.743,77	654.495,17	2,01	3,76	1.756.699,64	2.941.920,36	8.603,16	15.736,56	25.187,40	24.827,78	0,00
97.5%	132.873,32	751.921,19	2,05	3,83	1.792.556,96	3.019.976,02	11.913,17	30.528,59	34.439,26	34.477,44	0,26
Maximum	189.749,04	2.010.628,83	2,14	4,01	1.909.923,16	3.213.861,63	25.839,75	118.771,56	74.643,36	84.352,74	20.022.622,73
Sum	1.008.454.358,50	5.633.385.825,75	19.286,69	36.135,79	16.809.672.911,52	27.750.879.121,86	45.637.579,45	56.797.511,64	135.651.742,45	136.032.597,90	101.419.429,48
Size (n)	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Variance	205.770.305,08	8.359.103.893,99	0,004	0,013	3.527.993.487,21	19.875.377.540,76	8.813.888,75	74.404.279,31	74.610.398,75	71.443.172,38	71.858.468.588,82
Variance/Size	20.577,03	835.910,39	3,8875E-07	1,34012E-06	352.799,35	1.987.537,75	881,39	7440,43	7461,04	7144,32	7.185.846,86
SQRT[Variance/Size]	143,45	914,28	0,00	0,00	593,97	1409,80	29,69	86,26	86,38	84,52	2.680,64
95% % Lower Bound	100.564,28	561.546,62	1,93	3,61	1.679.803,13	2.772.324,75	4.505,57	5.510,69	13.395,88	13.437,60	4.887,98
95% % Upper Bound	101.126,59	565.130,54	1,93	3,62	1.682.131,45	2.777.851,07	4.621,95	5.848,81	13.734,47	13.768,92	15.395,91

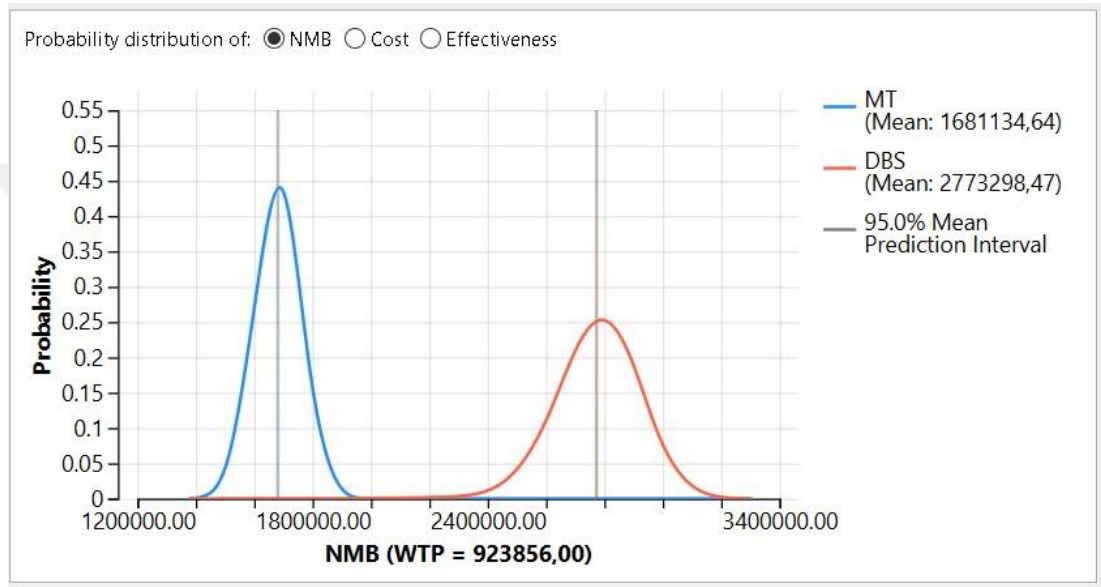
PSA Monte Carlo Simülasyonu İstatistik Raporu (Tablo 38'in Devamı)

İstatistik	dist_C_DBS_HY1	dist_C_DBS_HY2	dist_C_DBS_HY3	dist_C_DBS_HY4	dist_C_DBS_HY5	dist_e_ HY1_O FF_1	dist_e_ HY1_O FF_2	dist_e_ HY1_O FF_3	dist_e_ HY1_O FF_4
Mean	4.525,00	4.104,68	3.987,69	4.971,45	6.810,44	0,31	0,28	0,26	0,21
Std Deviation	67.404,86	93.566,30	57.003,32	57.127,47	76.636,81	0,12	0,10	0,10	0,08
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,03	0,03	0,02
2.5%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,11	0,10	0,08
10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,15	0,14	0,12
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,27	0,25	0,21
90%	0,00	0,00	0,00	0,98	0,90	0,47	0,41	0,40	0,32
97.5%	153,18	83,48	917,44	15.867,68	14.976,01	0,56	0,49	0,48	0,39
Maximum	2.288.046,99	6.252.074,94	1.738.384,68	2.140.970,83	3.434.605,50	0,81	0,71	0,72	0,59
Sum	45.249.993,15	41.046.820,35	39.876.945,63	49.714.472,02	68.104.430,64	3053,62	2797,95	2625,85	2141,36
Size (n)	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Variance	4.543.415.013,57	8.754.653.027,98	3.249.379.000,51	3.263.548.363,82	5.873.200.566,81	0,01	0,01	0,01	0,01
Variance/Size	454.341,50	875.465,30	324.937,90	326.354,84	587.320,06	0,00	0,00	0,00	0,00
SQRT[Variance/Size]	674,05	935,66	570,03	571,27	766,37	0,00	0,00	0,00	0,00
95% % Lower Bound	3.203,89	2.270,82	2.870,45	3.851,77	5.308,39	0,30	0,28	0,26	0,21
95% % Upper Bound	5.846,11	5.938,55	5.104,94	6.091,13	8.312,50	0,31	0,28	0,26	0,22

PSA Monte Carlo Simülasyonu İstatistik Raporu (Tablo 38'in Devamı)

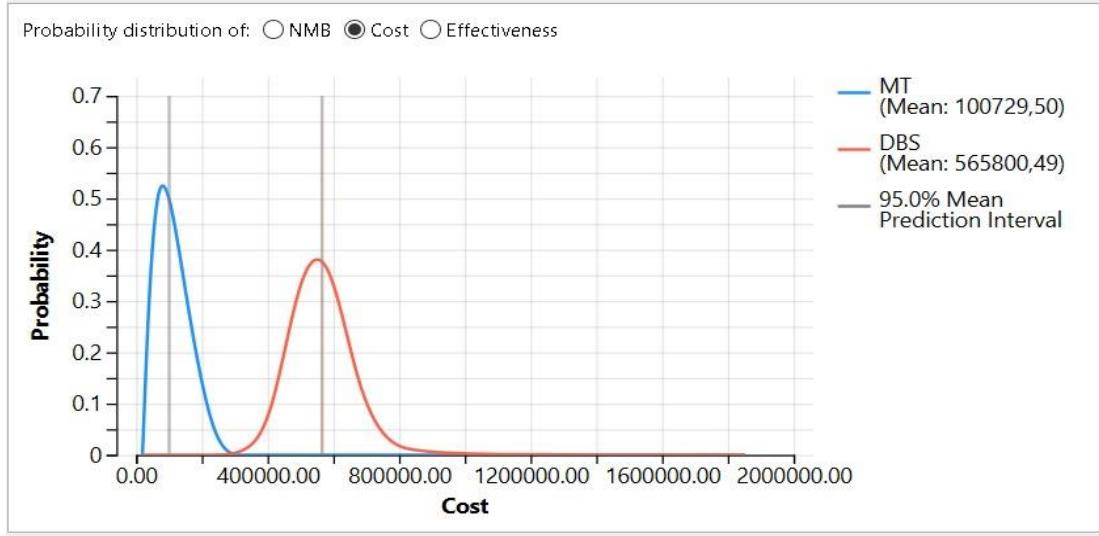
İstatistik	dist_e_H Y2_OFF_ 1	dist_e_H Y2_OFF_ 2	dist_e_H Y2_OFF_ 3	dist_e_H Y2_OFF_ 4	dist_e_H Y3_OFF_ 1	dist_e_H Y3_OFF_ 2	dist_e_H Y3_OFF_ 3	dist_e_H Y3_OFF_ 4	dist_e_H Y4_OFF_ 1	dist_e_H Y4_OFF_ 2	dist_e_H Y4_OFF_ 3	dist_e_H Y4_OFF_ 4	dist_e_H Y5_OFF_ 1	dist_e_H Y5_OFF_ 2	dist_e_H Y5_OFF_ 3	dist_e_H Y5_OFF_ 4
Mean	0,30	0,30	0,27	0,20	0,27	0,23	0,19	0,16	0,16	0,12	0,09	0,05	0,05	0,12	-0,02	-0,05
Std Deviation	0,10	0,10	0,09	0,06	0,07	0,06	0,05	0,09	0,10	0,10	0,09	0,08	0,03	0,01	0,50	0,50
Minimum	0,04	0,04	0,03	0,05	0,05	0,07	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	-1,86	-1,88
2.5%	0,12	0,12	0,11	0,10	0,14	0,12	0,10	0,03	0,02	0,01	0,00	0,00	0,01	0,10	-1,01	-1,03
10%	0,17	0,17	0,16	0,13	0,18	0,15	0,13	0,05	0,05	0,02	0,01	0,00	0,02	0,11	-0,67	-0,70
Median	0,29	0,29	0,26	0,20	0,26	0,22	0,19	0,14	0,14	0,10	0,06	0,02	0,05	0,12	-0,02	-0,06
90%	0,43	0,43	0,39	0,28	0,36	0,31	0,26	0,28	0,30	0,26	0,21	0,15	0,10	0,14	0,62	0,58
97.5%	0,51	0,51	0,47	0,33	0,42	0,35	0,30	0,37	0,40	0,38	0,33	0,29	0,13	0,14	0,96	0,92
Maximum	0,70	0,71	0,71	0,47	0,56	0,47	0,43	0,63	0,64	0,67	0,72	0,75	0,21	0,16	1,79	2,07
Sum	2978,96	2951,16	2714,40	2025,19	2653,06	2283,50	1923,31	1569,86	1586,19	1215,67	870,64	504,38	541,71	1231,47	-162,47	-548,69
Size (n)	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Variance	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,25	0,25
Variance/Si ze	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
SQRT[Vari ance/Size]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00
95% % Lower Bound	0,30	0,29	0,27	0,20	0,26	0,23	0,19	0,16	0,16	0,12	0,09	0,05	0,05	0,12	-0,03	-0,06
95% % Upper Bound	0,30	0,30	0,27	0,20	0,27	0,23	0,19	0,16	0,16	0,12	0,09	0,05	0,05	0,12	-0,01	-0,05

PSA sonuçları çerçevesince Şekil 25-27’de NMB, maliyet ve etkililik parametrelerine göre tedavi seçeneklerinin olasılıksal dağılımları yer almaktadır. Şekil 25’e bakıldığında, DBS’nin dağılımını daha geniş bir aralıkta yer almasına rağmen NMB değerinin (2.773.298,47) farmakoterapiye göre daha yüksek olduğu ve DBS’li tedavinin hem maliyet hem de etkililik açısından daha avantajlı olduğu belirlenmiştir. Buna karşın farmakoterapinin DBS’li tedaviye göre dağılımının daha dar ve NMB değerinin (1.681.134,64) daha düşük olduğu görülmektedir.



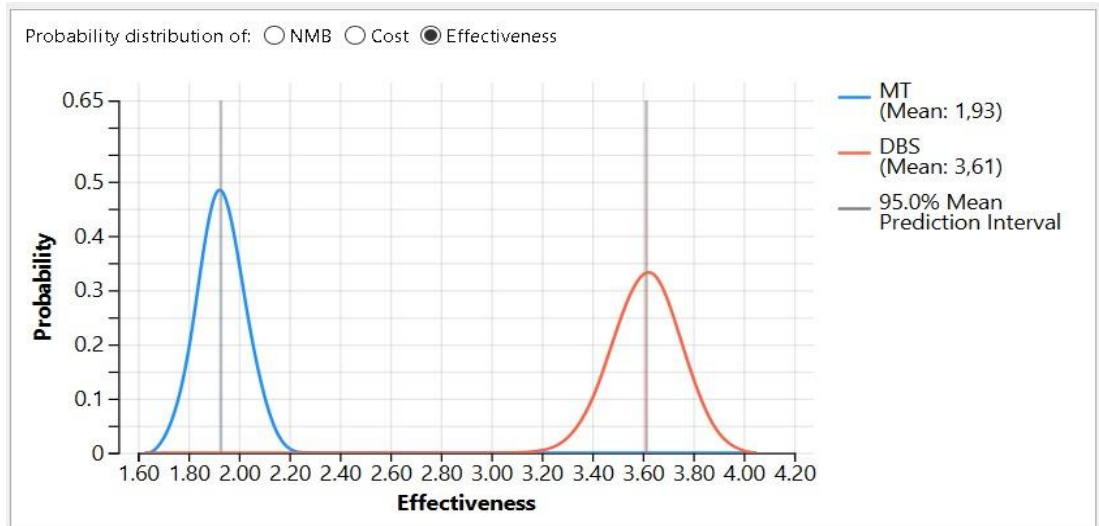
Şekil 25. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapi Tedavilerinin NMB Değerine Göre Olasılıksal Dağılım Grafiği

Şekil 26’da tedavi yöntemlerinin maliyetlere göre olasılıksal dağılımına yer verilmektedir. Buna göre DBS’li tedavinin, daha yüksek bir ortalama maliyete sahip olduğu (565.800,49) gösterilmektedir ve maliyet dağılımının 400.000-800.000 arasında yoğunlaştığı belirlenmiştir. Farmakoterapinin daha düşük bir ortalama maliyete sahip olduğu (100.729,50) ve maliyet dağılımının daha dar bir dağılım gösterdiği görülmektedir. Sonuç olarak DBS’li tedavi, farmakoterapiye göre daha maliyetli bulunmuştur.



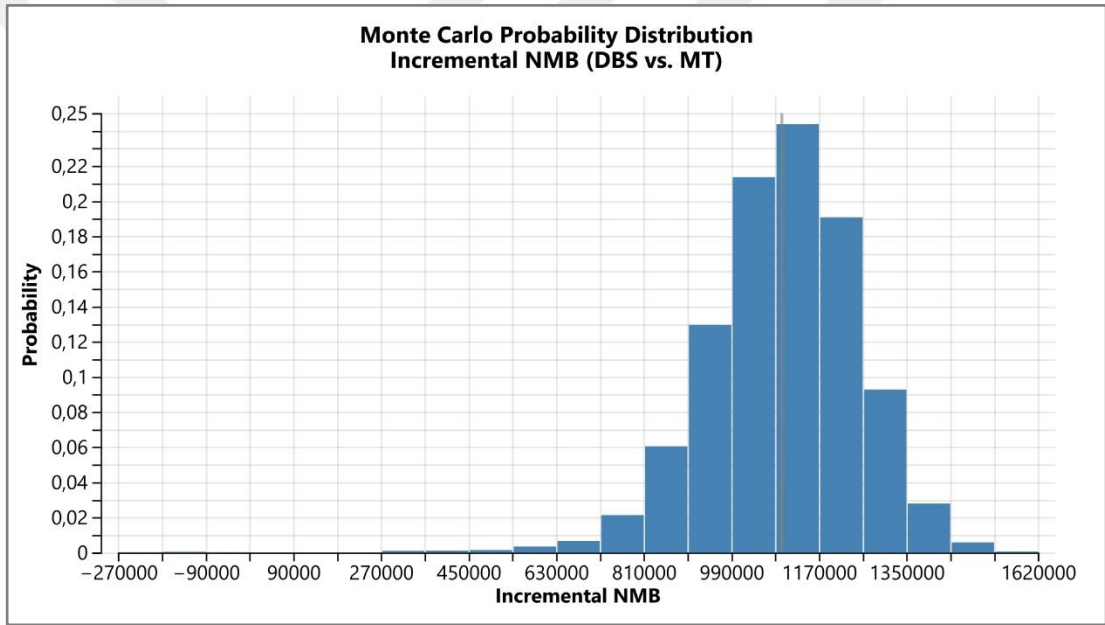
Şekil 26. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapinin Maliyetlere Göre Olasılıksal Dağılım Grafiği

Şekil 27’de tedavi seçeneklerinin etkililik değerlerine göre olasılıksal dağılım grafiğine bulunmaktadır. Grafikte DBS’li tedavinin daha yüksek ortalama etkililik değerine (3,61) sahip olduğu ve etkililik dağılımının 3,40 ile 3,80 arasında yoğunlaştığı görülmektedir. Farmakoterapinin ise DBS’li tedaviye kıyasla daha düşük ortalama etkililik değerinin (1,93) olduğu ve etkililik dağılımının 1,80 ile 2,10 arasında toplandığı belirlenmiştir. Nihayetinde DBS’li tedavinin farmakoterapiye göre belirgin şekilde daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



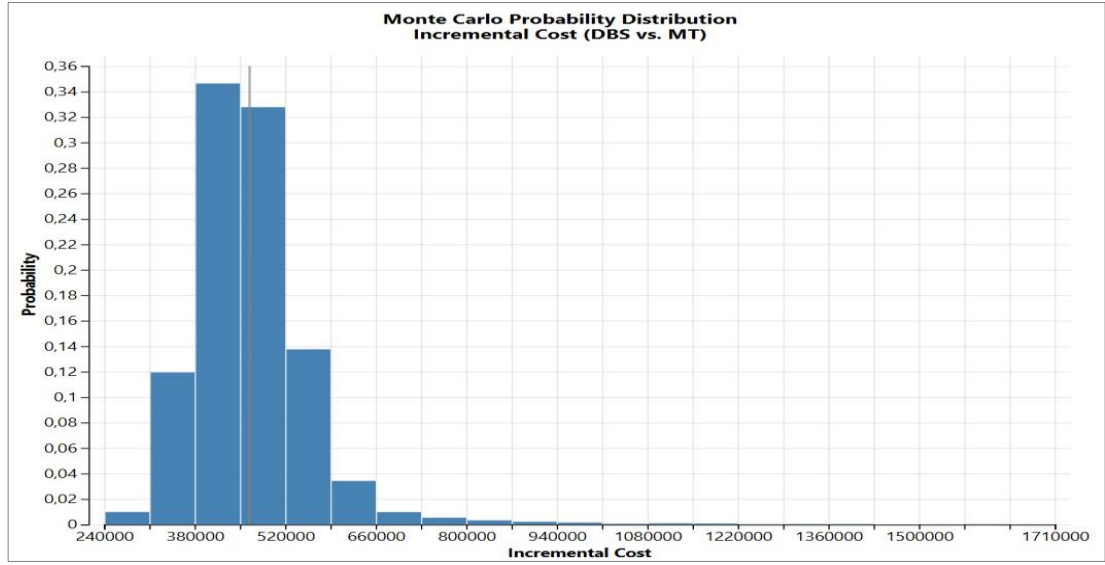
Şekil 27. Farmakoterapi ve DBS+Farmakoterapinin Etkililik Değerlerine Göre Olasılıksal Dağılım Grafiği

Şekil 28-30’da Monte Carlo olasılık dağılımı kullanılarak DBS’li tedavinin farmakoterapiye kıyasla INMB, maliyet ve etkililik değerlerine göre karşılaştırılması yapılmıştır. INMB’ye göre dağılım grafiği (Şekil 28) incelendiğinde INMB’nin pozitif değere sahip olduğu ve DBS’li tedavinin farmakoterapiye kıyasla daha fazla net parasal fayda sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca dağılımın genişliğine bakıldığında sınırlı da olsa INMB’nin negatif değerlere düştüğü görülmektedir. Bu durum DBS’li tedavinin bazı durumlarda daha kötü net fayda sağlayacağını göstermektedir. Sonuç olarak negatif değerlerin sınırlı olması ve simülasyonun çoğunluğunun pozitif eğimli olması sebebiyle DBS’li tedavinin daha iyi bir maliyet etkililik oranına sahip olduğu söylenebilmektedir.



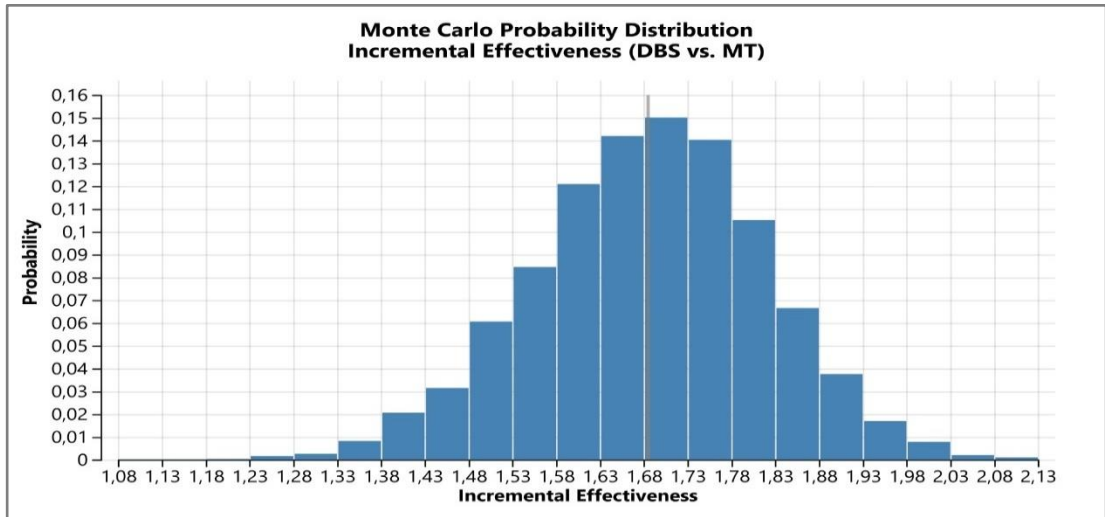
Şekil 28. DBS+Farmakoterapi Tedavisinin Farmakoterapiye Kıyasla INMB’ye Göre Monte Carlo Olasılık Dağılımı

Şekil 29’da DBS+farmakoterapi tedavisinin farmakoterapiyle karşılaştırıldığında ilave maliyetlere göre Monte Carlo olasılık dağılımına yer verilmektedir. Buna göre DBS’li tedavinin farmakoterapiye kıyasla ilave maliyetlerinin büyük bir kısmının genellikle 380.000-520.000 aralığında yoğunlaştığı görülmektedir. En yüksek ilave maliyet olasılığının %36 civarı olduğu ve 400.000-480.000 arasında olduğu belirlenmiştir. Daha düşük veya daha yüksek maliyet olasılıklarının düşük olduğu görülmektedir.



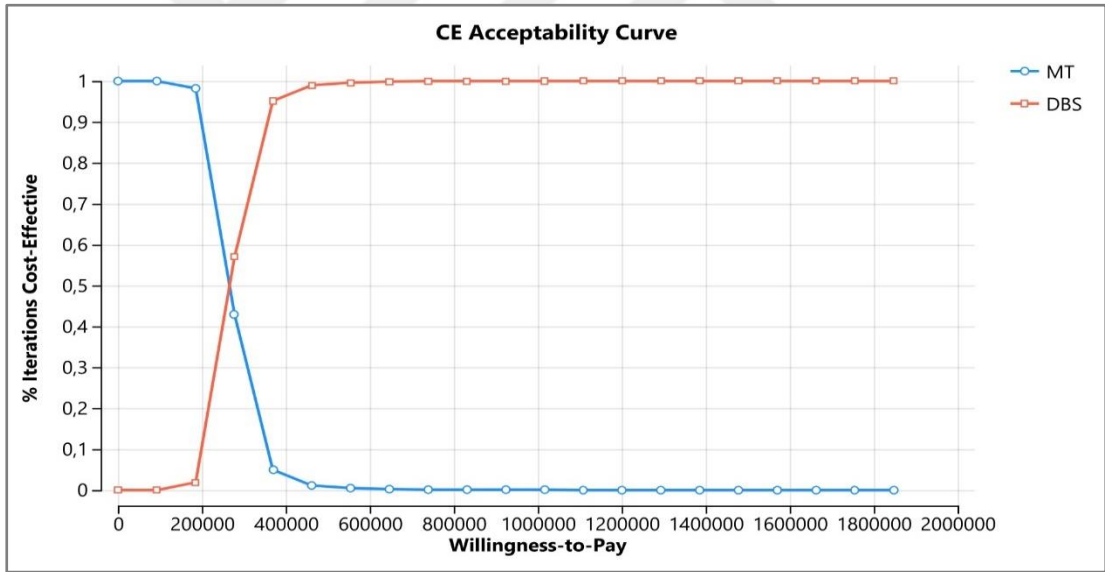
Şekil 29. DBS+Farmakoterapi Tedavisinin Farmakoterapiye Kıyasla İlave Maliyetlere Göre Monte Carlo Olasılık Dağılımı

İlave etkililik değerlerine göre Monte Carlo olasılık dağılımı Şekil 30’da sunulmaktadır. Şekle bakıldığında dağılım simetrik bir şekilde ve bir çan eğrisine benzer şekilde olduğu görülmektedir. Bu durum normal dağılım olduğunu ve DBS’li tedavinin farmakoterapiye kıyasla belirgin bir üstünlük sağladığını göstermektedir. Dağılımdaki tüm değerler pozitif olduğu için hiçbir simülasyonda DBS’li tedavinin farmakoterapiden daha az etkili olacağı bir durumun söz konusu olmadığı belirlenmiştir.



Şekil 30. Maliyet Etkililik Parametrelerinin PSA Analiz Grafikleri

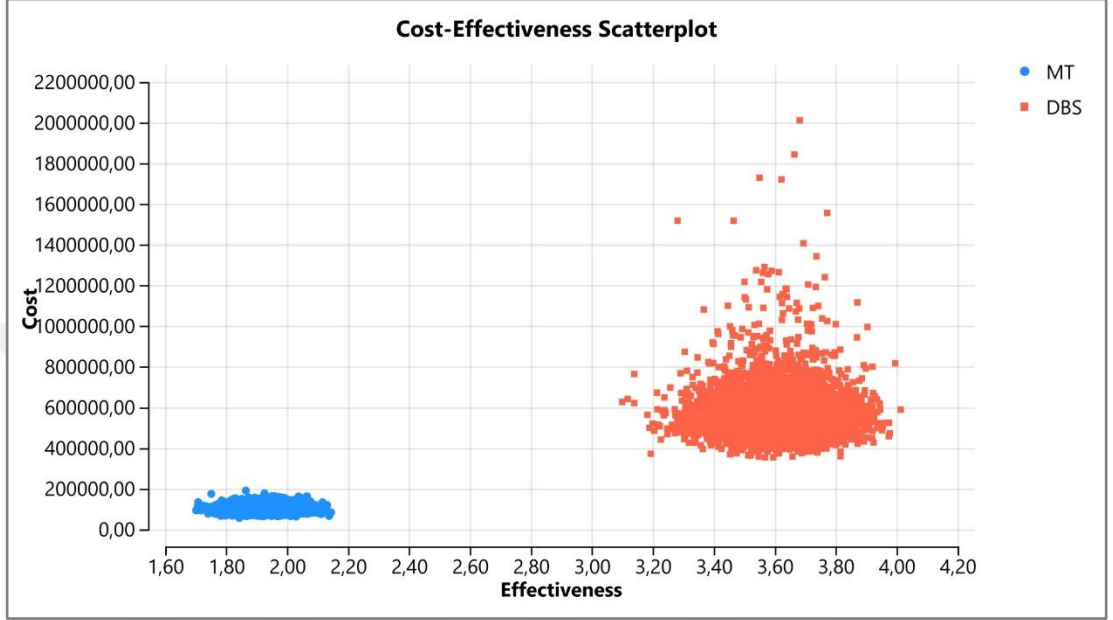
İki tedavi seçeneğinin belirli bir ödeme istekliliği (WTP) eşiğinde maliyet etkililik açısından kabul edilebilir olma olasılığını gösteren PSA sonuçları Şekil 31’de verilmiştir. WTP değerinin 0 ile 2.000.000 TL arasında değiştiği görülmektedir. Grafiğe genel olarak bakıldığında üç durumun söz konusu olduğu görülmektedir. İlk durum, WTP değerinin 200.000 TL’nin altında olduğu durumdur. Bu durumda düşük bütçe seviyelerinde farmakoterapi tedavisinin DBS’li tedaviden daha maliyet etkili olduğu tespit edilmiştir. WTP değerinin 200.000 TL ile 400.000 TL arasında olduğu ikinci durumda, farmakoterapinin maliyet etkililik olasılığı hızla azalırken, DBS’li tedavinin seri bir şekilde arttığı görülmektedir. Geçiş noktası olarak da adlandırabileceğimiz ikinci durum, DBS’li tedavinin maliyet etkili olmaya başladığı kritik bir eşiği ifade etmektedir. Üçüncü durum, WTP’nin 400.000 TL’nin üzerinde olduğu durumdur. Bu durumda DBS’li tedavi baskın şekilde en maliyet etkili tedavi seçeneği iken, farmakoterapinin maliyet etkililik olasılığının en az (sıfıra yakın) seviyede olduğu görülmektedir.



Şekil 31. Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Etkililik Kabul Eğrisi

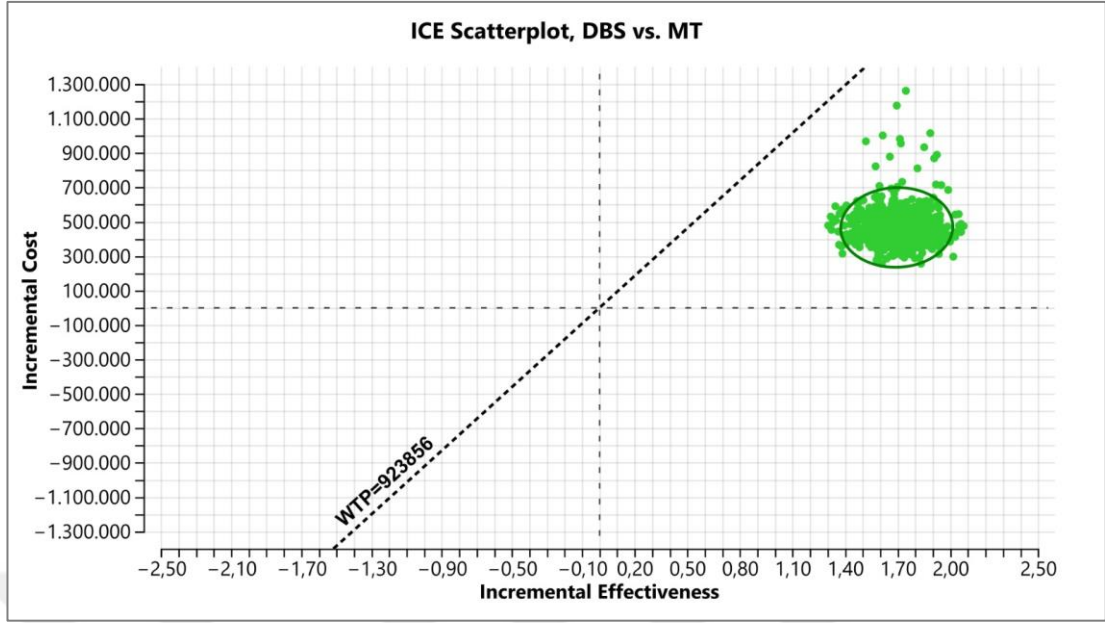
Şekil 32 incelendiğinde olasılıksal duyarlılık analizi sonucunda PH’nin tedavi seçeneklerinin simüle edilmiş dağılımlarının yer aldığı görülmektedir. Bu grafikte PH tedavi seçeneklerinin maliyet ve etkililik değerlerinin dağılımlarına yer verilmiştir. Grafik incelendiğinde farmakoterapi tedavisinin düşük maliyetli ve aynı zamanda düşük etkililik değerine (1,6-2,0) sahip olduğu belirlenmiştir. DBS’li tedavi ise daha yüksek maliyete (200.000-2.000.000) ve etkililik değerine (3,0-4,2) sahiptir. İki tedavi yönteminde maliyet ve etkililik açısından ciddi fark olduğu görülmekte ve karar verme

zorlaşmaktadır. Bu grafikte, hangi tedavinin tercih edileceğinin belirlenmesi açısından yeterli bilgiye ulaşamadığından, en düşük maliyetli tedavi seçeneği olan farmakoterapiye kıyasla DBS’li tedavinin ilave maliyet ve ilave etkililik dağılımlarını gösteren dağılım grafiğini incelemek uygun olacaktır.



Şekil 32. Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Etkililik Dağılımı

DBS’li tedavinin farmakoterapi tedavisiyle kıyaslanmasına karşılık gelen İMEO noktalarının olasılıksal dağılımı Şekil 33’te yer almaktadır. Bu dağılım grafiğine göre noktaların tamamının (%100) eşik değer (WTP) için belirlenen sınırın (923.856 TL) altında yer aldığı belirlenmiştir. Ayrıca DBS’li tedavinin yüksek maliyetli ve yüksek etkililiğe sahip olduğu da görülmektedir. Sonuç olarak, DBS’li tedavinin farmakoterapiye kıyasla maliyet etkililik aralığında bulunduğu tespit edilmiştir.



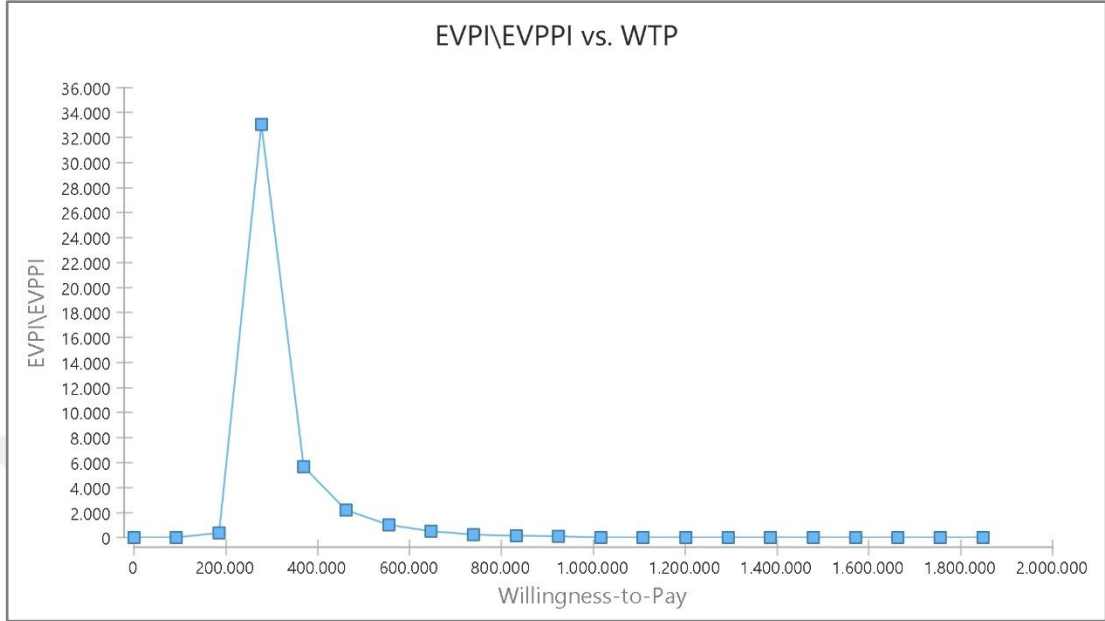
Şekil 33. Maliyet Etkililik Düzleminde Tedavi Seçeneklerinin Simüle Edilmiş Tüm İMEO Değerlerinin Dağılım Grafikleri

5.3.3. EVPI/EVPPI Olasılıklı Duyarlılık Analizi Bulguları

PSA'nın özel bir yöntemi olan EVPI, elde edilen verilerden mükemmel bilginin beklenen değeridir. EVPI; mevcut bilginin beklenen değerinin, mükemmel bilgiye sahip olmanın beklenen değerinden çıkarılmasıyla hesaplanır. Daha fazla bilgi edinmenin maliyeti, EVPI değerinden fazlaysa, daha fazla araştırma yapmak ekonomik açıdan değerli görülmemektedir (Fox-Rushby ve Cairns, 2005, s. 181). Araştırmada EVPI ve EVPPI (Expected Value of Partial Perfect Information) değerleri, ödeme istekliliği eşğine göre analiz edilmiştir.

Şekil 34'te ki grafikte EVPI/EVPPI değeri, 200.000 WTP değerinde 34.0000 civarlarına çıkarak zirve yaptığı görülmektedir. Bu durum 200.000 ve 400.000 WTP arasında belirsizliğin alınacak kararlar üzerinde çok fazla öneme sahip olduğunu ve dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Zirveden sonra WTP arttıkça EVPI/EVPPI değerinin hızla düştüğü belirlenmiştir. Bu durumda ise yüksek WTP'de belirsizliklerin karar sürecinde daha az etkiye sahip olduğunu ve kararın daha az risk taşıdığı için mevcut bilgilere dayanarak karar alınabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, eğer WTP 200.000 civarında ise, belirsizlikleri azaltmak adına daha fazla araştırma yapmak gerekmektedir. Eğer WTP 400.000'in üzerinde ise, belirsizlikler için araştırma

yapmanın ve bilgi toplamanın faydasının sınırlı olduğu; hatta maliyetinin, sağlayacağı faydayı aşabileceği belirlenmiştir.



Şekil 34. Eşik Değere Göre EVPI/EVPPI Karar Özet Raporu

5.4. Bütçe Etki Analizi Bulguları

PH tedavi yöntemlerinden farmakoterapi ve DBS+farmakoterapinin bütçeye getirdiği yükü tespit etmek amacıyla bütçe etki analizinden yararlanılmıştır. Bütçe etki analizinin hesaplanmasında Türkiye'deki PH'li hasta popülasyonu esas alınmıştır. Bu kapsamda Türkiye PH'li hasta sayısını tespit edebilmek için IHME veri tabanında PH'nin 2021 yılına ait Türkiye için hesaplanan prevalans (100.000'de 104,53) ve insidans oranları (100.000'de 13,85) (IHME, 2025) ile TÜİK veri tabanından 2021 yılına ait toplam nüfus sayısı (84.680.273) kullanılmıştır (TÜİK, 2024c). Böylece hedef popülasyonlar prevalansa göre 89.239,75 kişi, insidansa göre 11.824,07 kişi olarak hesaplanmıştır.

Bütçe etki analizinde tedavi seçeneklerine göre hasta sayısının belirlenmesinde ise literatürden yararlanılmıştır. Literatür taraması neticesinde çeşitli çalışmalarda, DBS tedavisinin genellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalara uygulandığı ve Parkinson hastalığına sahip hastaların yaklaşık %5-15'inin DBS tedavisi aldığına dair bulgulara ulaşılmıştır (Cicchetti vd., 2017, s. 633) Bu çerçevede yapılan bütçe etki

analizinde, 2021 yılı toplam sağlık harcaması (TÜİK, 2024b) ve araştırma kapsamında hesaplanan farmakoterapi ve DBS’li tedavi seçeneklerinin yıllık ortalama tedavi maliyetleri esas alınmıştır. Bütçe etki analizi hesaplamalarında kullanılan tüm veriler detaylı olarak Tablo 39’da sunulmuştur.

Tablo 39. Bütçe Etki Analizinde Kullanılan Veriler

Parametreler	Değerler
Nüfus Büyüklüğü	84.680.273
PH prevalans	88.516,28
PH insidans	11.728,21
Farmakoterapi Ortalama Yıllık Maliyet	17.808,47
DBS Ortalama Yıllık Maliyet	79.699,22
2021 Yılı Toplam Sağlık Harcaması	606.835.000.000

Tablo 40’da prevalans ve insidans oranına göre hesaplanan bütçe etki analizi bulgularına yer verilmiştir. Prevalans oranına göre farmakoterapinin toplam maliyeti 1.576.339.516,89 TL, DBS+farmakoterapi 7.054.678.915,88 TL’dir. İki tedavi yöntemi arasındaki maliyet farkı ise 5.478.339.398,98 TL’dir. PH’nin iki tedavi yöntemine göre toplam sağlık harcaması içindeki payı %1,42’dir. İnsidans oranına göre farmakoterapinin toplam maliyeti 208.861.475,93TL, DBS+farmakoterapinin 934.729.188,99 TL’dir. İki tedavi yöntemi arasındaki maliyet farkı ise 725.867.748 TL’dir. Toplam Sağlık harcamaları içindeki payı ise %0,12’dir.

Tablo 40. Prevalans ve İnsidansa Göre Bütçe Etki Analizi Bulguları

	Prevalansa Göre		İnsidansa Göre	
	Farmakoterapi	DBS+ Farmakoterapi	Farmakoterapi	DBS+ Farmakoterapi
Hasta Sayısı	88.516,28	88.516,28	11.728,21	11.728,21
Ortalama Maliyet (TL)	17.808,47	79.699,22	17.808,47	79.699,22
Toplam Maliyet (TL)	1.576.339.516,89	7.054.678.915,88	208.861.475,93	934.729.188,99
Yöntemler Arası Fark	5.478.339.398,98		725.867.748	
Toplam Sağlık Harcamaları İçindeki Payı (%)	1,42		0,12	

Bütçe etki analizinde farmakoterapi ve DBS+farmakoterapi tedavisi alan hastaların, sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların ne kadarını harcadığını tespit etmek için farklı senaryolar üzerinde analiz yapılmıştır. Bu kapsamda DBS’li tedavisiyi alan hasta oranı, prevalans ve insidans değerine göre belirlenen hasta popülasyonu üzerinden %3, %10 ve %20 olarak hesaplanmıştır. Tablo 41’de senaryolara göre bütçe etki analizi sonuçları sıralanmıştır.

Tablo 41. Farklı Senaryolarda Bütçe Etki Analizi Sonuçları

		Hasta Sayısı	Hasta Oranı (%)	Yıllık Tedavi Maliyeti (TL)	Toplam Maliyet (TL)	Senaryolara Göre Toplam Maliyet (TL)
Prevalans Oranına Göre						
Senaryo 1	DBS+Frm.	2.655,49	0,03	79.699,22	211.640.481,71	1.740.689.959,1
	Farmakoterapi	85.860,79	0,97	17.808,47	1.529.049.588,96	
Senaryo 2	DBS +Frm.	8.851,63	0,10	79.699,22	705.467.900,44	2.124.173.704,63
	Farmakoterapi	79.664,65	0,90	17.808,47	1.418.705.804,19	
Senaryo 3	DBS +Frm.	17.703,26	0,20	79.699,22	1.410.935.800,88	2.672.007.626,83
	Farmakoterapi	70.813,02	0,80	17.808,47	1.261.071.825,95	
İnsidans Oranına Göre						
Senaryo 1	DBS +Frm.	351,85	0,03	79.699,22	28.041.877,78	230.637.543,57
	Farmakoterapi	11.376,36	0,97	17.808,47	202.595.665,79	
Senaryo 2	DBS +Frm.	1.172,82	0,10	79.699,22	93.472.925,93	281.448.285,95
	Farmakoterapi	10.555,39	0,90	17.808,47	187.975.360,01	
Senaryo 3	DBS +Frm.	2.345,64	0,20	79.699,22	186.945.851,87	354.035.060,77
	Farmakoterapi	9.382,57	0,80	17.808,47	334.178.417,80	

Tablo 41’e bakıldığında, genel olarak DBS’li tedaviyi alan hasta oranının arttığında maliyetlerin de arttığı görülmektedir. Prevalans oranına göre hesaplanan bütçe etki analizinde üçüncü senaryonun 2.672.007.626,83 TL ile en yüksek maliyetli olduğu ve bu senaryoda DBS+Farmakoterapinin %20, farmakoterapinin %80 olduğu belirlenmiştir. İnsidans oranına göre hesaplanan analizde yine DBS ile tedavi olan hasta sayısı en yüksek iken, maliyetin de en yüksek olduğu ve üçüncü senaryonun 354.035.060,77 TL ile bütçeye en fazla yük getirdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, ilerleyen yıllarda Türkiye’deki PH’li hasta sayısının artması ve tedavi maliyetlerinin

yükselmesine paralel olarak PH tedavilerine yapılacak harcamaların toplam sağlık harcamaları içindeki payının artacağı tahmin edilmiştir.



5. BÖLÜM

TARTIŞMA

Araştırmada PH'li hastaların tedavisinde maliyetler 15 yıllık zaman dilimine göre ve SGK perspektifinden hesaplanmıştır. Araştırma sonucunda uzun vadede DBS+farmakoterapi tedavisinin farmakoterapi'ye göre 463.350,97 TL ilave maliyet, 1,68 ilave QALY ve 275.804,15 TL İMEO değeri ile maliyet etkili tedavi yöntemi olduğu belirlenmiştir.

Türkiye'de PH ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında tedavi etkililiği ve tedavi yaklaşımları üzerine çalışmalar mevcutken, maliyet değerlendirmesi ve alternatif tedavi seçeneklerinin maliyet etkililiğinin karşılaştırılmasına yönelik sadece bir ekonomik değerlendirme çalışmasının olduğu tespit edilmiştir (Özsezer, 2020). Ancak dünya genelinde PH ile ilgili maliyet etkililik çalışmalarının tarihsel geçmişine bakıldığında, yirmi yılı aşkın olduğu görülmektedir. Bu bölümde literatürde PH'de DBS tedavisinin maliyet etkililik çalışmalarına kronolojik olarak yer verilmiştir. Ayrıca çalışmaların önemli bulguları ile bu araştırmanın sonuçları kıyaslanmış ve tartışılmıştır.

PH'li hastaların tedavi yöntemlerinin maliyet etkililik analizine ilişkin literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında iki ilaç tedavisi karşılaştırılmışken (Davey vd., 2001; Haycox vd., 2009; Kwak vd., 2024; Noyes vd., 2005; Nuijten vd., 2001; Shimbo vd., 2001; van Boven vd., 2014; Walter ve Odin, 2015), bazılarında ilaç tedavisi ve levodopa-karbidopa bağırsak jeli tedavi yöntemi (Chaudhuri vd., 2022; Kalabina vd., 2019; Lowin vd., 2011, 2017; Smilowska vd., 2021; Walter ve Odin, 2015), bazılarında ise DBS+ilaç tedavisini yalnızca ilaçlı tedavi ile karşılaştırılmıştır (Dams vd., 2013, 2016; Eggington vd., 2015; Fann vd., 2020; Fundament vd., 2016; Kawamoto vd., 2016; Pietzsch vd., 2016; Quock, 2008; Tomaszewski ve Holloway, 2001; Wu vd., 2014). Bu araştırmanın kapsamı gereğince literatürdeki PH'li hastalarda DBS tedavi yönteminin maliyet etkililik çalışmalarının bulgularına yer verilecektir. Bu kapsamda Lannon ve arkadaşlarının 2024 yılında

yayınladığı meta analiz çalışması, Giral ve Yiğit'in aynı yılda yayınlanmış sistematik derleme çalışması baz alınarak Tablo 42 oluşturulmuştur.

Lannon ve meslektaşlarının (2024) yaptığı meta analizinde 14 çalışma incelemiştir. Çalışmalardan birisi Distoni hastalığı sonucu takılan DBS'yi içerdiği için bu kısımda yer verilmemiştir. Sonuçlar, satın alma gücü paritesine göre 2022 yılı ABD dolarına dönüştürülerek analiz edilmiştir. Meta analizi sonuçlarına bakıldığında, çalışmaların kalitesinin ve kanıt kesinliğinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak uzun zaman dilimine (15 yıl ve yaşam boyunca) sahip araştırmaların INMB değerinin 40.504,81 ABD \$ olduğunu ve bu da DBS'li tedavi seçeneğinin, farmakoterapi ile karşılaştırıldığında daha maliyet etkili olabileceğini göstermektedir.

Tablo 42'e bakıldığında, model tabanlı 14 çalışmanın %71,42'sinde Markov ya da yarı-Markov modelleme yöntemi kullanılırken; %28,58'inde modelleme olmaksızın ampirik kanıta dayalı (McIntosh, vd., 2016; Stroupe vd., 2014; Valldeoriola, vd., 2007; Zhu vd., 2014) analizler yapıldığı belirlenmiştir. Bu kapsamda ilk olarak model tabanlı çalışmaların ayrıntılarından ve daha sonra ampirik kanıta dayalı çalışmalardan bahsedilecektir.

Tomaszewski ve diğerlerinin 2001 yılında ABD'de hazırladığı çalışmada toplumsal perspektife göre maliyet etkililik analizi yapılmıştır. Bu çalışma ileri evre PH'li hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş ve DBS ile en iyi tıbbi tedavi yönteminin maliyet etkinliği değerlendirilmiştir. Bu analizde karar analizi modeli olarak yarı Markov modeli seçilmiş, maliyetler %3 indirgeme oranına göre hesaplanmış ve sonuçlar tek yönlü duyarlılık analizi yapılarak sınanmıştır. Maliyet etkililik analizi sonucunda DBS'nin ilaç tedavisine kıyasla ilave 0,72 QALY ve ilave 35.000 \$ maliyet getirdiği ve 49.194 \$'lık İMEO sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca bu makalede yaşam kalitesindeki artışların maliyet etkililik üzerindeki etkisi test edilmiş, yaşam kalitesini %18 veya daha fazla artırılması durumunda DBS'nin maliyet-etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu tez çalışması ile karşılaştırıldığında QALY değerinin daha düşük, maliyetlerin ise daha yüksek olduğu görülmektedir.

2013 yılında Almanya'da ileri evre Parkinson hastalığında DBS'nin uzun süreli medikal tedaviye kıyasla maliyet-etkililiğinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada

Markov modeli kullanılmıştır (Dams vd., 2013). Araştırmacılar, Parkinson hastalığı için bir ömür boyu Markov modeli kullanarak bir maliyet-yararlanım analizi gerçekleştirmişlerdir. Yaşam kalitesi, EQ-5D genel sağlık durumu ölçütü kullanılarak değerlendirilmiştir. Maliyetler, Alman sağlık hizmeti sağlayıcısı perspektifinden hesaplanmıştır. Hem maliyetler hem de faydalar yıllık %3 oranında indirgenmiştir. Ayrıca tek yönlü ve iki yönlü duyarlılık analizi yapılarak parametreler üzerindeki belirsizlikler değerlendirilmiştir. Çalışma neticesinde, DBS'nin yaşam kalitesinde artışa sebep olduğu ve motor komplikasyonları azalttığı tespit edilmiştir. Duyarlılık analizi sonuçlarında ise pil ömrünün çalışmanın sonucu üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada 15 yıllık zaman diliminde DBS tedavisi, medikal tedaviye kıyasla 6.700 € İMEO ile maliyet etkili bulunmuştur. Çalışmanın belirlediği perspektif, seçilen zaman dilimi, modelde belirlenen sağlık durumları ve karar analizi metodu gibi özelliklerinden dolayı yöntemsel olarak bu tez araştırmasına benzemekte ve aynı şekilde DBS'yi maliyet etkin olarak bildirmektedir.

Bir diğer çalışma ileri evre PH'nin tedavisinde, DBS ve en iyi tıbbi tedavi kombinasyonu ile yalnızca en iyi tıbbi tedavi arasında karşılaştırma yapan maliyet-etkinlik analizidir (Eggington vd.,2014). Bu çalışma Birleşik Krallık'ta yapılmış olup, maliyetler ödeyici kurum perspektifinden hesaplanmıştır. Sağlık faydaları ise PDQ-39 yaşam kalitesi anketi ile belirlenmiştir. Karar analiz modeli olarak Markov modelinin kullanıldığı çalışmada; DBS'nin en iyi tıbbi tedavi ile birlikte kullanımının, yalnızca tıbbi tedaviye kıyasla hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve belirgin bir şekilde motor semptomlarda azalma sağladığı bulunmuştur. Bu kapsamda DBS'li tedavinin İMEO değeri 20.678 £ olarak hesaplanmış ve ilaç tedavisine göre maliyet etkin bulunmuştur. Ancak, DBS'li tedavinin ilk yıldaki yüksek maliyetleri göz önüne alındığında, sağlık ekonomisi açısından etkili olabilmesi için yeterli uzun vadeli sağlık yararlarını elde etmesi gerektiği ortaya konmuştur. Sonuçlar, bu tez çalışmasının bulgularıyla benzerlik göstermekte ve desteklemektedir. Nitekim çalışmada DBS'li tedavinin uzun vadede maliyet etkili olduğu ve ameliyatın ilk yılındaki yüksek maliyetler sebebiyle maliyet etkili olmadığı bulgularıyla uyumaktadır.

Walter ve Odin (2015)'in PH'nin ileri evrelerinde motor dalgalanmaları olan hastalarda sürekli sürekli deri altı apomorfin (SDAA) tedavisinin diğer tedavi

yöntemleriyle karşılaştırıldığı çalışma, bu tez çalışmasından farklılık göstermektedir. Bunun sebebi subkutan apomorfini tüm PH tedavi yöntemleriyle (levodopa/karbidopa bağırsak jeli, DBS ve ilaç tedavisi) karşılaştırılmasıdır. Araştırma Birleşik Krallık ve Almanya’da yapılmıştır. Hem dolaylı maliyetleri hem de doğrudan maliyetleri dikkate almıştır. Çalışmada iki ülke içinde en yüksek QALY değerine sahip müdahalenin levodopa/karbidopa bağırsak jeli olduğu ve ardından SDAA, DBS ve ilaç tedavisinin geldiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, PH gibi kronik hastalıklar için yeni tedavi seçenekleri değerlendirilirken klinik ve ekonomik sonuçların birlikte göz önünde bulundurulmasının önemi vurgulamaktadır. Bu çalışma DBS’nin diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı tek çalışmadır. Bu bakımdan önem arz etmektedir. Bu araştırmayla DBS’nin ilaç tedavisinden daha yüksek QALY değerine sahip olması bakımından benzerlik göstermiştir.

Bu tez çalışmasıyla yöntemsel olarak benzerlik gösteren bir diğer çalışma, Dams ve meslektaşlarının (2016) araştırmasıdır. PH’de erken motor komplikasyonları olan hastalarda nörostimülasyon tedavisinin maliyet-etkinliği değerlendirilmiştir. DBS ile ilaç tedavisi karşılaştırılmış, Markov modeli kullanılarak klinik ve ekonomik etkilerini belirlenmiştir. Sonuçlara bakıldığında, DBS’nin motor komplikasyonlar üzerinde iyileştirici etkisinin olduğunu ve hastaların yaşam kaliteleri üzerinde ilave 1,60 QALY sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca başlangıçta DBS yüksek bir maliyete sahipken uzun vadede doğrudan ve dolaylı maliyetleri (örneğin, bakım hizmetleri, hastaneye yatış) azalttığı için tasarruf sağlamıştır. DBS tedavisi 22.700 £ İMEO değeriyle ilaç tedavisine göre maliyet etkili çıkmıştır. Bu çalışma, hastalığın erken evrelerinde yapılan tek maliyet etkililik çalışması olması sebebiyle önem arz etmektedir. Bu çalışmadaki bulgularla karşılaştırıldığında, 1,68 ilave QALY değeri bakımından bu çalışmayla yakın değerlere sahip olduğu belirlenmiştir.

Japon sağlık sisteminde yürütülen çalışmada, PH’ye sahip ileri evrelerde motor komplikasyonlar yaşayan hastalarda DBS’nin standart medikal tedaviye kıyasla maliyet-etkili olup olmadığı analiz edilmiştir (Kawamoto vd., 2016). Markov modelini kullanarak QALY ve sağlık sistemi maliyetlerine göre değerlendirme yapılmıştır. 10 yıllık zaman dilimi esas alınan çalışmada ilaç tedavisinin 3.5 QALY’ye, DBS’nin, 6.7 QALY’ye sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmada DBS’nin İMEO sonuçları; erken

DBS’de 70.000 \$, orta düzeyde 25.600 \$ ve geç DBS’de 27.200 \$ olarak tespit edilmiştir. Buna göre DBS’nin özellikle orta ve geç evrede daha maliyet etkili olduğu bulgusuna ulaşılmaktadır.

Modelleme kullanarak toplumsal perspektiften değerlendirme yapan iki çalışmadan ilki McIntosh ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışmasıdır. Bu çalışmada DBS+ilaç tedavisi ile yalnız ilaç tedavisi maliyet etkililik açısından değerlendirilmiştir. 1 yıllık zaman dilimiyle yapılan analizde, tedavi yöntemlerinin QALY değerleri arasındaki farkın çok az olmasına rağmen DBS’nin hastaların bağımsızlık düzeyini artıran bir seçenek olduğu ve 468.528 £ İMEO ile maliyet etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yapılan duyarlılık analizleri sonucuna göre özellikle daha genç ve daha ağır semptomları olan hastalarda tedavinin maliyet-etkililiği daha yüksek çıkmıştır. Bir diğer toplumsal perspektifli çalışma, Fann ve meslektaşlarınıninkidir (2020). Tayvan’da yapılan çalışmada DBS+ ilaç ve yalnızca ilaç tedavisi karşılaştırılmıştır. Markov karar analiz modeli kullanılarak 3 ve 10 yıllık zaman diliminde yapılan çalışmada DBS’li tedavinin, hastaların motor semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiği, yaşam kalitesini artırdığı ve ‘kapalı-off’ sürelerinde (hastalığın kontrolsüz olduğu dönemler) belirgin bir azalma sağladığı belirlenmiştir. Kısa dönemde (3 yıl) DBS’li tedavinin 147.065 £, uzun dönemde 36.883 £ İMEO değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada da bu çalışmadaki gibi DBS’li tedavinin başlangıç maliyetinin yüksek olması sebebiyle uzun vadede daha maliyet etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Fundamanet ve diğerleri (2016) tarafından motor komplikasyonların erken dönemlerinde DBS+ilaç tedavisinin, yalnızca ilaç tedavisiyle kıyaslandığında maliyet etkililik çalışmasında, 15 yıllık zaman diliminde Markov modeli kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında araştırmacılar 1,35 ilave QALY ve 19.887 £ İMEO değeriyle DBS’li tedavinin erken dönemde maliyet etkili olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca erken DBS’nin motor semptomların ilerlemesini yavaşlatarak sağlık harcamalarını azalttığını da bir diğer önemli bulgudur. DBS+ilaç tedavisi ve yalnızca ilaç tedavisinin karşılaştırıldığı bir başka çalışma Pietzsch ve arkadaşlarının 2016 yılında ABD’deki araştırmasıdır. Bu çalışma ileri evre PH’li hastalarda ödeyici kurum perspektifinden, 10 yıllık zaman dilimiyle yapmıştır. Karar analiz modeli olarak Markov modeli

seçilmiştir. Maliyet etkililik analizi bulgularına bakıldığında bu tez çalışmasıyla benzer şekilde 1,69 QALY değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca DBS'li tedavinin 23.404 \$ İMEO değeri ile ABD eşik değerinin altında bulunarak maliyet etkili kabul edildiği bildirilmiştir. Duyarlılık analiz sonucunda cihaz maliyetindeki değişikliklerin ve hastaların DBS tedavisini ne kadar süreyle kullanabildiğine bağlı olarak maliyet etkililik analizi sonuçlarının etkilenebileceği belirtilmektedir. İki araştırmada çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olup, DBS'li tedavinin hem erken hem de ileri evre Parkinson hastalarında maliyet-etkin bir tedavi seçeneği olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Bu araştırma için klinik etkililik verileri ve Markov modelinin örnek alındığı model tabanlı çalışma Guo ve diğerlerine (2023) ait çalışmadır. Bu çalışma, gelişmekte olan ülkelerden olan Çin sağlık sisteminde yürütülmüştür. Bu bakımdan Türkiye'nin de gelişmekte olan bir ülke olması ve bu ülkelerin sağlık sistemlerinin kısıtlı kaynaklara sahip olması örnek olarak bu çalışmanın referans alınmasında önemli bir faktör olmuştur. Araştırmacılar, ileri evre Parkinson hastalığında DBS+ilaç tedavisine kıyasla yalnızca ilaç tedavisinin maliyet etkililiğini değerlendirmişlerdir. 15 yıllık zaman dilimi esas alınarak ödeyici kurum perspektifinden Markov modeli ile analiz yapılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, DBS'li tedavinin, yalnızca ilaç tedavisine kıyasla hasta başına ortalama 1.8 QALY'lik bir kazanç sağlamıştır. Ayrıca DBS'li tedavinin QALY başına ek maliyeti yaklaşık 32.549,92 \$ olarak hesaplanmıştır. Duyarlılık analizi bulgularında, daha uzun süre fayda sağlayacağı için daha genç yaşta DBS uygulanan hastalarda İMEO daha düşük çıkmıştır. Ek olarak DBS'li tedavinin maliyet-etkililiği, sağlık sistemi harcamalarında %10 artış veya ilaç maliyetlerinde %20 azalma durumunda bile sonucun değişmediği belirlenmiştir.

Ampirik kanıta dayalı araştırmalara bakıldığında, ilk olarak 2007 yılında Valldeoriola ve arkadaşlarının İspanya'da gerçekleştirdiği çalışmadan bahsetmek gerekmektedir. Bu çalışma, ileri evre Parkinson hastalarında bilateral subtalamik nükleus'a derin beyin stimülasyonu (STN-DBS) tedavisi ile en iyi medikal tedaviyi klinik etkiler ve maliyetler açısından karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bu araştırma ampirik kanıta dayalı açık, prospektif bir çalışmadır. Bu kapsamda ileri evre Parkinson hastalığı olan iki hasta kohortu 1 yıl boyunca izlemiştir. Klinik sonuçlar UPDRS

skorlarına göre, maliyetler ise hastalara yapılan anketler üzerinden hesaplanmıştır. Sonuç olarak, STN-DBS grubunda toplam UPDRS skorunda bir puanlık iyileşme sağlamak için 239,8 € İMEO'ya gerek duyulduğu belirlenmiştir. Ayrıca STN-DBS tedavisi, en iyi medikal tedaviye kıyasla klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağlamış ve zamanla ilaç maliyetlerindeki azalma sebebiyle maliyet etkili kabul edilmiştir. STN-DBS'nin İMEO değeri 34.389 €/QALY olarak tespit edilmiştir.

Stroupe ve ekibinin 2014 yılında yayımladığı çalışmada internal globus pallidus (GPİ) ve subtalamik nükleus (STN) hedeflerine yönelik DBS tedavisinin maliyet ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada, 36 aylık bir süre boyunca rastgele seçilen 144 GPİ ve 130 STN hastasının verileri incelenmiştir. Yaşam kalitesi Quality of Well Being anketleri kullanılarak ölçülmüştür. GPİ hastaları, STN hastalarına göre QALY açısından anlamlı olmayan bir artış göstermiştir. Maliyetlerde de anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, GPİ ve STN hedeflerine yönelik DBS tedavilerinin maliyet ve etkinlik açısından benzer sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur.

Çin sağlık sisteminde yürütülen bir diğer prospektif çalışmada ileri evre Parkinson hastalığı olan hastalar için subthalamik nükleus derin beyin stimülasyonu (STN-DBS) tedavisi geleneksel tıbbi tedaviyle karşılaştırılmış ve maliyetler ile sağlık faydaları açısından analiz edilmiştir (Zhu vd.,2014). Bu çalışmada tedavi süreciyle ilgili doğrudan tıbbi maliyetler (cerrahi, takip ve sonrası bakım) ile sağlık sonuçları QALY'ler üzerinden değerlendirmiştir. Sonuç olarak, STN-DBS'nin ileri evre PH hastaları için maliyet-etkili bir seçenek olduğu belirlenmiştir. Hastaların sağlığında meydana gelen iyileşmeler sonucu bakım gereksinimlerinin azalması göz önüne alındığında, STN-DBS'nin olumlu bir ekonomik etki sağladığı vurgulanmaktadır. Bu tez çalışmasıyla benzer olarak DBS'li tedavinin uzun vadede maliyet etkin olduğu ve hastaların yaşam kalitelerinde kayda değer bir iyileşme meydana getirdiği söylenebilmektedir.

Tüm makaleler genel olarak değerlendirildiğinde, on model tabanlı çalışmanın 7'sinin H&Y evreleri 1-5, kapalı durumlar ve ölüm durumlarına dayanmakta iken, bir çalışma da H&Y evreleri 3-5 ve ölüm durumları kullanmıştır (Dams vd., 2016). Bir başka çalışmada bakımevi dışında, bakımevi içinde ve ölü olarak sağlık durumları analiz edilmiştir (Tomaszewski ve Holloway, 2001). Diğer çalışmada ise DBS

tedavisinde; DBS çekilmesi, DBS devamı ve ölüm, MT (medikal tedavi) için hayatta kalma ve ölüm sağlık durumlarına göre analiz yapmıştır (Fundament vd., 2016). Bizim araştırmamızda çalışmaların çoğunluğuyla aynı doğrultuda H&Y evreleri 1-5, kapalı durumlar ve ölüm dahil 21 sağlık durumuna göre analiz yapılmıştır.

Çalışmaların yayın tarihi, 2001 ile 2023 yılları arasında değişmektedir. En fazla çalışmanın yürütüldüğü ülke Birleşik Krallık (%21,4), Almanya (%21,4), Amerika (%21,4) ve Çin (%14,2)'dir. Diğer çalışmalar ise İspanya, Japonya ve Tayvan'da gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların 12'si DBS ile MT yöntemlerini karşılaştırırken, bir çalışma DBS'yi diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslamıştır (Walter ve Odin, 2015). Bir araştırmada ise STN-DBS ve GPİ-DBS karşılaştırılmıştır (Stroupe vd., 2014). Çalışmaların %42,8'inde maliyet etkililik ve maliyet yararlanım analizi birlikte uygulanmıştır.

Çalışmalarda maliyetlerin ve faydaların belirlenmesinde kullanılan bakış açısı; toplumsal, sağlık bakım sunucusu ve ödeyici kurum perspektifinden değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda maliyetlerin hesaplanmasında, zaman dilimi 1, 3, 5, 10, 15 ve yaşam boyu olarak analiz edilmiştir. Araştırmacılar, DBS'nin ilk yılında ameliyat maliyetinin yüksek olması sebebiyle 1 yıllık zaman dilimi kullanılarak yapılacak analizin sonucunda DBS'li tedavinin maliyet etkin olmayacağını ve bu nedenle doğru bir analiz için zaman dilimi uzun vadede alınması gerektiğini bildirmişlerdir.

Tüm çalışmaların 10'unda DBS'li tedavinin ilaç tedavisine kıyasla QALY değeri daha yüksek bulmuştur. Sadece iki çalışmada tam tersi durum söz konusudur (Tomaszewski ve Holloway, 2001; Dams vd., 2016). Çalışmaların İMEO değerleri incelendiğinde, tümünde DBS'li tedavinin ilaç tedavisine karşı maliyet etkili olduğu bildirilmiştir. Yalnız bir çalışmada bir yıllık zaman dilimi ile yapılan analizde DBS'li tedavinin maliyet etkin değilken, 5 yıllık zaman dilimi seçildiğinde maliyet etkili olduğu tespit edilmiştir (McIntosh, vd., 2016).

Birleşik Krallık ve ABD gibi yüksek gelirli ülkelerde DBS'nin maliyet-etkililiği, genellikle kabul edilen eşik değerler içerisinde bulunmuştur. Ancak Tayvan, Çin ve diğer gelişmekte olan ülkelerde, cihaz maliyetleri ve cerrahi işlemlerin yüksek

fiyatları nedeniyle DBS'nin maliyet-etkililiği sınırdan değerlendirilmiştir. DBS gibi hem klinik yönetiminde hem de ekonomik değerlendirmesinde güçlü bir potansiyele sahip tedavinin erişiminin kolaylaştırılması, hasta sonuçlarını iyileştirmek ve sağlık sistemleri üzerindeki yükü azaltmak için önemli bir adımdır.

Çalışmaların duyarlılık analizleri, DBS'nin maliyet-etkililiğinin hasta yaşı, cihaz maliyeti ve sağlık sisteminin genel yapısına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Daha genç hastalarda ve semptomların erken dönemlerinde uygulanan DBS, uzun vadeli faydalar sağladığı için daha maliyet-etkili bulunmuştur. Ayrıca, cihaz maliyetlerinde yapılacak küçük bir azalma, DBS'nin erişilebilirliğini artırabileceği düşünülmektedir. Duyarlılık analizlerindeki bir diğer önemli bulgu, pil değiştirme süresinin DBS'nin maliyet etkinliğinde kayda değer bir etkiye sahip olduğudur. Bu bakımdan dokuz yıla varan pil ömrüne sahip şarj edilebilir DBS nörostimülatörün uygulanması önemli hale gelmektedir.(Pietzsch vd., 2016, s. 969). Şarj edilebilir DBS cihazlarıyla pil ömrü uzamakta ve böylece pil değiştirme maliyeti azalarak DBS tedavisinin daha maliyet etkili bir tedavi yöntemi olması sağlanmaktadır. Bu bakımdan ekonomik değerlendirme çalışmalarında daha fazla şarj edilebilir DBS nörostimülatör işlemiyle ilgili araştırmaların yapılmasına ve tüm senaryolar analiz edilerek daha net bilimsel kanıtlar sunulmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Giral ve Yiğit, 2024, s. 113). Çalışmamızdaki duyarlılık analizi sonuçlarında indirgeme oranı ve eşik değerin maliyet etkililik üzerinde en fazla etkileye sahip parametre olduğu belirlenmiştir. Ayrıca düşük WTP değerinde yani bütçenin kısıtlı olduğu durumlarda farmakoterapi tedavi yönteminin maliyet etkili olabileceği, 400.000 TL'nin üzerindeki durumlarda ise DBS tedavisinin %100'e yakın maliyet etkili olabileceği tespit edilmiştir.

Tablo 42. PH'li Hastalarda DBS'nin Maliyet Etkililiğinin Değerlendirildiği Çalışmaların Özeti

Yazar, Yıl ve Ülke	Yöntem	Karşılaştırılan müdahaleler	Karar analiz modeli	Perspektif; Zaman Dilimi (yıl)	Kullanılan Yaşam Kalitesi Anketi	İndirgeme Oranı (%)	Para Birimi, Maliyet Yılı	Kullanılan Duyarlılık Analizi	Etkililik Sonuçları	İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO)
Tomaszewski vd., 2001, ABD	MEA	DBS-MT	Yarı markov model	Toplumsal, Yaşam Boyu	-	3	Dolar, 2000	Tek yönlü, Deterministik	DBS: 7.08 QALY MT: 7.80 QALY	DBS: 49.194 \$/QALY
Vallderiola vd.,2007, İspanya	MEA	DBS-MT	Prospektif kohort çalışması	Toplumsal, 1 yıl	UPDRS III EQ-5D	-	Euro	Deterministik	DBS: 0,7611 QALY MT: 0,5401 QALY	DBS: 34.389 £/QALY
Dams vd., 2013, Almanya	MEA MYA	DBS-MT	Markov modeli	Sağlık bakım sunucusu; Yaşam boyu	UPDRSIII, H&Y, EQ-5D	3	Euro,2010	Tek ve iki yönlü	DBS: 10,58 QALY MT:11,62 QALY	DBS:6700 £/QALY
Stroupe Vd., 2014, ABD	MEA MYA	GPI DBS – STN DBS	Randomize kontrollü çalışma	Sağlık bakım ve toplumsal; 36 Ay	UPDRS III HRQOL	3	Dolar, 2010	-	DBS- GPI: 1,215 QALY DBS-STN: 1,153 QALY	GPI DBS: Ödeyici Kurum P: 100.355 \$/QALY Toplum P: 54.129 \$/QALY
Zhu vd., 2014, Çin	MEA MYA	DBS- MT	Prospektif ön-son çalışması	Sağlık bakım; 1 ve 2 yıl	UPDRS III EQ-5D	3	Dolar, 2009	-	1. yılda: 0,203 QALY 2. yılda: 0,158 QALY	DBS: 1.Yılda: 123.110 \$/QALY 2.Yılda: 62.846 \$/QALY
Eggington vd., 2015, Birleşik Krallık	MEA MYA	DBS- MT	Markov modeli	Ödeyici kurum; 5 yıl	PDQ-39, H&Y	3,5	Sterlin, 2011	Tek Yönlü	DBS: 2,21 QALY MT: 1,21 QALY	DBS: 20.678 £/QALY
Walter vd., 2015 Birleşik Krallık	MEA MYA	SDAA-LKBJ; SDAA-DBS; SDAA- MT	Markov modeli	Sağlık bakım; yaşam boyu	H&Y, EQ-5D	3,5	Euro, 2015	Deterministik	SDAA: 2.85 Qaly LKBJ: 3.06 Qaly DBS: 2.75 Qaly MT:2.62 Qaly	SDAA-MT: 6440.45 £/QALY LKBJ-SDAA: 244,684,69 £/QALY
Walter vd., 2015, Almanya						3			SDAA: 2.92 Qaly; LKBJ: 3.18 Qaly DBS: 2.85 Qaly MT: 2.73 Qaly	SDAA-MT:74,695.62 £/QALY LKBJ-SDAA: 272,914.58 £/QALY

PH'li Hastalarda DBS'nin Maliyet Etkililiğinin Değerlendirildiği Çalışmaların Özeti (Tablo 42'nin Devamı);

Yazar, Yıl ve Ülke	Yöntem	Karşılaştırılan müdahaleler	Karar analiz modeli	Perspektif; Zaman Dilimi (yıl)	Kullanılan Yaşam Kalitesi Anketi	İndirgeme Oranı (%)	Para Birimi, Maliyet Yılı	Kullanılan Duyarlılık Analizi	Etkililik Sonuçları	İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO)
Dams vs., 2016, Almanya	MEA MYA	DBS- MT	Markov modeli	Sağlık bakım; Yaşam boyu	PDQ-39 EQ-5D	3	Euro, 2013	Tek yönlü	MT: 12,25 Qaly DBS: 13,85 Qaly	DBS: 22.700 £/ QALY
Kawamoto vd., 2016, Japonya	MEA	DBS- MT	Markov modeli	Sağlık bakım sistemi; 10 yıl	H&Y, EQ-5D	-	Japon Yeni ve Dolar, 2014	Tek yönlü ve olasılıklı	MT: 3.5 Qaly DBS: 6.7 Qaly	Erken DBS: 8,5 milyon yen (70.200 \$)/QALY Orta Düzey DBS: 3,1 milyon yen (25.600\$)/QALY, Geç DBS: 3,3 milyon yen (27.200\$)/QALY
McIntosh vd., 2016, Birleşik Krallık	MYA	DBS- MT	-	Sağlık bakımı ve toplumsal; 1 ve 5 yıl	H&Y, EQ-5D	3,5	Euro, 2010	Tek ve iki yönlü	DBS: 0.49 Qaly MT: 0.48 Qaly	DBS: 468.528 £ / QALY
Fundament vd., 2016, Birleşik Krallık	MEA	DBS- MT	Markov modeli	Sağlık bakım; 15 yıl	PDQ-39, UPDRS III, EQ-5D	3,5	Euro, 2012	Tek yönlü ve olasılıklı	DBS: 6.69 Qaly MT: 5.35 Qaly	DBS: 19.887 £/QALY
Pietzsch vd., 2016, ABD	MEA	DBS- MT	Markov modeli	Ödeyici kurum; 10 yıl	H&Y, EQ-5D	3	Dolar, 2014	Deterministik	DBS: 3,19 Qaly MT: 1,50 Qaly	DBS: 23.404 \$/QALY
Fann vd., 2020, Tayvan	MEA	DBS- MT	Markov modeli	Toplumsal bakış; 3 ve 10 yıl	UPDRSIII, H&Y,	3	Dolar	Deterministik ve olasılıklı	3 ve 10 Yıllık Zaman Ufku; MT: 1,220 – 2,88 Qaly DBS: 1,739 – 4,19 Qaly	Kısa Dönem (3 Yıl) STN DBS: 147.065 \$/QALY Uzun Dönem (10 yıl) STN DBS: 36.883 \$/QALY
Guo vd., 2023, Çin	MEA	DBS- MT	Markov Model	Ödeyici Kurum; 15 yıl	H&Y	3	Yen ve Dolar, 2021	Tek Yönlü	DBS: 1,8962 Qaly MT: 0,3885 Qaly	DBS: 32.549,92 \$/QALY (213.543,3 Yen)

Kaynak: (Afentou vd., 2019; Giral ve Yiğit, 2024; Lannon vd., 2024) kaynakları temel alınarak araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Çoğu çalışmada sadece doğrudan maliyetlerin analize dahil edildiği, dolaylı maliyetlerin ise göz ardı edildiği belirlenmiştir. Dolaylı maliyetleri dahil eden iki çalışmadan birinde hasta ve bakıcının zaman maliyeti (Stroupe vd.,2024), diğesinde ise verimlilik kaybı maliyeti (Fann, vd., 2020) hesaplamalara eklenmiştir. Bu çalışmada hastalara anket uygulama konusunda araştırma izni alınamaması sebebiyle dolaylı maliyetler analize dahil edilememiştir.

Tedavi müdahalelerinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi belirlenirken çoğu çalışmada sadece motor semptomların iyileştirilmesine yönelik bir tutum içinde olduğu; depresyon, demans ve uyku bozukluğu gibi motor dışı semptomların etkisinin göz ardı edildiği görülmektedir. Oysa motor dışı semptomların yaşam kalitesi üzerinde çok fazla etkisi olduğu konusunda bulgular vardır (Schapira vd., 2017, s. 446; Schrag vd., 2000, s. 309; Shearer vd., 2012, s. 464). Bu nedenle yapılacak çalışmalarda motor olmayan semptomların yaşam kalitesine etkisinin belirlenmesi önerilmektedir.

Türkiye’de PH hastalarına yönelik DBS tedavisi ile ilgili yapılmış tek ekonomik değerlendirme çalışması Özsever’in 2020 yılında yayınlanmış tez çalışmasıdır. Bu çalışma 4 farklı hastanenin 1 yıllık kayıtlarından retrospektif olarak elde edilen maliyet verileri ve DBS tedavisi uygulanmış 60 PH’li hastanın klinik kayıtlarından elde edilen verilerle analiz yapılmıştır. Çalışmada model kullanılmamış olup, retrospektif veri analizine dayanmaktadır. Maliyetlerin hesaplanmasında; ayaktan başvuru ve hastaneye yatış maliyeti, cerrahi işlem maliyeti, DBS cihazı ve programlama maliyetleri kullanılmıştır. Hastaların uygulama öncesi 1 yıl, uygulama sonrası 6 ay ve 1 yıllık dönemler içerisindeki klinik özellikleri ve maliyet bulguları değerlendirilmiştir. Klinik özellikleri değerlendirilirken UPDRS III ve H&Y ölçekleri kullanılmıştır. Bu kapsamda DBS’nin UPDRS III skorları üzerinde ortalama 7,1 puan, H&Y evreleme ölçeğine göre ise 1,13 puan artış olmuştur. Bir yıllık DBS uygulama maliyetinin 2020 yılı için 58.079,82 TL olduğu bildirilmiştir. Ayrıca maliyet etkililik ve minimizasyonu sonucunda DBS’nin 1 yılda maliyet etkili olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışma 1 yıllık verileri baz aldığı için DBS’nin maliyet etkililik değerlendirilmesi konusunda yetersiz kalmaktadır. Ayrıca DBS’yi farmakoterapi tedavi yöntemiyle karşılaştırmadığından, çalışmamızla alternatif tedavi seçenekleri bakımından benzerlik göstermemektedir. Nitekim Türkiye’deki literatürde DBS ekonomik

değerlendirmesi ile ilgili yapılmış tek çalışma olması dolayısıyla bu bölümde bahsedilmek istenmiştir.

Sonuç olarak, Parkinson hastalığında DBS yöntemi hem erken hem de ileri evre hastalarda motor semptomların yönetiminde, ‘kapalı-off’ sürelerinin azaltılmasında ve yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. DBS, ilk yılda meydana gelen yüksek maliyetlere rağmen uzun vadede ilaç kullanımı, komplikasyon yönetimi ve bakım ihtiyaçlarındaki azalma sayesinde ekonomik tasarruf sağlamaktadır. Sağlık harcamalarının günden güne arttığı ülkemizde, ekonomik değerlendirme kapsamında alınan kararlar giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu bakımdan PH’de bugün birçok ülkede kullanılan DBS tedavisinin daha erişilebilir hale getirilmesi gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma kapsamında elde edilen bulgular neticesinde, PH'li hastaların farmakoterapi ve DBS+farmakoterapi yöntemlerinin maliyet etkililiğine ilişkin ulaşılan sonuçlara aşağıda yer verilmiştir.

- DBS tedavisi, PH'de sadece oral ilaçlar ile tedavinin yeterli olmadığı hastalarda, 15 yıllık bir zaman diliminde maliyet etkili bir yöntem olarak tespit edilmiştir. Ancak hastanın yaşı, psikolojik durumu gibi özel durumlarının bulunması halinde tedavi kararı gözden geçirilmeli ve diğer destekleyici tedaviler (LKBJ, SDAA vb.) önerilmelidir. Bu noktada PH'li hastalarda her tedavi yönteminin önemli olduğu vurgulanmakta ve hastanın durumuna göre karar verilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.
- PH'li hastalarda SUT'a göre farmakoterapinin yıllık maliyeti evrelerine (H&Y 1-5) göre sırasıyla 10.944,15 TL (359,35 \$), 29.415,53 TL (965,85 \$), 33.217,19 TL (1090,67 \$), 46.588,89 TL (1529,73 \$) ve 56.953,13 TL (1870,03 \$)'dir. Yıllık maliyetin büyük bir kısmını ilaç maliyetinin oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastalarda evreler ilerledikçe maliyetlerin arttığı da görülmektedir.
- PH'li hastalarda SUT'a göre DBS'li tedavinin yıllık maliyeti; birinci, üçüncü, beşinci ve altıncı yılda değişmektedir. Bu durumun sebebi DBS'li tedavinin birinci yılda ameliyat, cihaz maliyeti ve programlama maliyetinin olması ve de DBS sonrası ilaç maliyetinde %32'lik azalmadır. Üçüncü yılda DBS öncesine göre ilaç kullanımının %40'lık bir düşüşün olması, beşinci yılda pil değişim maliyetinin eklenmesi ve altıncı yılda ilaç kullanımının artması gibi stabil olmayan durumlar bulunmaktadır. Bu bakımdan genel tabloyu görmek açısından, DBS'li tedavinin 15 yıllık zaman dilimi sonunda evrelerine (H&Y 1-5) göre yıllık maliyetinin verilmesi daha uygun olacaktır. DBS işlemi gören hastalara her beş yılda bir pil değişimi gerçekleştirilmektedir. 15 yıllık zaman dilimi boyunca beşinci, onuncu ve on beşinci yılda ayaktan başvuru ve ilaç maliyetine pil değişimi maliyeti eklenmektedir. DBS'li tedavinin 15 yıllık zaman diliminde evrelerine (H&Y 1-5) göre yıllık maliyeti sırasıyla 201.110,10 TL (6603,36 \$), 210.995,91 TL (6927,96 \$), 213.060,75 TL

(6995,76 \$), 220.335,82 TL (7234,63 \$) ve 226.056,83 TL (7328,56 \$)'dir. Maliyetlerin çok büyük bir kısmı, nörosimülatör cihazının maliyetinden kaynaklanmaktadır.

- Markov modeline göre hastaların 15 yıllık zaman diliminde hasta başına maliyet ve QALY toplamaları belirlenmiştir. SUT'a göre geri ödeme kurumu perspektifinden farmakoterapinin kümülatif maliyeti 100.573,96 TL, DBS'li tedavinin ise 563.924,94 TL olarak hesaplanmıştır. Kümülatif QALY toplamalarına bakıldığında farmakoterapinin 1,93, DBS'li tedavinin ise 3,61 QALY olduğu tespit edilmiştir.
- PH'li hastalarda alternatif tedavi yöntemleri için yapılan maliyet etkililik analizi sonucunda DBS'li tedavinin farmakoterapiye göre 1,68 QALY kazancı elde ettiği belirlenmiştir.
- Maliyet etkililik analizi sonucunda, PH'li hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden olan DBS+farmakoterapinin İMEO'su 275.089,50 TL olarak bulunmuştur.
- Yapılan bütçe etki analizi sonuçlarına göre 2021 yılında PH'nin tedavisi için 8.631.018.432,77 TL harcandığı belirlenmiştir. Ayrıca toplam sağlık harcamalarının %1,42'sinin PH tedavisinde kullanıldığı tahmin edilmiştir.
- Maliyet etkililik analizi sonucunda PH'li hastaların tedavisinde DBS'li tedavinin farmakoterapiye göre maliyet etkili bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu araştırma Markov modeli ile PH'li hastaların tedavi seçeneklerine (farmakoterapi ve DBS+farmakoterapi) ilişkin Türkiye'de yapılmış ilk maliyet etkililik çalışmasıdır. Bu bakımdan elde edilen sonuçların değerli olduğu ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmanın bulgularının sadece geri ödeme kurumu olan SGK'ya değil, aynı zamanda bu alanda çalışan araştırmacılar, doktorlar, sağlık yöneticileri ve hastalar için de faydalı bilgiler sağlayacağı öngörülmüştür. İlgili çalışmanın amacı ve sonuçları doğrultusunda aşağıda birtakım önerilerde bulunulmuştur.

- Türkiye'de DBS tedavisi tüm kamu ve özel sağlık kurumlarında yapılmamaktadır. Özsezer'in 2020 yılındaki araştırmasında DBS tedavisini

uygulayan 21 kamu hastanesinin ve 14 özel hastanenin olduğu ve çoğu kurumun büyük şehirlerde bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum özellikle büyük şehir dışında yaşayan PH'li hastaların DBS tedavisine erişiminde yolculuk ve barınma maliyeti vb. birtakım sorunlara yol açmaktadır. Bu bakımdan DBS tedavisinin yaygınlaştırılması, tedaviyi yönetecek sağlık profesyonellerinin eğitilmesi sağlıkta eşitlik açısından önem arz etmektedir.

- Çalışmalarda toplumsal perspektif belirlenerek, doğrudan tedavi maliyetlerinin yanı sıra verimlilik kaybı ve zaman kaybı gibi dolaylı maliyetlerin de eklenmesi hastalığın tüm sosyal maliyetini belirleme açısından uygun olacaktır. Bu nedenle gelecekteki çalışmacılara, analizlerinde toplumsal perspektifle dolaylı maliyetlerin de dahil edilmesi önerilmektedir.
- PH'li hastaların yaşam kalitesini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda motor semptomlara göre değerlendirme yapıldığı görülmektedir. Ancak hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olan motor dışı semptomlara yönelik değerlendirme yapılmamaktadır. Bu durum yaşam kalitesindeki etkinin tam olarak belirlenmesini güçleştirmektedir. Nitekim motor dışı semptomları da dahil eden yaşam kalitesini belirlemeye yönelik randomize kontrollü ve kohort çalışmaları yapılması gerekmektedir.
- DBS ameliyatı sonrasında cihazın programlaması yapılmaktadır. Programlama işlemi SUT'ta yer almakla birlikte çok cüz'i bir miktardır. Doktorlar yapılan uygulamanın uzun zaman alması, uğraştırıcı olması ve getirisinin düşük olması sebebiyle yapmak istememektedirler. SUT'ta yapılacak düzenleme ile doktorları teşvik ederek hasta mağduriyetinin engellenmesi sağlanabilir.
- DBS ameliyatı, kullanılacak nörostimülatörün şarj edilebilir olup olmaması ve tek-çift çıkışlı olmasına göre değişmektedir. Araştırma kapsamındaki hastalarda çift taraflı ve şarj edilemeyen hastaların olması sebebiyle diğer seçenekler değerlendirilmemiştir. Ancak özellikle şarj edilebilir nörostimülatörün pil değişim süresinin uzun olması, maliyet etkililiğini artırıcı bir etki yapacağı düşünülmektedir. Bu bakımdan DBS tedavisi için yapılacak ekonomik değerlendirme çalışmalarında şarj edilebilir nörostimülatörün maliyet etkililiğinin analiz edilmesinin ödeyici kurum, tedavi yönetimini yapan hekim ve hasta için karar verme konusunda çok değerli kanıtlar sunacaktır.

- DBS tedavisinde kullanılan cihazlar çok maliyetlidir. Bu da hastalara finansal yük yüklemektedir. Bu kapsamda SGK, ödemesini karşıladığı paket programın kapsamını genişleterek DBS işleminde ödeme kolaylığı sağlayabilirse hem klinik hem de ekonomik anlamda daha fazla faydaya ulaşılacağı düşünülmektedir. Nitekim kronik bir hastalık olan ve uzun yıllar süren PH'nin tedavisiyle yıllara yayılan bir maliyet azaltımı sağlanarak daha iyi sağlık faydası elde edilebilir. Bu maliyet azaltımı neticesinde, sağlık finansmanında sürdürülebilirlik sağlarken, hastaların daha kaliteli ve erişilebilir bir sağlık hizmeti alması sağlanabilir. Bu kapsamda DBS için, sağlık sigortası kapsamlarının genişletilerek DBS cihazları için sübvansiyon yapılabilir. Ayrıca erken evrede DBS uygulamasının, hastalar için hem klinik hem de ekonomik faydalarının vurgulandığı farkındalık kampanyalarının düzenlenmesi sağlanabilir.
- DBS tedavisinin tarihi çok eski zamanda olmamasına rağmen günümüz dünyasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde ise son on yılda hızlı bir ilerleme olmaktadır. Fakat DBS'nin maliyet etkililiğine yönelik çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğunun DBS'yi tıbbi tedaviyle karşılaştırırken, SDAA ve LKBJ gibi diğer destekleyici tedavilerle çok az sayıda kıyasladığı belirlenmiştir. Bu kapsamda DBS'nin diğer cihaz destekli tedaviler ile karşılaştırılması için daha fazla çalışmanın yapılması, gelecekte karar vericilere yol göstermesi bakımından önem arz etmektedir.
- Bu araştırmada, Türkiye'de PH'li hastaların tedavisine yönelik gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalar olmadığı için araştırma modeli literatürden temin edilen veriler ile oluşturulmuştur. Bu sebeple Türkiye'de yapılacak çalışmaların ardından bu araştırmanın güncellenmesi önerilmektedir.
- Araştırmada evren olarak üç farklı eğitim ve araştırma hastanesindeki PH'li hastaların verileri analiz edilmiştir. Araştırmanın dar bir kapsamda yapılmış olması sebebiyle sonuçlar çalışmadaki verilerle sınırlıdır. Gelecekte Türkiye'de daha geniş örneklemlerle yapılacak çalışmalarda, tedavilerin klinik ve maliyet etkililiğine yönelik daha genellenebilir sonuçlar ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

- Araştırma kapsamında yaşam kalitesi verileri, kurumların anket yapılmasına izin vermemesi nedeniyle literatürden temin edilmiştir. Bu yüzden bundan sonraki çalışmalarda farmakoterapi ve DBS hastalarının yaşam kalitesinin hesaplanmasında anket uygulanarak etkililik değerlerinin belirlenmesi önerilmektedir.
- Bu araştırmada Türkiye’de PH tedavi yöntemlerine yönelik maliyet etkililik çalışmalarının yetersizliğine vurgu yapılarak bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerektiğine dikkat çekilmek istenmektedir.



KAYNAKÇA

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E. and Cummings, J. L. (1999). Range of Neuropsychiatric Disturbances In Patients With Parkinson's Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 67(4), 492–496.
- Adalsteinsson, E., Toumi, Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E. and Cummings, J. L. (1999). Range of Neuropsychiatric Disturbances In Patients With Parkinson's Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 67(4), 492–496.
- Abbruzzese, G., Barone, P., Bonuccelli, U., Lopiano, L. and Antonini, A. (2012). Continuous Intestinal Infusion of Levodopa/Carbidopa in Advanced Parkinson's Disease: Efficacy, Safety and Patient Selection. *Functional neurology*, 27(3), 147–154.
- Adalsteinsson, E. and Toumi, M. (2013). Benefits of Probabilistic Sensitivity Analysis—a Review of NICE Decisions. *Journal of Market Access and Health Policy*, 1, 1–6.
- Afentou, N., Jarl, J., Gerdtham, U. and Saha, S. (2019). Economic Evaluation of Interventions in Parkinson's Disease: A Systematic Literature Review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(4), 282–290.
- Aggarwal, N., Saini, B. S. and Gupta, S. (2021). The Impact Of Clinical Scales İn Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 57(1).
- Ağırbaş, İ. (2007). Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme. İçinde C. C. Aktan ve U. Saran (Ed.), *Sağlık Ekonomisi ve Sağlık Yönetimi* (ss. 522–548). Aura Kitapları.
- Akbayır, E., Şen, M., Ay, U., Şenyer, S., Tüzün, E. ve Küçükali, C. İ. (2017). Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 1–23.

- Apaydın, H., Sibel, Ö., Oğuz, S., & Zileli, İ. (2013). *Parkinson Hastalığı Hasta ve Yakınları İçin El Kitabı*. Bayçınar Tıbbi Yayıncılık.
- Arhip, L., Serrano-Moreno, C., Romero, I., Cambor, M. and Cuerda, C. (2021). The Economic Costs of Home Parenteral Nutrition: Systematic Review of Partial and Full Economic Evaluations. *Clinical Nutrition*, 40(1), 339–349.
- Armstrong, M. J. and Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(6), 548–560.
- Arnesen, T. and Nord, E. (1999). The Value of DALY Life: Problems with Ethics and Validity of Disability Adjusted Life Years. *BMJ*, 319, 1423–1425.
- Arnesen, T. and Trommald, M. (2005). Are QALYs Based on Time Trade-Off Comparable ? - A Systematic Review of TTO Methodologies. *Health economics*, 14(1), 39–53.
- Arnold, R. J. G. (2010). *Pharmacoeconomics From Theory to Practice*. CRC Press.
- Arslan, Ş. ve Gökçe Kutsal, Y. (1999). Geriatriye Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2(4), 173–178.
- Arslan, T. D. ve Ağırbaş, İ. (2017). Sağlık Çıktılarının Ölçülmesi: QALY ve DALY. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, 13(1), 99–126.
- Attema, A. E., Peeters, Y. E., Versteegh, M. M. and Stolk, E. A. (2013). Time trade-off : one methodology , different methods. *Eur J Health Econ*, 14(1), 53–64.
- Baas, H., Beiske, A., J. J. G., Jackson, M., Oertel, W., Poewe, W. and Ransmayr, G. (1997). Catechol-O-Methyltransferase Inhibition with Tolcapone Reduces the “Wearing Off” Phenomenon and Levodopa Requirements in Fluctuating Parkinsonian Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(4), 421–428.
- Basharin, G. P., Langville, A. N. and Naumov, V. A. (2004). The Life and Work of Markov *Linear Algebra and its Applications*, 386, 3–26.
- Battistoni, G., Genco, M., Marsilio, M., Pancotti, C., Rossi, S. and Vignetti, S. (2016).

- Cost–Benefit Analysis of Applied Research Infrastructure. Evidence From Health Care. *Technological Forecasting and Social Change*, 112, 79–91.
- Becerra, J. E., Zorro, O., Ruiz-Gaviria, R., Castañeda-Cardona, C., Otálora-Esteban, M., Henao, S., Navarrete, S., Acevedo, J. C. and Rosselli, D. (2016). Economic Analysis of Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: Systematic Review of the Literature. *World neurosurgery*, 93, 44–49.
- Beck, J. R. and Pauker, S. G. (1983). The Markov Process In Medical Prognosis. *Med Decis Making*, 3, 419–458.
- Belvisi, D., Pellicciari, R., Fabbrini, A., Costanzo, M., Pietracupa, S., De Lucia, M., Modugno, N., Magrinelli, F., Dallochio, C., Ercoli, T., Terravecchia, C., Nicoletti, A., Solla, P., Fabbrini, G., Tinazzi, M., Berardelli, A. and Defazio, G. (2020). Risk Factors of Parkinson Disease Simultaneous Assessment, Interactions and Etiologic Subtypes. *Neurology*, 95(18), E2500–E2508.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J. and Pollak, P. (2009). Deep Brain Stimulation of The Subthalamic Nucleus for The Treatment of Parkinson’s Disease. *The Lancet Neurology*, 8(1), 67–81.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-González, J., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S. and Louis, E. (2004). Incidence of Parkinson Disease and Parkinsonism in Three Elderly Populations of Central Spain. *Neurology*, 62, 734–741.
- Berger, M. L., Bingefors, K., Hedblom, E. C., Pashos, L. C. and Torrance, W. G. (2008). *Sağlık Bakımı, Maliyeti, Kalitesi ve Çıktıları ISPOR Terminoloji Kitabı*. (Çev. S. Malhan, Ç. Değer, E. Aras ve C. Tulunay). (Orijinal Baskı, 2003: Lawrenceville). Ankara: Klinik Farmakoloji Derneği Yayını.
- Berry, R. A. and Murphy, J. F. (1995). Well-Being of Caregivers of Spouses with Parkinson’s Disease. *Clinical Nursing Research*, 4(4), 373–386.
- Blumenschein, K. and Johannesson, M. (1996). Economic Evaluation in Healthcare. *Pharmacoeconomics*, 10(2), 114–122.

- Boland, D. F. and Stacy, M. (2014). The Economic and Quality of Life Burden Associated With Parkinson ' s Disease: A Focus on Symptoms. *The American Journal of Managed Care*, 18(7), 168–175.
- Borrow, R., Caugant, D. A., Ceyhan, M., Christensen, H., Dinleyici, E. C., Findlow, J., Glennie, L., Von Gottberg, A., Kechrid, A., Vázquez Moreno, J., Razki, A., Smith, V., Taha, M. K., Tali-Maamar, H. and Zerouali, K. (2017). Meningococcal Disease in the Middle East and Africa: Findings and Updates from the Global Meningococcal Initiative. *Journal of Infection*, 75(1), 1–11.
- Botchkarev, A. (2016). Essential Notion of the Health Economic Evaluation: Definition. *Atlantic Review of Economics*, 2, 1–15.
- Brent, R. J. (2006). *Applied Cost-Benefit Analysis* (Seconth Edition). USA: Edward Elgar Publishing.
- Brenzel, L. (1993). *Selecting an Essential Package of Health Services Using Cost-Effectiveness Analysis: A Manual for Professionals in Developing Countries*. The Project.
- Bridges, J. F. P. and Jones, C. (2007). Patient-Based Health Technology Assessment: A Vision of the Future. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23(1), 30–35.
- Briggs, A., Claxton, K. and Sculpher, M. (2007). *Decision Modelling For Health Economic Evaluation* (2. Edition). Newyork: Oxford University Press.
- Briggs, A. and Sculpher, M. (1998). An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13(4), 397–409.
- Bülbul, N. G. (2017). Parkinson's Disease and Prodromal Symptoms. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 20(1–2), 28–32.
- Buxton, M. J., Drummond, M. F., Van Hout, B. A., Prince, R. L., Sheldon, T. A., Szucs, T. and Vray, M. (1997). Modelling in Economic Evaluation: An Unavoidable Fact of Life. *Health Economics*, 6(3), 217–227.

- Byford, S. and Raftery, J. (1998). Economics Notes: Perspectives in economic evaluation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 316, 1529.
- Çakmur, R. (2011). Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 23(1), 53–61.
- Çakmur, R. (2018). *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi*. (pp. 54-83).
- Calder, S. A., Ebmeier, K. P., Stewart, L., Crawford, J. R. and Besson, J. A. O. (1991). The Prediction of Stress in Carers: The Role of Behaviour, Reported Self-Care and Dementia in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6, 737–742.
- Çalışkan, Z. (2009). Sağlık Hizmetlerinde Önceliklerin Belirlenmesinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemi Olarak Maliyet-Etkililik Analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 14(2), 311–332.
- Carter, J. H., Stewart, B. J., Archbold, P. G., Inoue, I., Jaglin, J., Lannon, M., Rost-Ruffner, E., Tennis, M., McDermott, M. P., Amyot, D., Barter, R., Cornelius, L., Demong, C., Dobson, J., Duff, J., Erickson, J., Gardiner, N., Gauger, L., Gray, P., ... Zoog, K. (1998). Living With a Person Who Has Parkinson's Disease: The Spouse's Perspective by Stage of Disease. *Movement Disorders*, 13(1), 20–28.
- Cedarbaum, J. M. and Gancher, S. T. (1993). *Parkinson Hastalığı* (Çev. G. Bakaç). İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı.
- Çelik, Y. (2011). *Sağlık Ekonomisi* (2. Baskı). Ankara: Siyasal Kitapevi.
- Centre for Epidemiology and Evidence. (2017). *Commissioning Economic Evaluations : A Guide*. Sydney.
- Chalkidou, K., Culyer, A. J. and Nemzoff, C. (2018). Perspective in Economic Evaluations of Health Care Interventions in Low and Middle-Income Countries: One Size Does Not Fit All. *Center for Global Development*, 122, 1–18.
- Chapuis, S., Ouchchane, L., Metz, O., Gerbaud, L. and Durif, F. (2005). Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Movement*

disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 20(2), 224–230.

Charcot, J. M. (1861). De La Paralyse Agitante. *Gaz Hebdomadaire Med Chir*, 8, 765–767.

Charles, P. D., Padaliya, B. B., Newman, W. J., Gill, C. E., Covington, C. D., Fang, J. Y., So, S. A., Tramontana, M. G., Konrad, P. E. and Davis, T. L. (2004). Deep Brain Stimulation Of The Subthalamic Nucleus Reduces Antiparkinsonian Medication Costs. *Parkinsonism & Related Disorders*, 10(8), 475–479.

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G. and Schapira, A. H. V. (2006). Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Diagnosis and Management. *Lancet Neurol*, 5, 235–245.

Chaudhuri, K. R., Pickard, A. S., Alobaidi, A., Jalundhwala, Y. J. and Kandukuri, P. L. (2022). The Cost Effectiveness of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease in England. *PharmacoEconomics*, 40(5), 559–574.

Chen, T., Mirzadeh, Z., Chapple, K., Lambert, M. and Ponce, F. A. (2017). Complication Rates, Lengths of Stay, and Readmission Rates in “Awake” and “Asleep” Deep Brain Simulation. *Journal of Neurosurgery*, 127(2), 360–369.

Cheng, Q., Gibb, M., Graves, N., Finlayson, K. and Pacella, R. E. (2018). Cost-Effectiveness Analysis of Guideline-Based Optimal Care for Venous Leg Ulcers in Australia. *BMC Health Services Research*, 18(1), 1–14.

Chrischilles, E. A., Rubenstein, L. M., Voelker, M. D., Wallace, R. B. and Rodnitzky, R. L. (1998). The Health Burdens of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 13(3), 406–413.

Church, F. C. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(4), 1–17.

Cicchetti, M., De Rosa, M. and Gasbarrini, M. (2017). Budget impact analysis of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease patients in the Italian setting. *Value in Health*, 20(9), A633.

- Clarke, C. E. and Guttman, M. (2002). Dopamine Agonist Monotherapy in Parkinson's Disease. *Lancet*, 360, 1767–1769.
- Cornuz, J., Pinget, C., Gilbert, A. and Paccaud, F. (2003). Cost-effectiveness analysis of the first-line therapies for nicotine dependence. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(3), 201–206.
- Cox, H. L., Laupland, K. B. and Manns, B. J. (2006). Economic Evaluation in Critical Care Medicine. *Journal of Critical Care*, 21(2), 117–124.
- Cubo, E. (2010). Pharmacotherapy In The Management of Early Parkinson's Disease: Cost-Effectiveness and Patient Acceptability. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 2(1), 127–134.
- Culyer, A. j. and Newhouse, J. P. (2000). *Handbook of Health Economics* (1. Edition). North-Holland: Elsevier.
- Dams, J., Balzer-Geldsetzer, M., Siebert, U., Deuschl, G., Schuepbach, W. M. M., Krack, P., Timmermann, L., Schnitzler, A., Reese, J.-P., Dodel, R. and EARLYSTIM-investigators. (2016). Cost-Effectiveness of Neurostimulation in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement Disorders : Official Journal of The Movement Disorder Society*, 31(8), 1183–1191.
- Dams, J., Siebert, U., Bornschein, B., Volkmann, J., Deuschl, G., Oertel, W. H., Dodel, R. and Reese, J.-P. (2013). Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(6), 763–771.
- Davey, P., Rajan, N., Lees, M. and Aristides, M. (2001). Cost-Effectiveness of Pergolide Compared to Bromocriptine in The Treatment of Parkinson's Disease: A Decision-Analytic Model. *Value in Health*, 4(4), 308–315.
- De Michele, G., Filla, A., Volpe, G., De Marco, V., Gogliettino, A., Ambrosio, G., Marconi, R., Castellano, A. E. and Campanella, G. (1996). Environmental and Genetic Risk Factors in Parkinson's Disease: A Case-Control Study in Southern Italy. *Movement Disorders*, 11(1), 17–23.

- Deeble, J. (1999). *Resource Allocation in Public Health: An Economic Approach* (1. Edition). Australia: National Public Health Partnership.
- Dereli, E. E., Yaliman, A., Kuru Çolaka, T., Çakmak, A., Razak Özdiñler, A. and Badilli Demirbař, ř. (2015). Turkish Version Study of “Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire” (PDQL). *Noropsikiyatri Arsivi*, 52(2), 128–132.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deutschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J. and Hilker, R. (2006). A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *The New England Journal of Medicine*, 355, 896–908.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deutschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloß, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., ... Voges, J. (2006). A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 896–908.
- Deuschl, G., Schüpbach, M., Knudsen, K., Pinsker, M., Cornu, P., Rau, J., Agid, Y. and Schade-Brittinger, C. (2013). Stimulation of the Subthalamic Nucleus at an Earlier Disease Stage of Parkinson’s Disease: Concept and Standards of the EARLYSTIM-Study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(1), 56–61.
- Devinsky, O. (1995). Outcome Research in Neurology: Incorporating Health-Related Quality of Life. *Annals of Neurology*, 37(2), 141–142.
- Devlin, N. and Parkin, D. (2004). Does NICE Have a Cost-Effectiveness Threshold and What Other Factors Influence Its Decisions? A Binary Choice Analysis. *Health Economics*, 13, 437–452.
- Di Monte, D. A., Lavasani, M. and Manning-Bog, A. B. (2002). Environmental Factors In Parkinson’s Disease. *NeuroToxicology*, 23(4–5), 487–502.
- Dick, F. D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Bezzina Wettinger, S., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Söderkvist, P. and Felice, A. (2007).

- Environmental Risk Factors For Parkinson's Disease and Parkinsonism: The Geoparkinson Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(10), 666–672.
- Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, S30–S33.
- Dodel, R. C., Singer, M., Köhne-Volland, R., Szucs, T., Rathay, B., Scholz, E. and Oertel, W. H. (1998). The Economic Impact of Parkinson's Disease: An Estimation Based on a 3-Month Prospective Analysis. *Pharmacoeconomics*, 14(3), 299–312.
- Doğu, O. (2010). Parkinson Hastalığı'nın Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. İçinde E. M. (Ed.), *Parkinson Hastalığı* (ss. 75–80). İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri.
- Donaldson, C. and Chair, Y. (2011). Willingness to Pay and Publicly Funded Health Care: Contradictions in Term? *Office of Health Economics*, 10, 1–19.
- Dong, J., Cui, Y., Li, S. and Le, W. (2016). Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Current Neuropharmacology*, 14(4), 339–355.
- Dowding, C. H., Shenton, C. L. and Salek, S. S. (2006). A Review of the Health-Related Quality of Life and Economic Impact of Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 23(9), 693–721.
- Drummond, M. F. and Jefferson, T. (1996). Guidelines for Authors And Peer Reviewers of Economic Submissions to The BMJ. *British Medical Journal*, 313(7052), 275.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L. and Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (4. Edition). Oxford: Oxford University Press.
- Durmus, H., Gokalp, M. A. and Hanagasi, H. A. (2015). Prevalence of Parkinson's Disease in Baskale, Turkey: A Population Based Study. *Neurological Sciences*, 36(3), 411–413.

- EARLYSTIM; Deuschl, G., Schüpbach, M., Knudsen, K., Pinski, M. O., Cornu, P., Rau, J., Agid, Y. and Schade-Brittinger, C. (2013). Stimulation of the Subthalamic Nucleus at an Earlier Disease Stage of Parkinson's Disease: Concept and Standards of the EARLYSTIM-Study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(1), 56–61.
- Ebersbach, G., Baas, H., Csoti, I., Müngersdorf, M. and Deuschl, G. (2006). Scales in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, 253(4), 32–35.
- Edejer, T. T.-T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, D. B. and Murray, C. J. L. (2003). Making Choices In Health: Who Guide to Cost-Effectiveness Analysis. Geneva: *World Health Organization*.
- Edney, L. C., Haji Ali Afzali, H., Cheng, T. C. and Karnon, J. (2018). Estimating the Reference Incremental Cost-Effectiveness Ratio for the Australian Health System. *Pharmacoeconomics*, 36(2), 239–252.
- Edwards, N. E. and Scheetz, P. S. (2002). Predictors of Burden for Caregivers of Patients with Parkinson's Disease. *J Neurosci Nurs*, 34(4), 184–190.
- Eggington, S., Brandt, A., Reimer Rasmussen, E., Grifi, M. and Nyberg, J. (2015). Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation (Dbs) In The Management of Advanced Parkinson's Disease: A Swedish Payer Perspective. *Value in Health*, 18(7), A352.
- Elliott, R. and Payne, K. (2005). *Essentials of Economic Evaluation in Healthcare* (1. Edition). Pharmaceutical Press.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., ... Dubois, B. (2007). Clinical Diagnostic Criteria For Dementia Associated With Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707.
- Erer, S., ve Zarifoğlu, M. (2008). Parkinson Hastalığında Güncel Medikal Tedavi Yaklaşımları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 11(1), 45–

- European Investment Bank. (2013). *The Economic Appraisal of Investment Projects at the EIB*.
- Eusebi, P., Franchini, D., De Giorgi, M., Abraha, I., Montedori, A., Casucci, P., Calabresi, P. and Tambasco, N. (2019). Incidence and Prevalence of Parkinson's Disease in the Italian Region of Umbria: a Population-Based Study Using Healthcare Administrative Databases. *Neurological Sciences*, 40(8), 1709–1712.
- Fabbri, M., Rosa, M. M. and Ferreira, J. J. (2018). Adjunctive Therapies in Parkinson's Disease: How to Choose the Best Treatment Strategy Approach. *Drugs and Aging*, 35(12), 1041–1054.
- Fann, J. C.-Y., Chang, K.-C., Yen, A. M.-F., Chen, S. L.-S., Chiu, S. Y.-H., Chen, H.-H. and Liou, H.-H. (2020). Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease in Taiwan. *World neurosurgery*, 138, e459–e468.
- Fasano, A., Daniele, A. and Albanese, A. (2012). Treatment of Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation. *The Lancet. Neurology*, 11(5), 429–442.
- Fasano, A., Romito, L. M., Daniele, A., Piano, C., Zinno, M., Bentivoglio, A. R. and Albanese, A. (2010). Motor and Cognitive Outcome in Patients with Parkinson's Disease 8 Years After Subthalamic Implants. *Brain*, 133(9), 2664–2676.
- Fernandez, H. H., Chen, J. J. and Pharm, D. (2007). Monoamine Oxidase-B Inhibition in the Treatment of Parkinson ' s Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27(12), 174S-185S.
- Ferreira, J. J., Gonçalves, N., Valadas, A., Januário, C., Silva, M. R., Nogueira, L., Vieira, J. L. M. and Lima, A. B. (2017). Prevalence of Parkinson's Disease: A Population-Based Study in Portugal. *European Journal of Neurology*, 24(5), 748–750.
- Fidan, D. (2009). Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri. *Sağlık ekonomik dergisi*, 1,

- Fitzsimmons, B. and Bunting, L. (1993). Parkinson's Disease: Quality of Life Issues. *Nursing Clinics of North America*, 28(4), 807–818.
- Folland, S., Goodman, A. C. and Stano, M. (2017). *The Economics of Health and Health Care* (8. Basım). New Jersey: Prentice Hall.
- Foltynie, T., Lewis, S. and Barker, R. A. (2007). *Parkinson Hastalığı Sorularınıza Cevaplar* (Çev. G. Şahin), Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri.
- Foltynie, T., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Tripoliti, E., Petersen, E., Holl, E., Aviles-Olmos, I., Jahanshahi, M., Hariz, M., & Limousin, P. (2011). MRI-Guided STN DBS in Parkinson's Disease Without Microelectrode Recording: Efficacy and Safety. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82, 358–363.
- Forjaz, M. J. and Martinez-Martin, P. (2006). Metric Attributes of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale 3.0 Battery: Part II, Construct and Content Validity. *Movement Disorders*, 21(11), 1892–1898.
- Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Herlofson, K. and Alves, G. (2008). Predictors and Course of Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 23(10), 1420–1427.
- Fox-Rushby, J. A. (2002). *Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for Decision-Making? An Overview of the Literature*. London: BSC Print.
- Fox-Rushby, J. A. and Hanson, K. (2001). Calculating and Presenting Disability Adjusted Life Years (DALYs) in Cost-Effectiveness Analysis. *Health Policy and Planning*, 16(3), 326–331.
- Fox-Rushby, J. and Cairns, J. (2005). Framing an Economic Evaluation. İçinde J. Fox-Rushby and J. Cairns (Ed.), *Economic Evaluation* (1. Edition, ss. 19–30). New York: Open University Press.
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S., Barton, B., Bie, R. M. A. De, Seppi, K., Coelho, M. and Sampaio, C. (2018). International Parkinson and Movement

Disorder Society Evidence-Based Medicine Review : Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 33(8), 1248–1266.

Fundament, T., Eldridge, P. R., Green, A. L., Whone, A. L., Taylor, R. S., Williams, A. C. and Schuepbach, W. M. M. (2016). Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications: A UK Cost-Effectiveness Analysis. *PloS one*, 11(7), e0159340.

Gafni, A. and Birch, S. (2006). Incremental Cost-Effectiveness Ratios (ICERs): The Silence of The Lambda. *Social Science and Medicine*, 62(9), 2091–2100.

Garattini, L. and Van De Vooren, K. (2011). Budget Impact Analysis in Economic Evaluation: A Proposal for a Clearer Definition. *European Journal of Health Economics*, 12(6), 499–502.

GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. (2018). Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 939–953.

Geibl, F. F., Henrich, M. T. and Oertel, W. H. (2019). Mesencephalic and Extramesencephalic Dopaminergic Systems in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(4), 377–396.

Gibb, W. R. G. and Lees, A. J. (1998). The Relevance of The Lewy Body to The Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 745–752.

Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J. and Lees, A. J. L. (2000). Hedonistic Homeostatic Dysregulation In Patients With Parkinson's Disease On Dopamine Replacement Therapies. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68(4), 423–428.

Giral, E. ve Yiğit, V. (2024). Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet Etkililiği: Sistematik Bir İnceleme. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 34(3), 105–116.

Goetz, C. G., Koller, W. C., Poewe, W. vd. (2002). Management of Parkinson's

- disease: An evidence-based review. *Movement Disorders*, 17(4), S7–S12.
- Goetz, C. G., LeWitt, P. A. and Weidenman, M. (2003). Standardized Training Tools for the UPDRS Activities of Daily Living Scale: Newly Available Teaching Program. *Movement Disorders*, 18(12), 1455–1458.
- Goetz, C. G. and Pal, G. (2014). Initial Management of Parkinson’s Disease. *BMJ*, 349, 1–11.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R. G., Moore, C. G., Wenning, G. K., Yahr, M. D. and Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Movement Disorders*, 19(9), 1020–1028.
- Gökçal, E., Gür, V. E., Selvitop, R., Babacan Yildiz, G. and Asil, T. (2017). Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson’s Disease: Effects on Quality of Life. *Noropsikiyatri Arsivi*, 54(2), 143–148.
- Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B. and Weinstein, M. C. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press.
- Gold, R., Toumi, M., Meesen, B. and Fogarty, E. (2016). 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? *Multiple Sclerosis Journal*, 22(2S), 60–70.
- Goldie, S. J. and Corso, P. S. (2003). Decision Analysis. İçinde A. C. Haddix (Ed.) *Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation* (2. Edition, pp. 103–126). Oxford: Oxford University Press.
- Goodacre, S. and McCabe, C. (2002). An Introduction to Economic Evaluation. *Emergency medicine journal : EMJ*, 19(3), 198–201.
- Goodman, C. S. (2004). *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment* (pp. 1–157).

- Grandinetti, A., Morens, D. M., Reed, D. and MacEachern, D. (1994). Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Developing Idiopathic Parkinson's Disease. *American Journal of Epidemiology*, 139(12), 1129–1138.
- Güler, S., Caylan, A., Turan, F. N. and Dağdeviren, N. (2022). Batı Türkiye' de İdiyopatik Parkinson Hastalığının Prevalansı ve Klinik Özellikleri. *Arch Neuropsychiatry*, 59, 98–104.
- Güneş, D. (2021). *Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme: Lomber Disk Hernisi Tedavisinde Cerrahi Girişim ve Fizik Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi*. Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ordu.
- Guo, X., Feng, C., Pu, J., Jiang, H., Zhu, Z., Zheng, Z., Zhang, J., Chen, G., Zhu, J. and Wu, H. (2023). Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson Disease in Developing Countries: A Cost-Effectiveness Study From China. *Neurosurgery*, 92(4), 812–819.
- Haacker, M., Hallett, T. B. and Atun, R. (2020). On Discount Rates for Economic Evaluations in Global Health. *Health Policy and Planning*, 35(1), 107–114.
- Hariz, G. M. and Forsgren, L. (2011). Activities of Daily Living and Quality of Life in Persons with Newly Diagnosed Parkinson's Disease According to Subtype of Disease, and in Comparison to Healthy Controls. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123(1), 20–27.
- Hariz, M. (2009). Deep Brain Stimulation Versus Best Medical Therapy for Advanced Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, 8(3), 223–224.
- Harris, J. P., Burrell, J. C., Struzyna, L. A., Chen, H. I., Serruya, M. D., Wolf, J. A., Duda, J. E. and Cullen, D. K. (2020). Emerging Regenerative Medicine and Tissue Engineering Strategies for Parkinson's Disease. *npj Parkinson's Disease*, 6(1), 1–14.

- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, vd. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(2):1-5.
- Hauser, R. A. and Zesiewicz, T. (2002). *Parkinson Hastalığı Sorular ve Yanıtlar* (2. Basım, Çev. M. Akbostancı), Ankara: Merit Publishing International.
- Hauser, R.A., and Zesiewicz, T. A. (2007). Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease. *The neurologist*, 13(3), 126–132.
- Haute Autorité de santé. (2012). *Choices in Methods for Economic Evaluation*.
- Haycox, A., Armand, C., Murteira, S. and Cochran, J. (2009). Cost Effectiveness of Rasagiline and Pramipexole as Treatment Strategies in Early Parkinson’s Disease in the UK Setting. *Drug Aging*, 26(9), 791–801.
- Health Information and Quality Authority (HIQA). (2020). *Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland 2020* (pp. 1–108). <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf>
- Heikkinen, H., Nutt, J. G., LeWitt, P. A., Koller, W. C. and Gordin, A. (2001). The Effects of Different Repeated Doses of Entacapone on the Pharmacokinetics of L-Dopa and on the Clinical Response to L-Dopa in Parkinson’s Disease. *Clinical Neuropharmacology*, 24(3), 150–157.
- Hernán, M. A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F. and Gestal-Otero, J. J. (2002). A Meta-Analysis of Coffee Drinking, Cigarette Smoking, and The Risk of Parkinson’s Disease. *Annals of Neurology*, 52(3), 276–284.
- Hinson, V. K. (2010). Parkinson’s Disease and Motor Fluctuations. *Current Treatment Options in Neurology*, 12(3), 186–199. <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0067-8>
- Hoch, J. S., Briggs, A. H. and Willan, A. R. (2002). Something Old, Something New, Something Borrowed, Something Blue: A Framework for the Marriage of Health Econometrics and Cost-Effectiveness Analysis. *Health Economics*, 11(5), 415–

- Hoch, J. S. and Dewa, C. S. (2005). An Introduction to Economic Evaluation : What 's in a Name ? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(3), 159–166.
- Hoehn, M. M. and Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, Progression, and Mortality. *Neurology*, 17, 427–442.
- Hudry, J., Rinne, J. O., Keränen, T., Eckert, L. and Cochran, J. M. (2006). Cost-Utility Model of Rasagiline in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease in Finland. *Annals of Pharmacotherapy*, 40, 651–657.
- Hudson, P. L., Toye, C. and Kristjanson, L. J. (2006). Would People with Parkinson's Disease Benefit form Palliative Care? *Palliative Medicine*, 20(2), 87–94.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. and Lees, A. J. (1992). Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181–184.
- Huse, D. M., Schulman, K., Orsini, L., Castelli-Haley, J., Kennedy, S. and Lenhart, G. (2005). Burden of Illness in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 20(11), 1449–1454.
- Hutton, G. and Rehfuss, E. (2006). Guidelines of Household Energy and Cost–Benefit Analysis for Conducting Health Interventions. Geneva: *WHO Press*.
- IHME (Institute for Health Evaluation). (2024). Global Burden of Disease. Erişim Tarihi: 17.11.2024. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Inzelberg, R., Schechtman, E. and Nisipeanu, P. (2003). Cabergoline, Pramipexole and Ropinirole Used as Monotherapy in Early Parkinson's Disease: An Evidence-Based Comparison. *Drugs and Aging*, 20(11), 847–855.
- Iragorri, N. and Spackman, E. (2018). Assessing the Value of Screening Tools: Reviewing the Challenges and Opportunities of Cost-Effectiveness Analysis. *Public Health Reviews*, 39, 1–28.
- Irina, C., Mattias, N., Stefaan, V. de S. and Nancy, T. (2015). *Belgian Guidelines for*

Economic Evaluations and Budget Impact Analyses (2. Edition). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).

Jankovic, J. (2005). Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson's Disease: Clinical Manifestations. *Movement Disorders*, 20(11), S11–S16.

Jellinger, K. A. (1991). Pathology of Parkinson's Disease - Changes Other than the Nigrostriatal Pathway. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 14(3), 153–197.

Jenkinson, C., Fitzpatrick, R. and Peto, V. (1999). Health-Related Quality-of-Life Measurement in Patients with Parkinson's Disease. *Pharmacoeconomics*, 15(2), 157–165.

Kalabina, S., Belsey, J., Pivonka, D., Mohamed, B., Thomas, C. and Paterson, B. (2019). Cost-Utility Analysis of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel (Duodopa) in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease in Patients in Scotland and Wales. *Journal of medical economics*, 22(3), 215–225.

Kalia, S. K., Sankar, T. and Lozano, A. M. (2013). Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(4), 374–380.

Karabudak, R. (2014). Parkinson Hastalığı. *Türk Nöroloji Derneği 2014 Beyin Yılı Aktiviteleri Yayını*, (ss. 1–6).

Kassirer, J. P. (1976). The Principles of Clinical Decision Making: An Introduction to Decision Analysis. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 49(2), 149–164.

Katzenschlager, R., Sampaio, C., Costa, J. and Lees, A. (2003). Anticholinergics for Symptomatic Management of Parkinson's Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 1–17.

Kaufman, R., Watkins, R., Sims, L., Crispo, N. S., Hall, J. C. and Sprague, D. E. (1997). Cost-Consequences Analysis: A Case Study. *Performance Improvement Quarterly*, 10(3), 7–21.

- Kawamoto, Y., Mouri, M., Taira, T., Iseki, H. and Masamune, K. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease in Japan. *World neurosurgery*, 89, 628-635.
- Kayapınar, T. (2018). *Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Anketi (PDQ-39) Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması*. Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Keranen, T., Kaakkola, S., Sotaniemi, K., Laulumaa, V., Haapaniemi, T., Jolma, T., Kola, H., Ylikoski, A., Satomaa, O., Kovanen, J., Taimela, E., Haapaniemi, H., Turunen, H. and Takala, A. (2003). Economic Burden and Quality of Life Impairment Increase with Severity of PD. *Parkinsonism and Related Disorders*, 9(3), 163–168.
- Kim, K. S., Kim, B. J., Kim, K. H., Choe, M.-A., Yi, M., Hah, Y. S., Chung, S. J. and Kwon, S. H. (2007). Subjective and Objective Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 37(2), 242–248.
- Kim, Y., Kim, Y., Lee, H.-J., Lee, S., Park, S.-Y., Oh, S.-H., Jang, S., Lee, T., Ahn, J. and Shin, S. (2022). The Primary Process and Key Concepts of Economic Evaluation in Healthcare. *Journal of preventive medicine and public health Yebang Uihakhoe chi*, 55(5), 415–423.
- Klarman, H. E., Francis, C. O. and Rosenthal, G. D. (1968). Cost Effectiveness Analysis Applied to The Treatment of Chronic Renal Disease. *Medical Care*, 6(1), 48–54.
- Klein, C. and Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2, 1–15.
- Kobelt, G. (2002). *Sağlık Ekonomisi: Ekonomik Değerlendirmeye Giriş İkinci Baskının Çevirisi. (Çev. Ç. Değer). Orijinal-İlk Baskı (2002). Office of Health Economics. (2. Baskı). France: Irisal.*
- Kornhuber, J., Weller, M., Schoppmeyer, K. and Riederer, P. (1994). Amantadine and

- Memantine are NMDA Receptor Antagonists With Neuroprotective Properties. *Journal of Neural Transmission*, 43, 91–104.
- Kuntz, K., Sainfort, F., Butler, M., Taylor, B., Kulasingam, S., Gregory, S., Mann, E., Anderson, J. M. and Kane, R. L. (2013). *Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews Methods Research Report*. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Publication No. 11(13).
- Kurihara, K., Nakagawa, R., Ishido, M., Yoshinaga, Y., Watanabe, J., Hayashi, Y., Mishima, T., Fujioka, S. and Tsuboi, Y. (2020). Impact of Motor and Nonmotor Symptoms in Parkinson Disease for the Quality of Life: The Japanese Quality-of-Life Survey of Parkinson Disease (JAQPAD) study. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, 1–6.
- Kurth, M. and Adler, C. (1998). COMT Inhibition: A New Treatment Strategy for Parkinson's Disease. *Neurology*, 50(5), 3–14.
- Kurtul, E. D. (2021). *Controlled Release Of Neurosin Enzyme For Alternative Treatment Of Parkinson's Disease*. Adana Alparslan Türkeş Science And Technology University, Department of Bioengineering, Master of Science, Adana.
- Kwak, N., Lee, M., Kang, H. and Lee, H. (2024). Cost-effectiveness Analysis of COMT-Inhibitors as Adjuvant Treatments to Levodopa in Patients with Advanced Parkinson's Disease. *Clinical Therapeutics*, 46(9), 670–676.
- Lannon, M., Duda, T., Mastrolonardo, A., Huang, E., Martyniuk, A., Farrokhyar, F., Xie, F., Bhandari, M., Kalia, S. K. and Sharma, S. (2024). Economic Evaluations Comparing Deep Brain Stimulation to Best Medical Therapy for Movement Disorders : A Meta - Analysis. *Pharmacoeconomics*, 42, 41–68.
- Lau, L. M. L. de and Breteler, M. M. B. (2006). The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*, 5, 525–535.
- Leentjens, A. F. (2015). Depression-Risk Factor or Early Symptom in Parkinson Disease? *Nature Reviews: Neurology*, 11, 1–2.

- Lees, A., Blackburn, N. and Campbell, V. (1988). The Nighttime Problems Of Parkinson's Disease. *Clin Neuropharmacol*, 11(6), 512–519.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D. and Benabid, A. L. (1998). Electrical Stimulation of The Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105–1111.
- Liou, H. H., Wu, C. Y., Chiu, Y. H., Yen, A. M. F., Chen, R. C., Chen, T. F., Chen, C. C., Hwang, Y. C., Wen, Y. R. and Chen, T. H. H. (2009). Mortality of Parkinson's Disease by Hoehn-Yahr Stage From Community-Based and Clinic Series [Keelung Community-Based Integrated Screening (KCIS) no. 17]. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 15, 587–591.
- Lowin, J., Bergman, A., Chaudhuri, K. R., Findley, L. J., Schiffers, M., Wood, E., Morris, S., Lowin, J., Bergman, A., Chaudhuri, K. R., Findley, L. J., Roeder, C., Schiffers, M., Wood, E., A, S. M., Lowin, J., Chaudhuri, K. R. and Findley, L. J. (2011). A Cost-Effectiveness Analysis of Levodopa / Carbidopa Intestinal Gel Compared to Standard Care in Late Stage Parkinson's Disease in the UK. *Journal of Medical Economics*, 14(5), 584–593.
- Lowin, J., Sail, K., Baj, R., Jalundhwala, Y. J., Marshall, T. S., Konwea, H. and Chaudhuri, K. R. (2017). The Cost-Effectiveness of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Compared to Standard Care in Advanced Parkinson's Disease. *Journal of Medical Economics*, 20(11), 1207–1215.
- Lun, V., Pullan, N., Labelle, N., Adams, C. and Suchowersky, O. (2005). Comparison of the Effects of a Self-Supervised Home Exercise Program with a Physiotherapist-Supervised Exercise Program on the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 20(8), 971–975.
- Magnussen, J. (1996). Efficiency Measurement and the Operationalization of Hospital Production. *Health services research*, 31(1), 21–37.
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W. and Tanner, C. (2018).

- Prevalence of Parkinson's Disease Across North America. *Npj Parkinson's Disease*, 21, 1–7.
- Marsden, C. D. and Parkes, J. D. (1976). “On-off” Effects in Patients With Parkinson's Disease on Chronic Levodopa Therapy. *Lancet Neurol*, 1, 292–296.
- Martínez-Martín, P. (1998). An Introduction to the Concept of “Quality of Life in Parkinson's Disease”. *Journal of neurology*, 245(1), 2–6.
- Martinez-Martin, P., Deuschl, G., Tonder, L., Schnitzler, A., Houeto, J. L., Timmermann, L., Rau, J., Schade-Brittinger, C., Stoker, V., Vidailhet, M. and Krack, P. (2020). Interpretation of Health-Related Quality of Life Outcomes in Parkinson's Disease from the EARLYSTIM Study. *PLoS ONE*, 15(8), 1–15.
- Marttila, R. J. and Rinne, U. K. (1977). Disability and Progression in Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 56(2), 159–169.
- Mauskopf, J. A., Sullivan, S. D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C. D., Nuijten, M., Orlewska, E., Watkins, J. and Trueman, P. (2007). Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Budget Impact Analysis. *Value in Health*, 10(5), 336–347.
- Mayeux, R., Marder, K., Cote, L. J., Denaro, J., Hemenegildo, N., Mejia, H., Tang, M.-X., Lantigua, R., Wilder, D., Gurland, B. and Hauser, A. (1995). The Frequency of Idiopathic Parkinson's Disease by Age, Ethnic Group, and Sex in Northern Manhattan, 1988–1993. *American Journal of Epidemiology*, 142(8), 820–827.
- McIntosh, E., Gray, A., Daniels, J., Gill, S., Ives, N., Jenkinson, C., Mitchell, R., Pall, H., Patel, S., Quinn, N., Rick, C., Wheatley, K. and Williams, A. (2016). Cost-Utility Analysis of Deep Brain Stimulation Surgery Plus Best Medical Therapy Versus Best Medical Therapy in Patients With Parkinson's: Economic Evaluation Alongside the PD SURG Trial. *Movement Disorders*, 31(8), 1173–1182.
- McRae, C., Sherry, P. and Roper, K. (1999). Stress and Family Functioning among Caregivers of Persons with Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related*

Disorders, 5, 69–75.

Mercuri, N. B. and Bernardi, G. (2005). The “Magic” of L-dopa: Why is it the Gold Standard Parkinson’s Disease Therapy? *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(7), 341–344.

Miller, P. (2009). *Health Economic Evaluation*. Nottingham: Trent Focus Group.

Mitchell, S. L., Harper, D. W., Lau, A. and Bhalla, R. (2000). Patterns of Outcome Measurement in Parkinson’s Disease Clinical Trials. *Neuroepidemiology*, 19(2), 100–108.

Morris, S., Devlin, N., Parkin, D. and Spencer, A. (2012). *Economic Analysis In Health Care Research* (2. Edition). United Kingdom: John Wiley & Sons.

Muennig, P. and Bounthavong, M. (2016). *Cost-Effectiveness Analysis In Health A Practical Approach* (3. Edition). United Kingdom: John Wiley & Sons.

Murray, C. J. L. and López, A. D. (1996). *Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality And Disability From Diseases, Injuries, And Risk Factors In 1990 and Projected to 2020*. USA: Harward University Press.

Neumann, P. J. (2007). Budget Impact Analyses Get Some Respect. *Value in Health*, 10(5), 324–325.

New South Wales Ministry of Health. (2017). *Evidence and Evaluation Guidance Series: Population and Public Health Division, Developing and using program logic: A Guide*.

NICE. (2018). *National Institute for Health and Care Excellence*.
<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/process>

Nişel, R. N., Çınar, A. and Ekizler, H. (2016). Hemodiyaliz Hastalarının Yaşam Kalitesinin Uluslararası Mukayeseli Analizi. *Marmara Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 38(1), 249–259.

Nord, E. (1995). The Person-Trade-Off Approach to Valuing Health Care Programs.

Medical Decision Making, 15(3), 201–208.

Nord, E. (1999). *Cost-Value Analysis in Health Care: Making Sense out of QALYs* (First edi.). Cambridge: Cambridge University Press.

Norlin, J. M., Willis, M., Persson, U., Andersson, E., E Pålhagen, S. and Odin, P. (2021). Swedish Guidelines for Device-Aided Therapies in Parkinson's Disease -Economic Evaluation and Implementation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 144(2), 170–178.

Noyes, K., Dick, A. W., Holloway, R. G. and Study, T. P. (2005). Pramipexole and Levodopa in Early Parkinson's Disease Dynamic Changes in Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics*, 23(12), 1257–1270.

Noyes, K., Liu, H., Li, Y., Holloway, R. and Dick, A. W. (2006). Economic Burden Associated with Parkinson's Disease on Elderly Medicare Beneficiaries. *Movement Disorders*, 21(3), 362–372.

Nuijten, M. J. C., Van Iperen, P., Palmer, C., Van Hilten, B. J. and Snyder, E. (2001). Cost-Effectiveness Analysis of Entacapone in Parkinson's Disease: A Markov Process Analysis. *Value in Health*, 4(4), 316–328.

O'Reilly, F., Finnan, F., Allwright, S., Smith, G. D. and Ben-Shlomo, Y. (1996). The Effects of Caring for a Spouse with Parkinson's Disease on Social, Psychological and Physical Well-Being. *British Journal of General Practice*, 46(410), 507–512.

Öksüz, E. and Malhan, S. (2005). *Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi Kalitemetri*. Ankara: Başkent Üniversitesi.

Olanow, C. W., Agid, Y., Mizuno, Y., Albanese, A., Bonucelli, U., Damier, P., De Yebenes, J., Gershanik, O., Guttman, M., Grandas, F., Hallett, M., Hornykiewicz, O., Jenner, P., Katzenschlager, R., Langston, W. J., LeWitt, P., Melamed, E., Mena, M. A., Michel, P. P., ... Stocchi, F. (2004). Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease: Current Controversies. *Movement Disorders*, 19(9), 997–1005.

Olanow, C. W., Hauser, R. A., Jankovic, J., Langston, W., Lang, A., Poewe, W.,

- Tolosa, E., Stocchi, F., Melamed, E., Eyal, E. and Rascol, O. (2008). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Delayed Start Study to Assess Rasagiline as a Disease Modifying Therapy in Parkinson's Disease (The ADAGIO Study): Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2194–2200.
- Ondo, W. G. (2011). Motor Complications In Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*, 121(2), 37–44.
- Oscarson, N. (2006). *Health Economic Evaluation Methods for Decision-Making in Preventive. Umeå University Medical Dissertations, Doctoral Dissertation, Sweden.*
- Özdilek, B. (2008). *Parkinson Hastalığında Motor ve Motor Olmayan Bulguların Bakım Veren Yaşam Kalitesi ve Külfet Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi.* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Özgülbaş, N. (2014). *Sağlık Sektöründe Hizmet ve Hastalık Maliyet Analizi.* Ankara: Siyasal Kitapevi.
- Özsezer, Y. (2020). *Parkinson Hastalığında Uygulanan Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Türkiye'deki Dört Farklı Merkezdeki Maliyet Etkinlik ve Yararlılık Analizi.* İstanbul Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul
- Pahwa, R. and Lyons, K. E. (2010). Early Diagnosis of Parkinson's Disease: Recommendations From Diagnostic Clinical Guidelines. *The American Journal of Managed Care*, 16(4), S94–S99.
- Palmer, C. S., Schmier, J. K., Snyder, E., Scott, B., International, M., Pharmaceuticals, N. and Hanover, E. (2000). Patient Preferences and Utilities for “Off-Time” Outcomes in the Treatment of Parkinson's Disease. *Quality of Life Research*, 9, 819–827.

- Park, J. H., Kim, D. H., Kwon, D. Y., Choi, M., Kim, S., Jung, J. H., Han, K. and Park, Y. G. (2019). Trends in the Incidence and Prevalence of Parkinson's Disease in Korea: a Nationwide, Population-Based Study. *BMC Geriatrics*, 19(1), 1–10.
- Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. *Archives of Neurology*, 20(4), 441–445.
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223–236.
- Paz, R. M. and Murer, M. G. (2021). Mechanisms of Antiparkinsonian Anticholinergic Therapy Revisited. *Neuroscience*, 467(2021), 201–217.
- Perlmutter, J. S. (2009). Assessment of Parkinson Disease Manifestations. *Current protocols in neuroscience, Chapter 10*(1).
- Petitti, D. B. (2000). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine* (2. Edition). Oxford: Oxford University Press.
- Phillips, C. J. (2005). *Health Economics: An Introduction for Health Professionals* (1. Edition). Blackwell Publishing.
- Pickering, R. M., Grimbergen, Y. A. M., Rigney, U., Ashburn, A., Mazibrada, G., Wood, B., Gray, P., Kerr, G. and Bloem, B. R. (2007). A Meta-Analysis of Six Prospective Studies of Falling in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(13), 1892–1900.
- Pietzsch, J. B., Garner, A. M. and Marks, W. J. (2016). Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease in the United States. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, 19(7), 689–697.
- Plevritis, S. K. (2005). Decision Analysis and Simulation Modeling for Evaluating. *American Journal of Roentgenology*, 185(3), 581–590.
- Poewe, W. (1998). Should Treatment of Parkinson's Disease Be Started with a

Dopamine Agonist? *Neurology Aug*, 51(2), 21–24.

Poewe, W. and Mahlknecht, P. (2009). The Clinical Progression of Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(4), S28–S32.

Pollanen, M. S., Dickson, D. W. M. D. and Bergeron, M. D. C. (1993). Pathology and Biology of the Lewy Body. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 52(3), 183–191.

Porter, B., Macfarlane, R., Unwin, N. and Walker, R. (2006). The Prevalence of Parkinson's Disease in an Area of North Tyneside in the North-East of England. *Neuroepidemiology*, 26(3), 156–161.

Postuma, R. B. and Berg, D. (2016). Advances In Markers of Prodromal Parkinson Disease. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 622–634.

Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. and Steeves, T. D. L. (2014). The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590.

Qi, S., Yin, P., Wang, L., Qu, M., Kan, G. L., Zhang, H., Zhang, Q., Xiao, Y., Deng, Y., Dong, Z., Shi, Y., Meng, J., Chan, P. and Wang, Z. (2021). Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 36(12), 2940–2944.

Quock, T. P. (2008). *A Markov Model Simulation of Neurodegenerative Parkinson's Disease and Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacotherapy and Deep Brain Stimulation Treatment*. University of California, Thesis Doctor of Philosophy, Los Angeles.

Rabbarison, K. M., Bish, C. L., Massoudi, M. S. and Giles, W. H. (2015). Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making. *Frontiers in Public Health*, 3(164), 1–5.

Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. and van Hilten, B. J. (2002). Systematic Evaluation of Rating Scales for Impairment and Disability in Parkinson's Disease Claudia. *Movement Disorders*, 17(5), 867–876.

- Rascol, O., Brooks, D. J., Brunt, E. R., Korczyn, A. D., Poewe, W. H. and Stocchi, F. (1998). Ropinirole in the Treatment of Early Parkinson's Disease: A 6-Month Interim Report of a 5-Year Levodopa-Controlled Study. *Movement Disorders*, 13(1), 39–45.
- Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., Deyn, P. P. De, Clarke, C. E. and Lang, A. E. (2000). A Five-Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease Who Were Treated with Ropinirole or Levodopa. *New England Journal of Medicine*, 342, 1484–1491.
- Rättö, H., Kurko, T., Martikainen, J. E. and Aaltonen, K. (2021). The Impact of a Co-Payment Increase on the Consumption of Type 2 Antidiabetics – A Nationwide Interrupted Time Series Analysis. *Health Policy*, 125, 1166–1172.
- Reed, S. D. (2014). Statistical Considerations in Economic Evaluations: A Guide for Cardiologists. *European Heart Journal*, 35, 1652–1656.
- Reynolds, J. R. (1880). *A System of Medicine* (1. Edition). Chicago: HC Lea.
- Richardson, J. (1991). Economic Assessment of Health Care Theory and Practice. *Australian Economic Review* 1991, 1, 4–19.
- Rijk, M. C. de, Breteler, M. M. B., Graveland, G. A., Ott, A., Grobbee, D. E., Meche, F. G. A. van der and Hofman, A. (1995). Prevalence of Parkinson's Disease in the Elderly. *Neurology*, 45, 2143–2146.
- Rizzone, M. G., Fasano, A., Daniele, A., Zibetti, M., Merola, A., Rizzi, L., Piano, C., Piccininni, C., Romito, L. M., Lopiano, L. and Albanese, A. (2014). Long-Term Outcome of Subthalamic Nucleus DBS in Parkinson's Disease: From the Advanced Phase Towards the Late Stage of the Disease? *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(4), 376–381.
- Robinson, R. (1993a). Economic Evaluation and Health Care: Cost-Benefit Analysis. *BMJ*, 307, 924–926.
- Robinson, R. (1993b). Economic Evaluation and Health Care: Cost-Effectiveness Analysis. *Bmj*, 307, 793–795.

- Robinson, R. (1993c). Economic evaluation and health care. What does it mean? *British Medical Journal*, 307(6905), 670–673.
- Ross, J., Saitz, R. L. and Carr, D. (1973). Selected Readings in English: For Students of English as a Second Language. *The Modern Language Journal*, 57(7), 366.
- Rubenstein, L. M., DeLeo, A. and Chrischilles, E. A. (2001). Economic and Health-Related Quality of Life Considerations of New Therapies in Parkinson's Disease. *Pharmacoeconomics*, 19(7), 729–752.
- Rudmik, L. and Drummond, M. (2013). *Health Economic Evaluation: Important Principles and Methodology*. June, 1341–1347.
- Rushby, J. F. and Cairns, J. (2005). *Economic Evaluation*. Understanding Public Health (4. Edition). UK: Open University.
- Russ, H., Müller, T., Woitalla, D., Rahbar, A., Hahn, J. and Kuhn, W. (1999). Detection of Tolcapone in the Cerebrospinal Fluid of Parkinsonian Subjects. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 360(6), 719–720.
- Saeedi, Y., Ghadimi, M., Rohani, M., Emamikhah, M., Shahidi, G., Moghaddasi, M., and Habibi, S. A. H. (2021). Impact of Anticholinergic Drugs Withdrawal on Motor Function in Patients with Parkinson's Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 202(106480), 2–4.
- Sağlık Bakanlığı. (2004). *Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi: Maliyet Etkililik Final Raporu*. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/ulusal_hastalik_yuku_hastalikyukuTR.pdf
- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2020). *Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolü*.
- Şahin, Ş., Toprak, S., and Ünal, E. (2012). QALY; Quality Adjusted Life Year. *Medicine Science*, 1(4), 232–243.

- Samii, A., Nutt, J. G. and Ransom, B. R. (2004). Parkinson's Disease. *The Lancet*, 363(9423), 1783–1793.
- Sander, B. H. (2011). *Supporting Public Health Policy Decision-Making Through Economic Evaluation: Applications and Methods*, University of Toronto, Department of Health Policy, Doctor of Philosophy, Toronto.
- Sanderson, C. and Gruen, R. (2006). *Analytical Models for Decision Making* (1. Edition). USA: Open University Press.
- Santens, P., Boon, P., Roost, D. Van and Caemaert, J. (2003). The Pathophysiology Of Motor Symptoms In Parkinson's Disease. *Acta neurologica belgica*, 103, 129–134.
- Sato, R. C. and Zouain, D. (2014). Markov Models in Health Care. *Einstein (São Paulo)*, 8, 376–379. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rb1567>
- Savaş, A. and Akbostancı, C. (2014). Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 24(2), 168–172.
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E. and Rocca, W. A. (2013). Incidence and Pathology of Synucleinopathies and Tauopathies Related to Parkinsonism. *JAMA Neurol*, 70(7), 1–15.
- Saygın Avşar T, Yiğit V, Yiğit A, Arı HO, Tecirli G, Dilmaç E and Husereau D. (2023). Konsolide Sağlık Ekonomisi Değerlendirme Raporlama Standartları Türkçe: Sağlık Hizmetlerinin Ekonomik Değerlendirmesinde Raporlama Standartlarının Türkiye Uyarlaması. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 497-504.
- Schapira, A. H. and Jenner, P. (2011). Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 26(6), 1049–1055.
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R. and Jenner, P. (2017). Non-Motor Features of Parkinson Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435–450.
- Schapira, A. H. V. (2005). Present and Future Drug Treatment for Parkinson's Disease.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76(11), 1472–1478.

Scheife, R. T., Schumock, G. T., Burstein, A., Gottwald, M. D. and Luer, M. S. (2000). Impact of Parkinson's Disease and its Pharmacologic Treatment on Quality of Life and Economic Outcomes. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(10), 953–962.

Schenkman, M., Wei Zhu, C., Cutson, T. M. and Whetten-Goldstein, K. (2001). Longitudinal Evaluation of Economic and Physical Impact of Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8(1), 41–50.

Schrag, A., Jahanshahi, M. and Quinn, N. (2000). What Contributes to Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69, 308–312.

Schuepbach, W. M. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Hesekamp, H., Navarro, S. M., Meier, N., Falk, D., Mehdorn, M., Paschen, S., Maarouf, M., Barbe, M. T., Fink, G. R., Kupsch, A., Gruber, D., Seigneuret, E., Kistner, A., ... Deuschl, G. (2013). Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 610–622.

Schulman, K. A. and Linas, B. P. (1997). Pharmacoeconomics: State of the Art in 1997. *Annual Review of Public Health*, 18(1), 529–548.

Schüpbach, W. M. M., Chastan, N., Welter, M. L., Houeto, J. L., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Czernecki, V., Maltête, D., Hartmann, A., Mallet, L., Pidoux, B., Dormont, D., Navarro, S., Cornu, P., Mallet, A. and Agid, Y. (2005). Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: a 5 Year follow Up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry*, 76(12), 1640–1644.

Şen, M. (2014). *Parkinson Hastalığında Uyku Bozukluğu ve Depresyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi*. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Düzce.

SGK. (2024). Sağlık Uygulama Tebliği. SGK.

- Shao, C., Wang, X., Wang, P., Tang, H., He, J. and Wu, N. (2021). Parkinson's Disease Risk and Alcohol Intake: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Frontiers in Nutrition*, 8(October), 1–8.
- Shearer, J., Green, C., Counsell, C. E. and Zajicek, J. P. (2012). The Impact of Motor and Non Motor Symptoms on Health State Values in newly Diagnosed Idiopathic Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, 259(3), 462–468.
- Shimbo, T., Hira, K., Takemura, M. and Fukui, T. (2001). Cost-Effectiveness Analysis of Dopamine Agonists in the Treatment of Parkinson's Disease in Japan. *Pharmacoeconomics*, 19(8), 875–886.
- Shiroiwa, T., Fukuda, T., Ikeda, S., Takura, T. and Moriwaki, K. (2017). Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value in Health*, 20(3), 372–378.
- Singh, B., Hawthorne, G. and Vos, T. (2001). The Role of Economic Evaluation In Mental Health Care. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(1), 104–117.
- Singh, N., Pillay, V. and Choonara, Y. E. (2007). Advances in the Treatment of Parkinson's Disease. *Progress in Neurobiology*, 81(1), 29–44.
- Sloan, F. A. (1995). *Valuing Health Care* (1. Edition). Cambridge: Cambridge University Press.
- Smilowska, K., Van Wamelen, D. J., Pietrzykowski, T., Calvano, A., Rodriguez-Blazquez, C., Martinez-Martin, P., Odin, P. and Chaudhuri, K. R. (2021). Cost-Effectiveness of Device-Aided Therapies in Parkinson's Disease: A Structured Review. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(2), 475–489.
- Smith, D. H. and Gravelle, H. (2001). The Practice of Discounting in Economic Evaluations of Healthcare Interventions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 17(2), 236–243.
- Smith, S., Sinclair, D., Raine, R. and Reeves, B. (2005). *Health Care Evaluation* (1. Edition). USA:Open University Press.

- Soh, S. E., Morris, M. E. and McGinley, J. L. (2011). Determinants of Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(1), 1–9.
- Sönmez, S. and Top, M. (2018). Sağlık Sektöründe Bütçe Etki Analzi. *Sayıştay Dergisi*, 109, 57–77.
- Sonnenberg, F. A. and Beck, J. R. (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Making*, 13, 322–338.
- Stroupe, K. T., Weaver, F. M., Cao, L., Ippolito, D., Barton, B. R., Burnett-Zeigler, I. E., Holloway, R. G., Vickrey, B. G., Simuni, T. and Follett, K. A. (2014). Cost of Deep Brain Stimulation for The Treatment of Parkinson's Disease by Surgical Stimulation Sites. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(13), 1666–1674.
- Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G. and Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: Diagnosis and Prognosis of New Onset Parkinson Disease (An Evidence-Based Review). *Neurology*, 66(7), 968–975.
- Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F., Caro, J. J., Lee, K. M., Minchin, M., Orlewska, E. and Penna, P. (2014). Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice : Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*, 17(1), 5–14.
- Tatar, M. and Tatar, F. (1998). Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Analizi. *TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü*, Ankara.
- Tatar, M. (2017). *Geri Ödemede Eşik Değer: Teori ve Uygulama*. Ankara: POLAR Sağlık Ekonomisi ve Politikası Danışmanlık ve Ticaret Ltd. S, 20.
- Tatar, M. and Wertheimer, A. I. (2010). *Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi*. Ankara: MN Medikal & Nobel Basım Yayın.
- Taylor, C. and Jan, S. (2017). Economic Evaluation of Medicines. *Australian Prescriber*, 40(2), 76–78.

- TCMB. (2023). TCMB Kurlar Sayfası. (Erişim Tarihi: 05.02.2024)
<https://www.tcmb.gov.tr/wps/wcm/connect/TR/TCMB+TR/Main+Menu/Istatis/tikler/Doviz+Kurlari/Gosterge+Niteligindeki+Merkez+Bankasi+Kurlarii/>
- Thomson, S., Foubister, T. and Mossialos, E. (2009). Financing Health Care in the European Union: Challenges and Policy Responses. Copenhagen: WHO: Regional Office For Europe.
- Tomaszewski, K. J. and Holloway, R. G. (2001). Deep Brain Stimulation In The Treatment of Parkinson's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Neurology*, 57(4), 663–671.
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C. M., Deane, K. H. O., Wheatley, K. and Ives, N. (2013). Physiotherapy Versus Placebo or No Intervention in Parkinson's Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, 1–108.
- Torrance, G. W. (1986). Measurement of Health State Utilities for Economic Appraisal: a Review. *Journal of Health Economics*, 5(1), 1–30.
- Torun, Ş., Uysal, M., Gücüyener, D. and Özdemir, G. (1995). Parkinson's Disease in Eskişehir. *Turkey. Eur J Neurol*, 2(1), 44–45.
- Trueman, P., Drummond, M. and Hutton, J. (2001). Developing Guidance for Budget Impact Analysis. *Pharmacoeconomics*, 19(6), 609–621.
- TÜİK. (2024a). Yıllık Gayri Safi Yurtiçi Hasıla, Erişim Tarihi: 05.06.2024. Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Yillik-Gayrisafi-Yurt-Ici-Hasila-2021>
- TÜİK. (2024b). Sağlık Harcamaları İstatistikleri, 2021. Erişim Tarihi: 17.06.2024 Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2021-45728>
- TÜİK. (2024c). Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2021. Erişim Tarihi: 17.06.2024. Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2021-45500>

- Ünsal, E. (2013). *Sağlık Ekonomisi ve Yönetimi*. Bursa: Ekin Yayınevi.
- Ünüvar, N., Mollahaliloğlu, S. ve Yardım, N. (2006). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004 (1.Baskı, ss. 1-56). *TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü*. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
- Valdeoriola, F., Morsi, O., Tolosa, E., Rumià, J., Martí, M. and Martínez-Martín, P. (2007). Prospective Comparative Study on Cost-Effectiveness of Subthalamic Stimulation and Best Medical Treatment in Advanced Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(15), 2183–2191.
- Van Boven, J. F. M., Novak, A., Driessen, M. T., Boersma, C., Boomsma, M. M. and Postma, M. J. (2014). Economic Evaluation of Ropinirole Prolonged Release for Treatment of Parkinson's Disease in the Netherlands. *Drugs & aging*, 31(3), 193–201.
- Van der Wijk, P., Bouma, J., Van Waas, M. A., Van Oort, R. P. and Rutten, F. H. (1998). The Cost of Dental Implants as Compared to That of Conventional Strategies. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13, 546–453.
- Walley, T. and Haycox, A. (1997). Pharmacoeconomics: Basic Concepts And Terminology. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 43(4), 343–348.
- Walter, E. and Odin, P. (2015). Cost-Effectiveness of Continuous Subcutaneous Apomorphine in the Treatment of Parkinson's Disease in the UK and Germany. *Journal of medical economics*, 18(2), 155–165.
- Wang, H. and Zhao, H. (2008). A Study on Confidence Intervals for Incremental Cost-Effectiveness Ratios. *Biometrical Journal*, 50(4), 505–514.
- Waters, C. H. (1999). *Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi* (1. Baskı), B. Büyükkal (Çev.). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret.
- Weaver, F. M., Folett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W. J., Rothlind, J., Sagher, O. and Reda, D. (2010). Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best

- Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 301(1), 63–73.
- Weaver, F. M., Stroupe, K. T., Cao, L., Holloway, R. G., Vickrey, B. G., Simuni, T., Hendricks, A. and Ippolito, D. (2012a). Parkinson’s Disease Medication Use and Costs following Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders*, 27(11), 1398–1403.
- Weaver, F. M., Stroupe, K. T., Cao, L., Holloway, R. G., Vickrey, B. G., Simuni, T., Hendricks, A. and Ippolito, D. (2012b). Parkinson’s Disease Medication Use and Costs Following Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders*, 27(11), 1398–1403.
- Weinstein, M. C. (2008). How Much Are Americans Willing to Pay for a Quality-Adjusted Life Year ? *Medical care*, 46(4), 343–345.
- Weinstein, M. C., Torrance, G. and McGuire, A. (2009). QALYs: The Basics. *Value in Health*, 12(1), S5–S9.
- Wertheimer, M. and Tatar, A. (2010). *Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi: İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi (1. Baskı)*. Ankara: MN Medikal & Nobel Basım Yayın.
- Whetten-Goldstein, K., Sloan, F., Kulas, E., Cutson, T. and Schenkman, M. (1997). The Burden of Parkinson’s Disease on Society, Family, and the Individual. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(7), 844–849.
- WHO. (2019). *WHO Guide for Standardization of Economic Evaluations of Immunization Programmes* (2. Edition). Geneva: World Health Organization.
- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., Scott, R., Ives, N., Rick, C., Daniels, J., Patel, S. and Wheatley, K. (2010). Deep Brain Stimulation Plus Best Medical Therapy Versus Best Medical Therapy Alone for Advanced Parkinson’s Disease (PD SURG trial): A Randomised, Open-Label Trial. *The Lancet Neurology*, 9, 581–591.
- Wittrup-Jensen, K. U. and Pedersen, K. M. (2008). An Empirical Assessment of the

- Person Trade-Off: Valuation of Health, Framing Effects, and Estimation of Weights for Fairness. *Health Economics Paper University of Southern Denmark*, 9, 1–45.
- Wonderling, D., Gruen, R. and Black, N. (2005). *Introduction to Health Economics*. USA: Open University Pres.
- Wong, S. L., Gilmour, H. and Ramage-Morin, P. L. (2014). Parkinson’s Disease: Prevalence, Diagnosis and Impact. *Health Reports*, 25(11), 10–14.
- Wood-Kaczmar, A., Gandhi, S. and Wood, N. W. (2006). Understanding the Molecular Causes of Parkinson’s Disease. *Trends in Molecular Medicine*, 12(11), 521–528.
- World Bank. (1993). *World Development Report 1993; Investing in Health*. Oxford: Oxford University Press.
- World Bank. (2022). Türkiye verileri. Erişim Tarihi: 19.05.2024. Erişim Adresi: <https://data.worldbank.org/?locations=XT-TR>
- World Health Organization. (2003). *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis* (1. Edition). Edejer, T. T. T., Edejer, Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans D.B. and Murray C. J. L. (Eds.). Geneva: World Health Organization.
- Wu, Y., Guo, X. Y., Wei, Q. Q., Song, W., Chen, K., Cao, B., Ou, R. W., Zhao, B. and Shang, H. F. (2014). Determinants of the Quality of Life in Parkinson’s Disease: Results of a Cohort Study from Southwest China. *Journal of the Neurological Sciences*, 340(1–2), 144–149.
- Yalıman, A. and Şen, E. İ. (2011). Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 57(1), 38–44.
- Yang, W., Hamilton, J. L., Kopil, C., Beck, J. C., Tanner, C. M., Albin, R. L., Ray Dorsey, E., Dahodwala, N., Cintina, I., Hogan, P. and Thompson, T. (2020). Current and Projected Future Economic Burden of Parkinson’s Disease in the U.S. *Npj Parkinson’s Disease*, 6(1), 1–9.

- Yeğenoğlu, S. and Emre, H. (2004). Farmakoekonomi Alanında Temel Kavramlar. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 33(1), 41–61.
- Yiğit, G. and Arıcıoğlu, F. (2015). Günümüz ve Gelecekte Parkinson Hastalığı İçin Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(4), 265–273.
- Yıldız, A. (2021). *Parkinson Hastalığında Noktural Non-Motor (Motor Olmayan) Semptomların Yaşam Kalitesi ve Bakıcı Yüküne Etkisi*. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale.
- Yılmaz, A. Y. (2019). *Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu Uygulanan Hastalarda İmpedans Değerinin Klinik Düzelleme İle İlişkisi*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.
- Yılmaz, F. A. (2021). *İdiyopatik Parkinson Hastalığı Olan Kişilerde Stigmatizasyon ve Depresyon-Anksiyete İlişkisi*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Zhao, Y. J., Wee, H. L., Chan, Y. H., Seah, S. H., Au, W. L., Lau, P. N., Pica, E. C., Li, S. C., Luo, N. and Tan, L. C. S. (2010). Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times. *Movement Disorders*, 25(6), 710–716.
- Zhu, X. L., Chan, D. T. M., Lau, C. K. Y., Poon, W. S., Mok, V. C. T., Chan, A. Y. Y., Wong, L. K. S., Yeung, J. H. M., Leung, M. C. M., Tang, V. Y. H., Wong, R. K. M. and Yeung, C. (2014). Cost-Effectiveness of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Advanced Parkinson Disease in Hong Kong: A Prospective Study. *World Neurosurgery*, 82(6), 987–993.
- Zirra, A., Rao, S. C., Bestwick, J., Rajalingam, R., Marras, C., Blauwendraat, C., Mata, I. F. and Noyce, A. J. (2023). Gender Differences in the Prevalence of Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 10(1), 86–93.
- Zorzon, M., Capus, L., Pellegrino, A., Cazzato, G. and Zivadinov, R. (2002). Familial and Environmental Risk Factors In Parkinson's Disease: A Case-Control Study

In North-East Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(2), 77–82.

Zweifel, P., Kifmann, M. and Breyer, F. (2009). *Health Economics* (2. Edition).
London: Springer.



EKLER

EK 1- Etik Kurul İzni

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri
Etik Kurul Kararları

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
30.09.2020	45	1

1- Üniversitemiz Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Yönetimi Bölümü doktora öğrencisi Elif GİRAL tarafından yürütülen “**Parkinson Hastalığında Farmakoterapi ve Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet-Etkililik Analizi**” başlıklı bilimsel çalışması hk.

Üniversitemiz Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Yönetimi Bölümü doktora öğrencisi Elif GİRAL tarafından yürütülen “**Parkinson Hastalığında Farmakoterapi ve Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet-Etkililik Analizi**” başlıklı bilimsel çalışmasının kapsam ve uygulama açısından etik ilkelere ve insan haklarına uygun olduğuna,

Mevcudun oybirliği ile karar verildi.

EK 2- Pamukkale Üniversitesi Araştırma İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.02.2021-E.21729



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi



Sayı : E-65124556-010.99-21729
Konu : Araştırma İzni hk.

Sayın Doç.Dr. Vahit YİĞİT

İlgi : 29.01.2021 tarihli ve - sayılı yazı

İlgide kayıtlı dilekçenizde danışmanı olduğunuz Elif GİRAL'ın "Parkinson Hastalığında Farmakoterapi ve Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet-Etkililik Analizi" başlıklı tez çalışması kapsamında Parkinson hastalığı tanısı konmuş hastalara EuroQol Yaşam Kalitesi Ölçeğini yapması için izin istenmektedir. Hastanemiz Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığından alınan bilgide; ilgili araştırmanızı bölümlerinde yapmanızın uygun görüldüğü ve e mail adresi ile iletişime geçilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL
Merkez Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BENU6ZRAB Pin Kodu :25322

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/pau-cbys>

EK 3- Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Araştırma İzni



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : E-15916306-604.01.01-222727209
Konu : Elif GİRAL'ın Araştırma İzni hk.

22.08.2023

DAĞITIM YERLERİNE

- İlgi : a) 23.05.2023 tarihli ve 70335962-302.08.01-E.499134 sayılı yazı.
b) 09.06.2023 tarihli ve E-80929729-604.01.01-217512734 sayılı yazınız.
c) 24.07.2023 tarihli ve E-14679818-771-220489709 sayılı yazınız.

Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü'nün ilgi (a) sayılı yazısı ile Üniversitenin Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı doktora programı öğrencisi Elif GİRAL'ın "*Parkinson Hastalığında Farmakoterapi ve Derin Beyin Stimilasyonu Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi*" konulu tez çalışmasını Müdürlüğümüze bağlı hastanelerde yapma talebi Birimimize iletilmiştir.

Söz konusu araştırma, hastanelerinizin ilgi (b) ve (c) sayılı görüşlerine istinaden Müdürlüğümüz Sağlık Hizmetleri Başkanlığı Araştırma, Basılı Yayın, Duyuru İçeriği Değerlendirme Komisyonunun **15.08.2023** tarih ve **2023/12** sayılı kararınca uygun görülmüştür.

Çalışmanın Hastanelerinizin uygun gördüğü zaman diliminde (başvuru dosyasında belirtilen aralık gözetilerek) sürecin koordinasyonunun tarafınızca sağlanması ve çalışma bitiminde bir nüshasını elektronik ortamda (CD halinde) Müdürlüğümüze teslim edilmesi gerektiğinin başvuru sahibine tebliği hususunda;

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Dr. Metin ÖZAYDIN
Başkan V.

Dağıtım:
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma
Hastanesine
Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesine

EK 4- İntihal Raporu

PARKİNSON HASTALIĞINDA FARMAKOTERAPİ VE DERİN BEYİN STİMÜLASYONU TEDAVİSİNİN MALİYET - ETKİLİLİK ANALİZİ

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%5	%8	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	kclpure.kcl.ac.uk İnternet Kaynağı	%1
2	dokumen.pub İnternet Kaynağı	<%1
3	Türkoğlu, Ayşenur Kurt. "Parkinson Hastalarında Kuvvet ve Stabilite Antrenman Programının Postüral Kontrol ve Kognitif Fonksiyonları Üzerine Etkisi", Balıkesir University (Turkey), 2024 Yayın	<%1
4	www.parinc.com İnternet Kaynağı	<%1
5	"Parkinson Disease", Wiley, 2010 Yayın	<%1
6	Jean Ching-Yuan Fann, Kai-Chieh Chang, Amy Ming-Fang Yen, Sam Li-Sheng Chen et al. "Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease in Taiwan", World Neurosurgery, 2020 Yayın	<%1

EK 5- Tablo ve Şekiller

Ek- Tablo 1. Tornado Analiz Sonuçları											
Değişken Adı	Düşük Değişken	Taban Değişken	Tavan Değişken	Etki	Düşük	Yüksek	Yayılım	Yayılım ²	Risk (%)	Toplam Risk (%)	Eşik Değer
C_DBS_HY1_	0	346886,885	346886,885	Increase	108584,2205	1027140,728	918556,5078	8,43746E+11	0,923785891	0,923785891	923.826,00
C_DBS_HY2_	0	346886,885	346886,885	Increase	131796,0764	376885,2588	245089,1823	60068707296	0,065766973	0,989552864	
C_DBS_HY3_	0	347487,565	347487,565	Increase	249402,956	323043,4098	73640,45384	5422916441	0,005937348	0,995490212	
C_BMT_HY5	0	344011,01	344011,01	Decrease	257869,7635	305448,1241	47578,36067	2263700404	0,002478441	0,997968653	
Dis_Rate	0	0,03	0,03	Increase	238424,9637	271434,1508	33009,18707	1089606431	0,001192969	0,999161622	
C_DBS_HY4_	0	349603,95	349603,95	Increase	266464,6433	286731,7167	20267,07341	410754264,5	0,000449719	0,999611341	
C_DBS_HY5_	0	349603,95	349603,95	Increase	269925,3519	283845,72	13920,36813	193776648,9	0,000212159	0,9998235	
C_BMT_HY2	0	33217,19	33217,19	Decrease	269232,7838	279326,3917	10093,60794	101880921,3	0,000111546	0,999935046	
C_BMT_HY1	8755,32	10944,15	13132,98	Decrease	265326,5229	271668,3703	6341,847314	40219027,35	4,40343E-05	0,99997908	
C_BMT_HY3	0	33217,19	33217,19	Decrease	270801,0741	274986,6051	4185,53102	17518669,92	1,91805E-05	0,999998261	
C_BMT_HY4	0	33217,19	33217,19	Decrease	271391,1479	272647,3412	1256,193286	1578021,572	1,72772E-06	0,999999988	
e_HY1_Disc	0,715	0,74	0,829	Decrease	270972,0829	271072,4503	100,3674043	10073,61584	1,10292E-08	0,999999999	
e_HY4_Disc	0,715	0,387	0,829	Decrease	271325,4522	271343,9531	18,50095619	342,2853799	3,74755E-10	1	
e_HY2_Disc	0,715	0,72	0,829	Decrease	271358,5184	271374,7105	16,19214473	262,1855509	2,87057E-10	1	
e_HY3_Disc	0,715	0,643	0,829	Decrease	271394,0759	271402,1739	8,097952672	65,57683748	7,17976E-11	1	
Startyear	0,8	1	1,2	Increase	271434,1508	271434,1508	0	0	0	1	

Ek-Tablo 2. Farmakoterapi Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar						
Evre 2 Diğer Kullanılan İlaçlar						
Etken madde	Miktar (mg/ml)	PSF	Kamu fiyatı	Mg fiyatı	Kullanım doz ve süresi	Toplam maliyet
Motis tablet 10 mg	30 tablet	57,73	57,43	0,19	Günde 1 defa 10 mg	693,5
Nimes 100 mg	15 tablet	85,96	85,96	0,06	Günde 1 defa 100 mg	1.143
Gyrex film kaplı tablet 25 mg	30 tablet	136,85	95,34	0,127	Günde 2 defa 50 mg	1.143
Citoles 5 mg	28 tablet	67,92	61,13	0,436	Günde 2 defa 10 mg	785,95
Exelon 1,5 mg	28 tablet	196,15	141,23	3,36	Günde 2 defa 3 mg	1814,4
Evre 3 Diğer Kullanılan İlaçlar						
Motis tablet 10 mg	30 tablet	57,73	57,43	0,19	Günde 1 defa 10 mg	693,5
Doenza 5 mg	28 tablet	396,62	218,14	1,56	Günde 1 defa 5 mg	1402
Cardopan Plus 160 mg/25 mg	28 tablet	138,62	113,67	0,021	Günde 1 defa 160 mg/25 mg	365,36
Exelon 4.5 mg	28 kapsül	248,95	179,24	1,42	Günde 2 defa 9 mg	2300,4
Evre 4 Diğer Kullanılan İlaçlar						
Cipralext 10 mg	56 tablet	329,21	164,61	0,29	Günde 1 defa 10 mg	1058,5
Neruda 300 mg	50 tablet	164,8	118,66	0,008	Günde 2 defa 600 mg	854,35
Efexor XR Mikropellet Kapsül 150 mg	28 kapsül	215,58	155,22	0,0036	Günde 1 defa 150 mg	99,78
Rexapin 5 mg	28 tablet	267,37	192,51	1,37	Günde 1 defa 5 mg	1233
Evre 5 Diğer Kullanılan İlaçlar						
Seroquel 25 mg	30 tablet	135,27	110,92	0,14	Günde 1 defa 25 mg	665,52
Motillium 10 mg	21 tablet	41,33	41,33	0,19	Günde 2 defa 20 mg	1436,7

Dulcolax Yumuşak Jelatin Kapsül 2,5 mg	50 kapsül	300,67		2,4	Günde 1 defa 2,5 mg	360,8
Neruda 300 mg	50 tablet	164,8	118,66	0,008	Günde 2 defa 600 mg	854,35

Ek-Tablo-3. DBS Ameliyatında Paket Fiyata Dahil Olan İşlemler

Sut kodu	İşlem adı	İşlem Puanı	Tutar	Uygulanan Hasta	Kullanım Oranı	Toplam tutar
520030	Normal poliklinik muayenesi	80,32	47,62976	12	0,44	21,16878222
520010	Konsültasyon (Her bir hekim için)	31,08	18,43044	2	0,07	1,365217778
510120	Günlük yatak tarifesi	41,65	24,69845	2	0,07	1,829514815
520050	Sağlık Kurulu Raporu	15,61	9,25673	6	0,22	2,057051111
701620	Duyu-algı-motor değerlendirme	93,09	55,20237	4	0,15	8,178128889
701660	Günlük yaşam aktiviteleri testi	103,45	61,34585	6	0,22	13,63241111
1300	Nöroloji ayaktan başvuru ödemesi	112	66,416	4	0,15	9,839407407
520037	Kontrol muayenesi	16	9,488	4	0,15	1,40562963
900.200	Alanin aminotransferaz (ALT)	2	1,186	9	0,33	0,395333333
900.580	Aspartat transaminaz (AST)	2	1,186	9	0,33	0,395333333
901.240	Folat	11	6,523	5	0,19	1,207962963
901.500	Glukoz	2	1,186	9	0,33	0,395333333
901.620	Tam Kan (Hemogram)	5	2,965	8	0,30	0,878518519
901.910	Kalsiyum (Ca)	2	1,186	9	0,33	0,395333333
901.940	Kan üre azotu (BUN)	2	1,186	9	0,33	0,395333333
902.210	Kreatinin	2	1,186	9	0,33	0,395333333
902.420	Magnezyum	4	2,372	5	0,19	0,439259259
903.130	Potasyum	2	1,186	9	0,33	0,395333333
903.480	Serbest T4	8	4,744	6	0,22	1,054222222
903.670	Sodyum (Na) (serum ve vücut sıvılarında, herbiri)	2	1,186	9	0,33	0,395333333
904.030	TSH	8	4,744	7	0,26	1,229925926
904.150	Vitamin B12	8	4,744	7	0,26	1,229925926
900.130	25-Hidroksi Vitamin D	45	26,685	5	0,19	4,941666667
R101430	BT anjiyografi, Beyin	346,99	205,76507	1	0,04	7,620928519
R101440	BT anjiyografi, Karotis arter	346,99	205,76507	1	0,04	7,620928519
701580	Adale testi	33,28	19,73504	3	0,11	2,192782222
900.410	Amonyak (NH3)	9	5,337	1	0,04	0,197666667
900.690	Bilirubin (total,direkt)	2	1,186	5	0,19	0,21962963
901.220	Ferritin	8	4,744	4	0,15	0,702814815
901.390	Gamma glutamil transferaz (GGT)	2	1,186	4	0,15	0,175703704
901.580	HDL kolesterol	3	1,779	2	0,07	0,131777778
902.090	Klor (Cl)	2	1,186	1	0,04	0,043925926
902.110	Kolesterol	2	1,186	2	0,07	0,087851852
902.290	LDL kolesterol	4	2,372	2	0,07	0,175703704
903.400	Sedimentasyon	3	1,779	3	0,11	0,197666667
903.990	Trigliserid	3	1,779	2	0,07	0,131777778

Ek- Tablo 3'ün Devamı;						
R103670	MRG, Servikal vertebra, kontrastsız	410,13	243,20709	1	0,04	9,00767
900.370	Amilaz	2	1,186	3	0,11	0,131777778
902.320	Lipaz	4	2,372	3	0,11	0,263555556
903.470	Serbest T3	8	4,744	1	0,04	0,175703704
702770	Nöropsikolojik testler, her biri	46,33	27,47369	1	0,04	1,017544074
901.020	Demir (serum)	2	1,186	2	0,07	0,087851852
901.040	Demir bağlama kapasitesi	2	1,186	2	0,07	0,087851852
520050	Sağlık kurulu raporu	15,61	9,25673	6	0,22	2,057051111
801720	Akciğer grafisi P.A. (Tek yön)	42,88	25,42784	1	0,04	0,941771852
906.290	VDRL-RPR	6	3,558	1	0,04	0,131777778
906.660	Anti HIV (ELISA)	6	3,558	1	0,04	0,131777778
907.440	HBsAg (ELISA)	5	2,965	1	0,04	0,109814815
801780	Eklem grafisi(İki yön)tek eklem	48,58	28,80794	2	0,07	2,133921481
901.780	İdrar tetkiki (tam otomatik idrar biyokimyası ve mikroskopisi)	10	5,93	1	0,04	0,21962963
901.260	Fosfor (P)	2	1,186	1	0,04	0,043925926
900.210	Albümin	2	1,186	1	0,04	0,043925926
900.340	Alkalen fosfataz	2	1,186	3	0,11	0,131777778
900.900	CRP	4	2,372	3	0,11	0,263555556
904.020	Troponin T	17	10,081	3	0,11	1,120111111
530100	Elektrokardiyogram	15,61	9,25673	1	0,04	0,342841852
510120	Gündüz yatak tarifi	41,65	24,69845	2	0,07	1,829514815
901.920	Kan gazları	9	5,337	2	0,07	0,395333333
902.260	Laktik Dehidrogenaz (LDH)	2	1,186	3	0,11	0,131777778
801740	Düz karın grafisi	48,58	28,80794	1	0,04	1,066960741
801690	Akciğer grafisi (İki yön)	80,74	47,87882	1	0,04	1,77328963
530150	İntravenöz enjeksiyon	16,74	9,92682	2	0,07	0,73532
901.490	Gluko test (Hastabaşı, glukometrik)	3	1,779	1	0,04	0,065888889
530160	İntravenöz ilaç infüzyonu	62,1	36,8253	2	0,07	2,7278
530080	Damar yolu açılması	33,49	19,85957	2	0,07	1,471079259
530340	Nazogastrik sonda uygulaması	83,02	49,23086	1	0,04	1,823365185
530310	Mesane sonda uygulaması	62,1	36,8253	1	0,04	1,3639
530330	Monitörizasyon	124,21	73,65653	1	0,04	2,72801963
530490	Ventilatör ile takip	310,54	184,15022	1	0,04	6,820378519
530130	Hastanın mekanik ventilatöre bağlanması	207,24	122,89332	1	0,04	4,551604444
551251	Derin trakeal aspirasyon	46,33	27,47369	1	0,04	1,017544074
551340	SEDO-analjezi	118,63	70,34759	1	0,04	2,605466296
550030	Endotrakeal entübasyon, ameliyathane dışı	53,42	31,67806	1	0,04	1,173261481
704200	Vestibüler rehabilitasyon	92,68	54,95924	1	0,04	2,035527407
803850	Vertebral arter renkli Doppler US (Tek, bilateral)	133,77	79,32561	1	0,04	2,937985556
803680	Karotis renkli Doppler US (Tek, bilateral)	133,77	79,32561	1	0,04	2,937985556
520020	Acil poliklinik muayenesi	49,17	29,15781			151,7552889
803910	BT, Beyin, kontrastlı	346,99	205,76507			
530090	Arter kateterizasyonu	372,64	220,97552			
701130	Egzersiz testi (6 dakika)	154,65	91,70745			

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı Soyadı: Elif GİRAL

Eğitim Durumu:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Sağlık Yönetimi	Süleyman Demirel Üniversitesi	2012-2016
Lisans	Maliye (Çift Anadal)	Süleyman Demirel Üniversitesi	2014-2016
Yüksek Lisans	Sağlık Yönetimi	Süleyman Demirel Üniversitesi	2016-2018
Doktora	100/2000 YÖK Sağlık Ekonomisi	Süleyman Demirel Üniversitesi	2018-2025

Yabancı Dil ve Düzeyi:

İngilizce: 88.75 (2022)

Bilimsel Yayınlar ve Çalışmalar:

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI, SSCI & Arts And Humanities)

Giral E. ve Yiğit V. (2024). Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet Etkililiği: Sistematik Bir İnceleme. Türk Nöroşirurji Dergisi 34(3): 105-116.

Camuz Berber İ., Elipek E., Yiğit A. (2019). Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Kapsamındaki Maliyet Etkililik Çalışmalarının Bibliyometrik Analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, (34), 163-180.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Yiğit V. ve Elipek E. (2019). Türkiye’de Kamu Hastanelerinin İller ve Bölgeler Bazında Verimliliğinin Değerlendirilmesi, 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 24-27 Nisan 2019, Burdur.

Yiğit V., Tekpınar L., Elipek E. (2019). Sağlık Alanında Yapılan Maliyet Etkililik Çalışmalarının Analizi. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, 24-27 Nisan 2019, Burdur.

Camuz Berber, İ., Elipek E., Yiğit A. (2019). Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Kapsamındaki Maliyet Etkililik Çalışmalarının Bibliyometrik Analizi, 4. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yönetim kongresi 20-23 Haziran 2019, İstanbul.

Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

Giral E. ve Yiğit V. (2019). Hastanelerde Yatak Kapasite Kullanım Verimliliğinin Analizi: Makro, Mikro, Mezo ve Hastane Boyutunda Bir Araştırma, Lambert Academic Publishing, Mauritius.