

Belirsizlik Durumunda Deterministik ve Stokastik Yaklaşımların Maliyet-Değer Sonuçları Üzerindeki Etkisi: Diyabet Üzerine Bir Markov Zinciri Monte Carlo Simülasyonu Uygulaması

The Effect of Deterministic and Stochastic Approaches on Cost-Utility Results Under Uncertainty: A Markov Chain Monte Carlo Simulation Application on Diabetes

Songül ÇINAROĞLU^a

^aSağlık Yönetimi Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi
İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.08.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Songül ÇINAROĞLU
Hacettepe Üniversitesi
İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi,
Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
songulcinaroglu@gmail.com

ÖZET Amaç: Maliyet etkililik (ME) analizlerinin özel bir türü olan maliyet değer (MD) analizlerinde sıklıkla karşılaşılan belirsizlik türleri arasında parametre, model ve örneklem belirsizliği bulunmaktadır. Bu çalışmada deterministik ve stokastik yaklaşımlar esas alınarak belirsizlik bakımından model performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada ikincil verilerden yararlanılmış olup Neumann ve ark. (2011) tarafından yaşam tarzı kontrol programlarının diyabeti önlemedeki rolü konusunda belirlenmiş dört durumdan oluşan markov modeli ve geçiş olasılıkları kullanılmıştır. Deterministik ve stokastik model sonuçları Markov Zinciri Monte Carlo Simülasyonu kullanılarak simüle edilmiş ve ilave maliyet değer oranı (IMDO) bulunmuştur. Sonuçlar maliyet değer düzlemi üzerinde gösterilmiştir. **Bulgular:** Elde edilen bulgular stokastik model (IMDO=758 €) sonuçlarına ait IMDO'larının deterministik modele (IMDO=9942 €) göre daha düşük olduğunu göstermekte, modele katılan kişi sayısındaki farklılığın model performansında farklılığa neden olduğunu ($p<0.001$) ortaya koymaktadır. Maliyet değer düzleminde stokastik model için elde edilen kabul edilebilirlik alanının daha geniş, maliyet değer olasılığı ve kabul edilebilirlik eğrisinin daha yüksek olduğu görülmektedir. **Sonuç:** Çalışma sonuçları stokastik model sonuçlarının deterministik model sonuçlarına göre daha iyi performans sergilediğini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, parametre, model ve örneklem farklılıkları performans sonuçlarında farklılıklara neden olmaktadır. İlerleyen araştırmalarda maliyet değişkeni için önerilen gamma ve lognormal gibi farklı dağılımların modele dahil edilmesi yolu ile sonuçların zenginleştirilmesi tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maliyet değer analizi; deterministik yaklaşım; stokastik yaklaşım; diyabet; Markov Zinciri Monte Carlo Simülasyonu

ABSTRACT Objective: Parameter, model and sample uncertainty are common types of uncertainties faced in cost utility (CU) analysis which is a special type of cost effectiveness (CE) analysis. In this study it is aimed to compare model performances in terms of uncertainty by using deterministic and stochastic approaches. **Material and Methods:** Secondary data was used in the study and markov model and transition probabilities consists of four states determined by Neumann et al. (2011) about the role of life intervention programs to prevent diabetes examined. Deterministic and stochastic model results were simulated by using Markov Chain Monte Carlo Simulation and incremental cost utility ratio (ICUR) was determined. Study results illustrated on a cost utility plane. **Results:** Study results shows that ICUR's for stochastic model (ICUR=758 €) was lower than deterministic model (ICUR=9942 €) results and differences in number of people participating into the model causes performance differences in the model ($p<0.001$). It is seen that acceptability area was larger in cost utility plane for stochastic model and probability of cost utility and acceptability curve was higher for it. **Conclusion:** Study results show that stochastic model results outperforms the deterministic model results. In addition to that, parameter, model and sample differences causes differences in performance results. It is advisable for future studies to enrich study results by adding different distributions into the model like gamma and lognormal which are recommended for cost variable.

Keywords: Cost utility analysis; deterministic approach; stochastic approach; diabetes; Markov Chain Monte Carlo Simulation

Sağlıkla ilgili müdahalelere yönelik modellemeye dayalı ekonomik değerlendirmeler literatürde yaygınlıkla kullanılmakta olup, yapılan ekonomik değerlendirmelerin katkısını artırmaktadır. Hasta seviyesinde hasta ve maliyet verisine sahip olmadaki güçlükler standart istatistiksel yöntemlerin kullanımında belirsizlikler ile başa çıkmanın zor olduğunu ortaya koymaktadır.¹ Bu belirsizlikler ile başa çıkabilmek için maliyet etkililik (ME) analizi ekonomi, karar analizi, istatistik ve yöneylem araştırması disiplinleri ekseninde gelişmiştir. ME analizi sağlık ekonomisinde yaygınlıkla kullanılan ekonomik değerlendirme tekniklerinden birisidir.² Bu analizler karar modeli ya da model belirsizlikleri ile başa çıkmaya yönelik olarak yapılabilmektedir.³ Sağlık alanında karar vericiler çoğunlukla yeni bir teknolojinin maliyeti ile ilgilenirler.² Bu teknolojiler arasında ilaç, tıbbi teşhis ve tedavi, tıbbi cihaz ve malzemeler ile cerrahi uygulamalar sayılabilmektedir.⁴ ME sonucunda yeni teknolojinin kullanımının gerekli (yeni tedavi daha az etkili-daha pahalı) ya da gereksiz (yeni tedavi daha etkili-daha az pahalı) olduğu yönünde bir karara varılmaktadır.²

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde karar vericilerin çoğunlukla üzerinde durdukları konuların başında yeni teknolojinin maliyeti bulunmaktadır. Maliyet değerlendirmelerinde üzerinde durulan konu ise yeni teknolojinin uzun vadede maliyet avantajı sağlaması durumudur. Maliyet diğer parametreler ile karşılaştırıldığında belirsizliklerden en fazla etkilenen konuların başında gelmektedir. Klinik boyutta ve hasta tercihlerinin karşılanması söz konusu olduğunda sağlık alanında maliyetlerin değerlendirilmesi ve genellenmesinde ciddi zorluklar söz konusu olabilmektedir. Sağlık teknolojisi değerlendirme yerel unsurlar ekseninde şekillenmektedir. Buna göre Kuzey Avrupa ekolünde sosyal eşitliğe önem verilirken, ABD ekolünde hasta önceliklendirilmektedir.⁵ Belirsizlikler ile başa çıkabilmek için kabul edilen en genel yaklaşım, Drummond ve ark. ile Russell tarafından önerilen “referans çalışma-reference point”dir.^{6,7} Referans yaklaşımı ile elde edilen sonuçların benzer başka araştırma sonuçları ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi mümkün olabilmektedir.⁸ Bu genel yaklaşımın ötesinde klinik uygulama süreci ve karar modeli ile ilgili olmak üzere iki tür belirsizlikten söz etmek mümkündür.³

ME analizi uygulamalarında belirsizlik söz konusu olduğunda, Hunink ve ark. ile Briggs’e göre analiz sonucunda en yüksek faydanın elde edilebilmesi için üç tür belirsizliğin dikkate alınması önerilmektedir.^{3,8} Bunlar; *parametre*, *model* ve *örneklem belirsizliği*dir. Parametre belirsizliği söz konusu olduğunda, uygun parametre değerlerinin belirlenmesi konusunda ilk adım, uygun dağılımın bulunmasıdır. Herhangi bir dağılım bir ya da iki dağılım parametresi kullanılarak tanımlanmaktadır. Bir dağılımın çok sayıda parametreye sahip olması esnek ve yüksek uyuma sahip olması anlamına gelmektedir. Farklı parametrelere sahip olabilen bir dağılım ile ilgili araştırmacının yapması gereken farklı denemeler sonucunda model için en uygun parametre değerlerine karar vermektir. Farklı dağılım türleri karşılaştırıldığında bunlar içerisinde en fazla bilinen normal dağılımdır. Normal dağılım merkezi limit teoremi tarafından doğrulanmış bir yöntemdir. ME analizlerinde olasılıksal süreçlerin modele dahil edilmesi durumunda olasılık dağılımı normal dağılıma uygun olmadığından dolayı bu durum yanlış değerlendirmelere neden olacaktır. Bu nedenle tercih edilen modele en uygun dağılım ve buna en uygun parametre değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir.⁹ ME analizi modellerinde sıklıkla kullanılan dağılımlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Parametre belirsizliğinin üstesinden gelebilmek için model tercihinin yapılmış olması gerekmektedir. Buna göre ME analizlerinde sıklıkla kullanılan iki yaklaşım deterministik ve stokastik yaklaşımdır. Model belirsizliğinin üstesinden gelmek için kullanılan bu iki yaklaşıma ek olarak geçiş süreçlerinin modele dahil edilmesi söz konusu olduğunda markov modellerinden söz edilebilmektedir. Klinik uygulamalarda istenilen sayıda hastaya ulaşılamaması durumunda model sonuçlarının geçerliliğini

TABLO 1: ME analizi modellerinde sıklıkla kullanılan dağılımlar ve parametreler.

Dağılım	Parametreler	Uygulama
Normal	Ortalama (μ), standart sapma (σ)	Etkililik, değerler (utilities)
Beta	α, β	Etkililik, değerler (utilities)
Dirichlet	α, β	Etkililik, değerler (utilities)
Gamma	α, β	Etkililik, değerler (utilities)
LogNormal	Ortalama (μ), standart sapma (σ)	Maliyetler, değerler (utilities)
Weibull	λ, k	Etkililik
Gompertz	γ, λ	Etkililik
Üstel (Exponential)	λ	Etkililik

Kaynak: Edlin R. McCabe C. Hulme C. Hall P. Wright J. (2015) "Cost effectiveness modelling for health technology assessment – a practical course", Springer International Publishing, Switzerland.

artırmak için kullanılabilir yöntemlerden birisi bootstrapping yöntemidir. Olasılıksal karar sürecinde geçişlerin olduğu durumda markov modelinden yararlanılarak durumlar arasındaki geçişlerin olasılık değerleri kullanılarak sürecin bir durumundan diğer bir durumuna geçilmesi mümkün olmaktadır.¹⁰ Deterministik yaklaşımda olasılık dağılımı modele dahil edilmezken, stokastik yaklaşımda Monte Carlo simülasyonu uygulanarak olasılık dağılımına uygun parametre değerleri kullanılarak model sonuçlarının simülasyonu mümkün olmaktadır. Son olarak klinik uygulamalarda çoğu zaman ilgilenilen hastalığın türü, zaman ve maliyet gibi nedenlerle istenilen sayıda kişiye ulaşamadığından, örneklem yetersizliği gibi bir sorun ile karşı karşıya kalınabilmektedir. ME modelleri için örneklem belirsizliği durumunu ortaya çıkaran bu durum ile başa çıkabilmek için farklı örneklemelerden elde edilen uygulama sonuçlarının karşılaştırılması ve bunun sonuçlar üzerindeki etkilerinin incelenmesi tavsiye edilmektedir.

ME analizlerinde parametre belirsizliğinin üstesinden gelebilmek için, yararlanılabilecek dağılım türleri arasında beta, gamma ve lognormal dağılımları bulunmaktadır. Beta dağılımı bu noktada iyi bir alternatif oluşturmaktadır, bu dağılım 0 ile 1 arasında değerler alan tek modlu bir dağılımdır. Bu özellikleri sayesinde bir tür olasılık parametresi olarak kullanılmaktadır. Beta dağılımının α ile β olmak üzere iki temel parametresi vardır. Eğer "x" değişkeni bir Beta dağılımına (α, β) sahip ise x'in beklenen değeri (expected value) ve varyansı kullanılarak α ve β parametreleri hesaplanabilmektedir. Eşitlik (1) ve (2)'de α ve β parametrelerinin hesaplanması sunulmuştur.

x'in beklenen değeri (expected value)

$$E(x) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (1)$$

x'in varyansı:

$$V(x) = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)} \quad (2)$$

Beta dağılımı bir olasılık parametresi olarak kullanılabilen iken, yalnızca binomial olasılıklar için kullanımı faydalıdır. Ancak uygulamada örneğin bir markov model için bir durumdan bir ya da birkaç alternatif duruma geçmeye ilişkin olasılık sunulmak istendiğinde, multinomial parametre kullanılabilir. Bu tür durumlarda yararlanılabilecek olan bir dağılım türü de Dirichlet dağılımıdır. Bu dağılım, Beta dağılımının çok değişkenli genelleştirilmiş şeklidir. Beta dağılımında olduğu gibi parametreler gözlemlenen olaylara ait değerleri almaktadır. Excel gibi pek çok yazılım programında, Dirichlet fonksiyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle ardışık Beta dağılımının kullanılması mümkündür, ancak bu yaklaşım yapay ve gereksiz hesaplamalara yol açabilecek bir yöntemdir. Bu nedenle alternatif bir yöntem olarak bağımsız tek parametrelili Gamma dağılımının kullanılması tercih edilebilmektedir.⁹ Gamma dağılımı α ve β olmak üzere iki parametreye sahiptir. Bu iki parametre ile beklenen değer ve varyans arasındaki ilişki eşitlik (3) ve (4)'de görülebilmektedir.

Beklenen değer

$$E(X) = \alpha\beta \quad (3)$$

Varyans

$$s^2 = \alpha\beta^2 \quad (4)$$

ME analizlerinde modellenmesi zor ve uygun ayarlamalar gerektiren değişkenlerin başında maliyet verisi gelmektedir. Maliyet verisinin en temel özelliği sıfırlı değerler almayıp, 0 ile artı sonsuz arasında değerler alması ve dağılımının aşırı derecede sağa çarpık olmasıdır. Bu nedenle uygun dönüşüm yöntemleri uygulanarak dağılımın normal dağılıma uygun hale getirilmesi tavsiye edilmektedir. Sağlık ile ilgili değişkenler söz konusu olduğunda bu değişkenlere ait değerlerin ortalama etrafında değişkenlik gösterdiği, az sayıda değer yüksek olduğu görülmektedir. Standart sapmaya ait değerlerin ise mod'dan uzak değerlere sahip olduğu görülmektedir. Gamma ve Lognormal dağılımları uzun kuyruklu (long tailed) dağılımlar ile başa çıkabilme özelliğine sahiptirler. Bu nedenle olasılıksal analizlerde maliyet parametrelerinin modellenmesinde bu dağılımlardan yararlanılması tavsiye edilmektedir.⁹

Lognormal dağılım, normal dağılımın üstel şekli ve doğal logaritması olarak kabul edilmektedir. Eğer hasta düzeyinde bir veri mevcut ise öncelikli olarak yapılması gereken hasta seviyesindeki bu verinin doğal logaritmasını almak ve bu veriye doğrusal regresyon analizi uygulamaktır. Regresyondan elde edilen, tahmin edilen ortalama değeri ile standart hata maliyet etkililik modelinin dağılımı için gerekli parametrelerdir. Olasılıksal bir model uygulandığında eğer literatürden maliyet parametresi için beklenen değer ve standart sapmaya ilişkin bilgiler elde edilebiliyorsa Lognormal dağılıma ait μ ve σ değerleri eşitlik (5) ve (6) ile bulunabilecektir.

σ σ değeri elde edildikten sonra μ değeri şu şekilde bulunmaktadır:

$$\sigma = \sqrt{\text{Ln} \left(1 + \frac{s^2}{E(x)^2} \right)} \quad (5) \quad \mu = \text{Ln} [E(x)] - \frac{1}{2} \quad (6)$$

Eğer literatürde beklenen değer ile ortanca verilmişse μ ve σ değerleri eşitlik (7) ve (8) ile bulunabilecektir:

$$\mu = \text{Ln} (\text{Medyan}) \quad (7) \quad \sigma = \sqrt{2(\text{Ln} [E(x)] - \mu)} \quad (8)$$

Beta, gamma ve log-normal dağılım türleri içerisinde en uygun dağılım türünün ne olduğu konusu tartışmalı bir konudur. Tavsiye edilen yaklaşım, kullanılan verilerin hangi dağılım türüne uygun olduğu göz önünde bulundurularak bir dağılımın seçilmesidir. Edlin ve ark. tarafından ME analizlerine özel olarak belirtildiği üzere büyük veriler söz konusu olduğunda farklı dağılım türlerinden hangisinin seçileceği noktasında sorun yaşanmazken, küçük veriler söz konusu olduğunda deneme ve karşılaştırma yolu ile en uygun dağılımın hangisi olduğuna karar verilebilecektir.⁹

Bu çalışmada ME analizlerinde sıklıkla karşılaşılan belirsizlik türlerinden olan, parametre, model ve örneklem belirsizliklerinin deterministik ve stokastik model sonuçları üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Neumann ve ark. tarafından diyabet hastalığı ile ilgili tanımlanmış dört farklı durum ve markov geçiş olasılıkları ile maliyet ve fayda (utility) değerleri kullanılarak simülasyon uygulaması yapılmıştır.¹¹

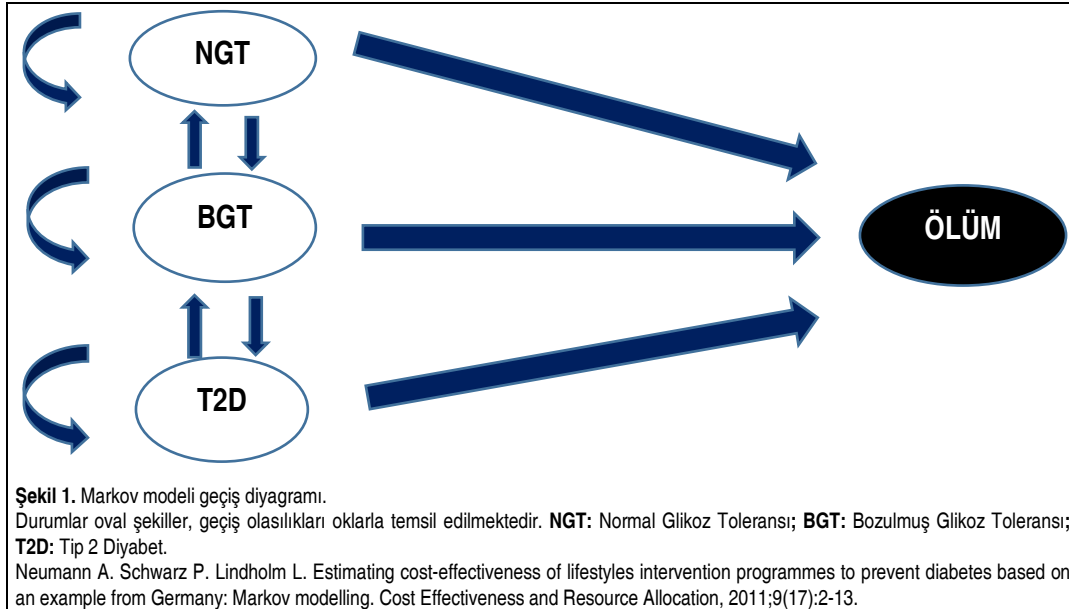
GEREÇ VE YÖNTEMLER

VERİ KAYNAĞI

Çalışmada ikincil veriler kullanılmış olup, kullanılan karar modeli Neumann ve ark. çalışmasından temin edilmiştir.¹¹ Bu çalışmada, markov modeli kullanılarak, yaşam tarzı kontrol programlarının tip 2 diyabet hastalığını önlemedeki etkisi bir MD analizi ile bir yıllık bir zaman süreci esas alınarak

incelenmiştir. MD analizi, ME analizinin özel bir türü olup, sağlık sonuçlarının ölçüm şekli ile maliyet analizinden farklılık göstermektedir. MD analizinde ilave maliyet değer oranı (IMDO), kazanılan kaliteye ayarlanmış yaşam yılı Quality Adjusted Life Years (QALY) başına maliyet olarak hesaplanmaktadır. Örneğin, kronik hepatit C, obezite ve motor nöron sendromu olmak üzere üç farklı müdahaleye ilişkin maliyet değer oranları sırasıyla 430 €, 45.881 € ve 58.000 € olarak sıralandıktan sonra kronik hepatit C'nin tedavisinin, "QALY başına maliyeti" en düşük tedavi olduğu ve bu nedenle diğer tedaviler ile karşılaştırıldığında en uygun tedavi olduğu söylenebilmektedir.²

Neumann ve ark. modelinde müdahalede bulunulan kişiler, yaşam tarzı ile ilgili motivasyon, egzersiz programı ve diyet uygulamalarını içeren kapsamlı bir yaşam tarzını düzenleme programından geçmişlerdir.¹¹ Çalışma sonucunda yaşam tarzı kontrol programının maliyet etkililiği yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada dört farklı sağlık durumu tanımlanmıştır. Bunlar; normal glikoz toleransı (NGT), bozulmuş glikoz toleransı (BGT), tip 2 diyabet (T2D) ve ölüm (Ö)'dür. Şekil 1'de markov modeli ve karşılıklı geçişleri de içeren durumlar arasındaki geçişler gösterilmiştir.



GEÇİŞ MATRİSİ VE PARAMETRE DEĞERLERİ

Neumann ve ark. markov modelinde kullanılan karşılıklı geçiş olasılıklarını daha önce yayınlanmış çalışmalardan temin etmiştir.¹¹ Buna göre, NGT'den BGT'ye ve BGT'den NGT'ye geçiş olasılıkları Caro ve ark. çalışmasından, BGT'den T2D ve T2D'den BGT durumuna geçiş olasılıkları Toumiletho ve ark. çalışmasından alınmıştır.^{12,13} Bir yıllık süreliğine müdahalede bulunma ve bulunmama durumlarını temsil etmek üzere geçiş olasılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre müdahalede bulunulmaması durumunda NGT'den BGT'ye geçiş olasılığı %16.3 iken, müdahalede bulunulması durumunda %15.2'dir. BGT'den NGT'ye geçiş olasılığı müdahalede bulunulmaması durumunda %16.2 iken, müdahalede bulunulması durumunda %17.7'dir. BGT'den T2D'e geçiş olasılığı müdahalede bulunulmaması durumunda %6 iken, müdahalede bulunulması durumunda %3'dür. T2D'den BGT'ye geçiş olasılığı ise

TABLO 2: Farklı sağlık durumları arasında geçiş matrisi, maliyet ve değer.

Sağlık Durumu	Müdahalede Bulunma (Müdahalede Bulunmama)			Maliyet	Değer
	NGT	BGT	T2D		
NGT	0.848 (0.837)	0.152 (0.163)		1744.21 €	0.759
BGT	0.177 (0.162)	0.794 (0.775)	0.03 (0.06)	2696.48 €	0.752
T2D		0.005 (0.005)	0.995 (0.995)	5896.48 €	0.712

NGT: Normal Glikoz Toleransı; BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı; T2D: Tip 2 Diyabet €. Euro.
Neumann A. Schwarz P. Lindholm L. Estimating cost-effectiveness of lifestyles intervention programmes to prevent diabetes based on an example from Germany: Markov modelling. Cost Effectiveness and Resource Allocation, 2011;9(17):2-13.

müdahalede bulunma ve bulunmama durumları için %0.5'dir. Müdahale grubunda geçiş olasılıkları müdahalede bulunulmayan gruba göre daha yüksektir. Her bir duruma ait maliyet ve değerler literatürde yayınlanmış çalışmalardan alınmıştır. Maliyetler Tip 2 diyabet hastalığı toplam maliyetinin hesaplandığı Almanya CODE-2 (Cost of Types 2 Diabetes in Germany-Almanya diyabet maliyeti araştırması)'dan alınmıştır. Bu çalışmada 1997 yılı için Almanya'da NGT durumunda olan bir kişinin yıllık doğrudan sağlık bakım maliyetinin 1.372 Euro (€) olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Daha güncel bir hesaplama Neumann ve ark. tarafından yapılmış ve 2007 yılı için 1.744.21 (€) olduğu belirtilmiştir. Bu tutar Almanya'da sağlık sigortası kapsamında olan bir kişi için belirlenmiş ortalama maliyeti yansıtmaktadır. Buna göre sırasıyla NGT, BGT ve T2D durumlarının maliyeti 1744.2, 2696.48 ve 5896.48 (€)'dur. Kontodimopoulos ve ark. tarafından belirlendiği üzere NGT, BGT ve T2D durumlarına ait ortalama fayda değerleri sırasıyla 0.759, 0.752 ve 0.712 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).¹⁵

Bu çalışmada oluşturulacak olan stokastik modelde kullanılmak üzere Neumann ve ark. tarafından beta dağılımına uygun olduğu belirtilen durumlararası geçişlere ait α ve β parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹¹

TABLO 3. Beta dağılımı için belirlenen parametreler.

Parametre	Dağılım	Alfa (α)	Beta (β)
NGT'den BGT'ye	Beta	16.28	83.72
BGT'den NGT'ye	Beta	16.23	83.77
BGT'den T2D'ye	Beta	6.23	93.77
T2D'den BGT'ye	Beta	0.50	99.50

Kaynak: Neumann A. Schwarz P. Lindholm L. Estimating cost-effectiveness of lifestyles intervention programmes to prevent diabetes based on an example from Germany: Markov modelling. Cost Effectiveness and Resource Allocation, 2011;9(17):2-13.

VERİLERİN ANALİZİ

Bu çalışmada parametre, model ve örneklem belirsizliğinin MD sonuçları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla Neumann ve ark. tarafından diyabet konusunda yapılan çalışmada kullanılan durumlar arası geçiş olasılıkları, maliyet ve değerler kullanılmıştır.¹¹ Yaşam tarzı ile ilgili müdahalelerin MD bakımından incelendiği bu modelde, döngü süresi bir yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmada modelin başlangıcında bireylerin %16'sı BGT iken, %84'ü NGT ve sıfır kişi T2D'dir. Bu çalışmada ise deterministik model için yayınlanmış geçiş olasılıkları esas alınmış olup, stokastik model için olasılık dağılımına uygun olarak beta dağılımına ait α ve β parametreleri kullanılarak Markov Zinciri Monte Carlo Simülasyonu (MZMS) yapılmıştır. Farklı olasılık ve model parametrelerinin karşılaştırılmasına imkan sağlayan bu yaklaşımın yanı sıra 1000, 10.000, 100.000 olmak üzere modele katılan kişi sayısında değişiklik yapılarak örneklem belirsizliğinin model sonuçları üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Tanımlayıcı bilgilerin elde edilmesinin ardından, parametre, model ve örneklem belirsizliğinin MZMS uygulaması sonucunda elde edilen MD sonuçları üzerindeki etkisi uygun istatistiksel testler kullanılarak incelenmiştir. MZMS ile elde edilen bulgular R programına aktarılmış ve “Bayesian Cost-Effectiveness-BCEA” paketinde R, BUGS/JAGS programlarının birleşimi ile Bayesci yaklaşım uygulanarak¹⁶ elde edilen farklı modellere ait olasılıksal duyarlılık analizi sonucunda üretilen MD sonuçları karşılaştırılmıştır. En iyi alternatiflere ait grafiksel gösterimler MD düzlemi üzerinde gösterilmiştir.

BULGULAR

TANIMLAYICI BULGULAR

Tablo 4’de MZMS uygulandığında, deterministik ve stokastik model sonuçları arasında maliyet (M_D , M_S) ve fayda (D_D , D_S) bakımından görülen farklılıklar, müdahalede bulunma ve bulunmama durumlarına göre Mann Whitney-U testi (U testi) kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar modele katılan kişi sayısının 1000, 10.000 ve 100.000 olarak belirlenmesi durumlarına göre ayrı ayrı yapılmıştır. Deterministik ve stokastik model sonuçlarına göre müdahalede bulunmanın maliyeti müdahalede bulunmamanın maliyetinden daha yüksek olmakla birlikte, deterministik model sonucunda elde edilen maliyet ve değerlerin stokastik model sonuçları ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunların yanı sıra modele katılan kişi sayısının artması durumunda daha yüksek maliyet ve değerlerin elde edildiği gözlenmektedir. MZMS kullanılarak elde edilen deterministik ve stokastik model sonuçlarının, müdahalede bulunmamanın toplam değeri dışında ($p>0.001$) maliyet ve değerlerin sıra ortalamaları bakımından diğer tüm modeller için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara işaret ettiği görülmektedir ($p<0.001$) (Tablo 4).

MZMS UYGULAMASI SONUCUNDA ELDE EDİLEN DETERMİNİSTİK VE STOKASTİK MODEL SONUÇLARININ BAYESCİ MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİNE GÖRE IMDO

MZMS uygulamasında farklı maliyet ve değerler kullanılarak üretilen IMDO’ları incelendiğinde, deterministik modelde IMDO 9942 € olarak bulunmuştur. Tablo 5’de stokastik model kullanılarak farklı beta dağılım parametreleri üzerinden 100 yıllık zaman süreci için MZMS uygulaması sonucunda elde edilen 10 farklı simülasyon uygulamasına ait maliyet ve değerlerin “BCEA” paketi kullanılarak üretilen 10 farklı Bayesci simülasyon sonucuna ait IMDO’ları sunulmuştur. Buna göre modele katılan kişi sayısı küçük olduğunda ($N=1000$) elde edilen IMDO’larının ($IMDO=758$ €) dolayısıyla “QALY başına maliyetin” daha düşük olduğu söylenebilmektedir. Bunun yanı sıra modele katılan kişi sayısındaki değişimin IMDO’larına ait sıra ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koyduğu görülmektedir ($X^2=22.798$; $p<0.001$) (Tablo 5).

Grafik 1’de görülen MD düzleminde müdahale öncesi durum ile müdahale sonrasında elde edilen ilave maliyet ve değerlerin görsel karşılaştırmasına yer verilmiştir. Bu düzlemde görülen her bir nokta farklı simülasyon uygulamaları sonucunda elde edilen maliyet ve değerleri temsil etmektedir. Bu noktalar gri renk ile gösterilen kabul edilebilirlik bölgesi içerisinde yer aldığımda, müdahalede bulunmanın müdahalede bulunmama durumuna göre belirlenen ödemeye gönüllülük sınırı ($k=25000$) itibarıyla ilave değeri daha yüksektir. Kırmızı nokta ise sonuçların (maliyet ve değerlerin) dağılımının ortalamasını temsil etmektedir. Grafik 1 (a)’da görülen IMDO düzleminde daha az sayıda kişinin ($N=1000$) modele katılması durumunda QALY başına maliyetin daha düşük olduğu ve müdahalenin maliyet değerine ilişkin kabul bölgesinin daha geniş olduğu görülmektedir. Ayrıca kabul edilebilirlik eğrisinin ve maliyet fayda olasılığının daha yüksek olması dikkat çekmektedir (Grafik 1).

TABLO 4: Deterministik ve stokastik model için elde edilen maliyet ve değerlere ait tanımlayıcı bilgiler.

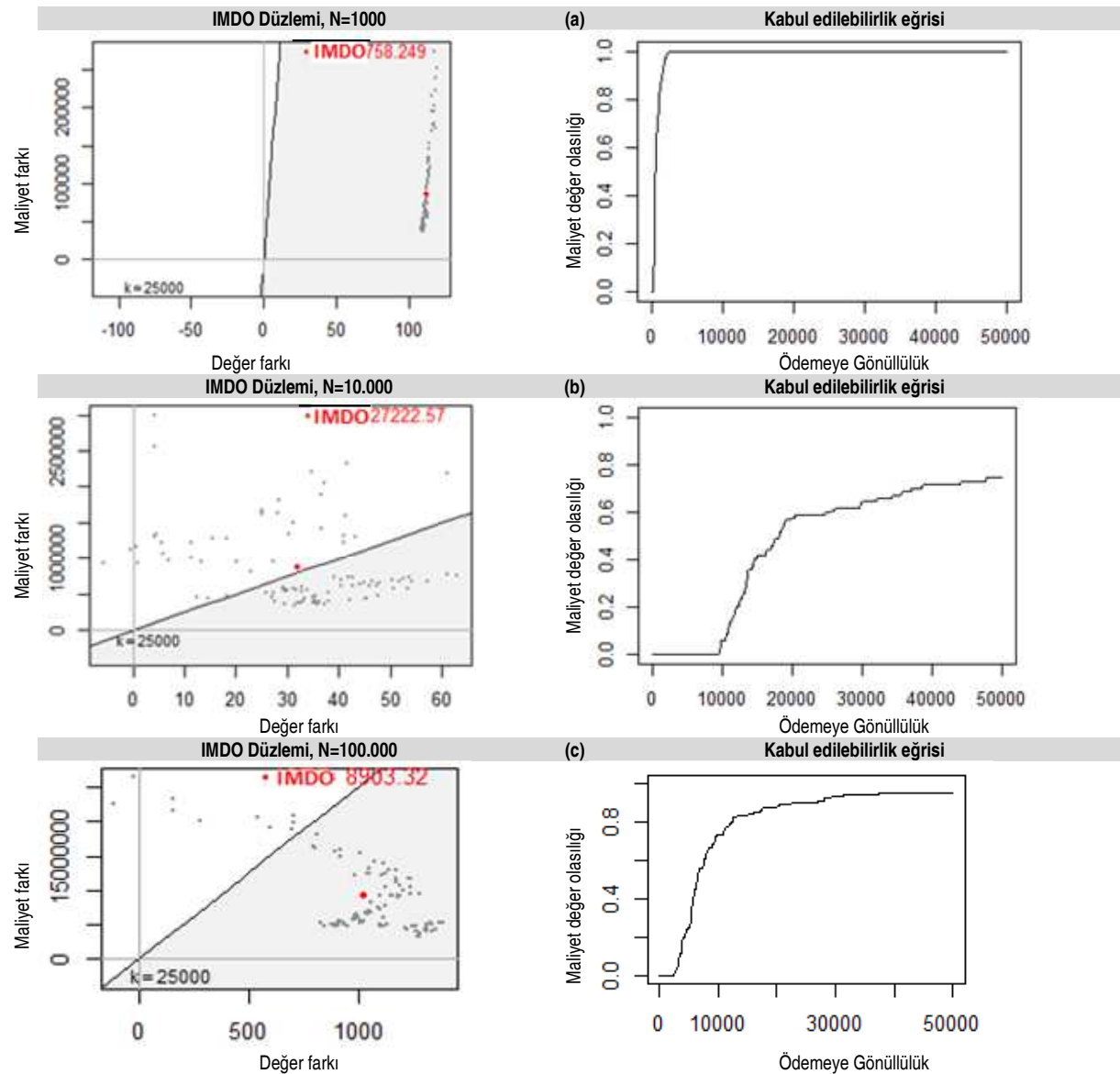
Deterministik Model				Stokastik Model				Sıra Ortalaması		U testi	p
Müdahalede bulunmamanın toplam maliyeti (€)				Müdahalede bulunmamanın toplam maliyeti (€)							
	Modeldeki kişi sayısı	1000		Modeldeki kişi sayısı	1000						
	Medyan	Min.	Mak.	Medyan	Min.	Mak.	M _{D1}		3243	<0.001	
M _{D1}	4709	2032	5238	4333	1769	4884	M _{S1}	82.93			
	10.000			10.000							
M _{D2}	47095	20327	52388	48890	20134	53533	M _{D2}	90.91	4041	<0.05	
	100.000			100.000							
M _{D3}	470954	203271	523888	488110	201281	534259	M _{D3}	92.22	4172	<0.05	
	Müdahalede bulunmanın toplam maliyeti (€)			Müdahalede bulunmanın toplam maliyeti (€)							
M _{D4}	127072	87706	29085	65744	37380	270220	M _{D4}	129.69	2081	<0.001	
	10.000			10.000							
M _{D5}	1270729	877067	2908558	711835	362455	2867416	M _{D5}	130.33	2017	<0.001	
	100.000			100.000							
M _{D6}	12707298	8770678	29085587	7364434	3474780	28083110	M _{D6}	129.89	2061	<0.001	
	Müdahalede bulunmamanın toplam değeri			Müdahalede bulunmamanın toplam değeri							
D _{D1}	732	723	782	662	652	712	F _{D1}	150.50	4210	0.815	
	10.000			10.000							
D _{D2}	7320	7230	7829	7326	7223	7834	F _{D2}	100.08	4958	0.918	
	100.000			100.000							
D _{D3}	73209	72303	78296	73005	72172	78452	F _{D3}	106.22	4428	0.162	
	Müdahalede bulunmanın toplam değeri			Müdahalede bulunmanın toplam değeri							
D _{D4}	748	736	783	730	722	784	F _{D4}	132.61	1789	<0.001	
	10.000			10.000							
D _{D5}	7483	7367	7836	7316	7217	7829	F _{D5}	129.99	2051	<0.001	
	100.000			100.000							
D _{D6}	74839	73676	78365	73236	72184	78258	F _{D6}	129.37	2113	<0.001	

M_D: Deterministik model sonucunda elde edilen maliyet; M_S: Stokastik model sonucunda elde edilen maliyet; D_D: Deterministik model sonucunda elde edilen fayda; D_S: Stokastik model sonucunda elde edilen fayda; U testi: Mann Whitney U testi; Min.: Minimum değer; Mak.: Maksimum değer; €: Euro.

TABLO 5: Stokastik modele farklı sayıda kişi katıldığında IMDO açısından farklılıklar.

Simülasyon	N=1000	Sıra Ort.	N=10.000	Sıra Ort.	N=100.000	Sıra Ort.	X ²	p
	IMDO		IMDO		IMDO			
S.1	978 €	5.50	85561 €	24.15	22520 €	16.85	22.798	<0.001
S.2	887 €		742105 €		8903 €			
S.3	1022 €		27223 €		62854 €			
S.4	1024 €		609611 €		9636 €			
S.5	909 €		349804 €		17993 €			
S.6	758 €		35160 €		27498 €			
S.7	1622 €		90409 €		28070 €			
S.8	1281 €		148985 €		10775 €			
S.9	964 €		62854 €		23161 €			
S.10	2052 €		31737 €		466840 €			

S: Simülasyon; IMDO: ilave maliyet değer oranı; X²: Kruskal-Wallis varyans analizi - Ki-kare değeri; €: Euro.

**GRAFİK 1:** IMDO düzlemi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular stokastik model kullanılarak üretilen maliyet değerlerinin deterministik model sonucunda elde edilen maliyet değerlerine göre daha düşük olduğunu

göstermektedir. Bunların yanı sıra stokastik model (IMDO=758 €) için farklı MZMC simülasyonu uygulamalarından elde edilen IMDO'larının deterministik model (IMDO=9942 €) sonucunda elde edilen değerlere göre QALY başına daha düşük maliyete işaret ettiği görülmektedir. Modele katılan kişi sayısı farklılaştığında, MZMS uygulamasından elde edilen stokastik model sonuçları kullanılarak bulunan IMDO'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. Stokastik modele katılan kişi sayısı düşük olduğunda daha düşük IMDO elde edilmekte, IMDO düzleminde kabul edilebilirlik alanı ve eğrisi ile maliyet etkililik olasılığı daha yüksek bulunmaktadır. Bu sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde stokastik model sonuçlarının deterministik model sonuçlarına göre avantajlı olduğu ön plana çıkmaktadır.

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla karşılaşılan sorunların başında belirsizlikler ile başa çıkmak gelmektedir. Bunlar içerisinde parametre, model ve örneklem belirsizliği ön plana çıkan belirsizlik türleri arasında sayılmaktadır. Genel yaklaşım, maliyet analizine dayanan ekonomik değerlendirmelerde deterministik yaklaşımların stokastik yaklaşımlar ile desteklenmesi durumunda belirsizlik ile daha etkili bir şekilde başa çıkılabileceğidir.¹⁷ Temel sınırlılık ise stokastik yaklaşımların çok sayıda ölçüm yapılması yolu ile optimal sonuca ulaşmayı sağlayacak, uğraştırıcı bir süreci içermesidir.¹⁸ Buna rağmen pek çok çalışmada, stokastik yaklaşımların deterministik yaklaşımlar ile karşılaştırıldıklarında analitik bakımdan daha karmaşık olmakla birlikte, modele uyum sağlama yeteneklerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.¹⁹ Stokastik yaklaşımlar, modelin parametre dağılımlarının MCMC yöntemi ile rastgele belirlendiği bir süreci içermektedir. Olasılıksal modeller, tüm model parametreleri üzerinde belirsizlik etkisinin incelenmesine olanak vermektedir.²⁰ MCMC yöntemi maliyetlerin modellenmesinde sıklıkla yararlanılan ekonometrik teknikler arasında sayılmakta, modellenmesi zor değişkenlerin varlığında iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir.²¹

Maliyet etkililik analizlerinde Bayesci yaklaşım, olasılıksal duyarlılık analizlerinde sezgisel bir bakış açısı sağlamakla birlikte, deterministik yaklaşımlara göre sınırlı uygulama alanı bulmuştur.²² Deterministik ve stokastik yaklaşımların maliyet etkililik sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen araştırmacılar, Bayesci yaklaşımın kullanıldığı modelleme yaklaşımları sonucunda elde edilen kabul edilebilirlik eğrisinin, deterministik yaklaşımlara göre maliyet etkililiğinin daha iyi olduğu durumlara işaret ettiğini belirtmektedirler.^{3,20}

Bu çalışmada deterministik ve stokastik olmak üzere iki farklı model oluşturulmuş ve bu modeller için uygun parametre değerleri belirlenerek model sonuçları gözlemlenmiştir. Sonuçlar stokastik model sonuçlarının maliyet değerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Gelecek araştırmalarda maliyet değişkeninin modellenmesi için uygun olduğu belirtilen Gamma ve Lognormal dağılımlarının kullanıldığı stokastik modeller üretilerek model sonuçlarının gözlemlenmesi tavsiye edilmektedir. Bu çalışma sonucunda elde edilen diğer bir sonuç ise modele katılan kişi sayısı değiştiğinde bu durumun model sonuçlarında farklılığa neden olduğudur. Buna göre modele katılan kişi sayısı az olduğunda daha düşük IMDO elde edilmektedir. Bu çalışma ikincil verilerin kullanıldığı bir çalışma olup, ilerleyen araştırmalarda klinik çalışmalar ile desteklenen modelleme çalışmalarının detaylandırılması tavsiye edilmektedir.

Çalışma sonuçları, uygun parametre değerleri belirlendiğinde stokastik modele ait IMDO performans sonuçlarının, deterministik modele ait performans sonuçlarından daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra modele katılan kişi sayısındaki farklılığın performans sonuçlarında farklılığa neden olması durumu dikkat çekmektedir. MD çalışmalarında temel belirsizlik türleri arasında sayılan, parametre, model ve örneklem belirsizliğinin sonuçlar üzerinde farklılıklara neden olduğunu gösteren bu çalışma sonuçlarının bu konuda yapılacak ilerleyen araştırmalar için yol gösterici olması ümit edilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup, başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* 1994;3(2):95-104.
2. Tatar M, Wertheimer AI. Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi: İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2010. p.3-111.
3. Hunink MG, Bult JR, de Vries J, Weinstein MC. Uncertainty in decision models analyzing cost-effectiveness: the joint distribution of incremental costs and effectiveness evaluated with a nonparametric bootstrap method. *Med Decis Making* 1998;18(3):337-46.
4. Campillo-Artero C. Regaining health technology assessment from oblivion: improving and integrating regulation of drugs, medical devices, diagnostic tests and surgical innovations. In: Llano-Senaris JE, Campillo-Artero C, eds. *Health Technology Assessment and Health Policy Today: A Multifaceted View of Their Unstable Crossroads*. 1st ed. Cham: Springer; 2015. p.51-64.
5. Backhouse ME, Backhouse RJ, Edey SA. Economic evaluation bibliography. *Health Econ* 1992;1:1-235.
6. Drummond M, Brandt A, Luce B, Rovira J. Standardizing methodologies for economic evaluation in health care. Practice, problems, and potential. *Int J Technol Assess Health Care* 1993;9(1):26-36.
7. Russell LB. *Is Prevention Better Than Cure?* Washington D.C: The Brookings Institution; 1986. p.57-9.
8. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness model. *Pharmacoeconomics* 2000;17(5):479-500.
9. Edlin R, McCabe C, Hulme C, Hall P, Wright J. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment-A Practical Course*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p.208.
10. Süt N, Türe M, Şenocak M. [The use of cyclic processes in medical decision making: an application of the Markov model]. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 2007;24(2):109-13.
11. Neumann A, Schwarz P, Lindholm L. Estimating cost-effectiveness of lifestyle intervention programmes to prevent diabetes based on an example from Germany: Markov modelling. *Cost Eff Resour Alloc* 2011;9(1):17.
12. Caro JJ, Getsios D, Caro I, Klittich WS, O'Brien JA. Economic evaluation of therapeutic interventions to prevent Type 2 diabetes in Canada. *Diabet Med* 2004;21(11):1229-36.
13. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.
14. Liebl A. [Costs involved in the early and late phases of diabetes mellitus]. *Internist (Berl)* 2007;48(7):708-14.
15. Kontodimopoulos N, Pappa E, Papadopoulos AA, Tountas Y, Niakas D. Comparing SF-6D and EQ-5D utilities across groups differing in health status. *Qual Life Res* 2009;18(1):87-97.
16. Baio G, Berardi A, Heath A. Package "BCEA". Version 2.2-5. 2016;51. <https://cran.r-project.org/web/packages/BCEA/BCEA.pdf>. 2016. Accessed On: 13.8.2017.
17. Cooper NJ, Lambert PC, Abrams KR, Sutton AJ. Predicting costs over time using Bayesian Markov chain Monte Carlo methods: an application to early inflammatory polyarthritis. *Health Econ* 2007;16(1):37-56.
18. Friedlander MP, Schmidt M. Hybrid deterministic-stochastic methods for data fitting. *SIAM* 2012;34(3):1380-405.
19. Jeitschko TD, Normann HT. Signaling in deterministic and stochastic settings. *J Econ Behav Organ* 2012;82(1):39-55.
20. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002;22(4):209-308.
21. Chib S, Greenberg E. Markov chain Monte Carlo simulation methods in econometrics. *Econ Theory* 1996;12:409-31.
22. Sonnenberg FA, Roberts MS, Tsevat J, Wong JB, Barry M, Kent DL. Toward a peer review process for medical decision analysis models. *Med Care* 1994;32(7 Suppl):JS52-64.