



Derleme

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3269

Geliş Tarihi: 03.10.2023
Kabul Tarihi: 10.10.2023

Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Maliyet Etkililiği: Sistemik Bir İnceleme

Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation Treatment: A Systematic Review

Elif GİRAL, Vahit YİĞİT

Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Yönetimi, Isparta, Türkiye

Yazışma adresi: Elif GİRAL ✉ elifgiral@hotmail.com

ÖZ

Dünyada Alzheimer'dan sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde, Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) hastaların yaşam kalitelerinde önemli bir etkiye sahiptir. Fakat artan bütçe kısıtlamaları tıbbi karar verme aşamasında sadece klinik etkililiği değil maliyet etkililiği de dikkate almayı gerekli kılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, PH tedavisinde DBS yönteminin maliyet etkililiği üzerine sistemik bir derleme yapmaktır. PICOS kriterlerine göre seçilen 12 makale, DBS yöntemini ilaç ve diğer tıbbi cihaz destekli tedavilerle (CDT) karşılaştırmaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğu DBS'nin, QALY (Quality Adjusted Life Years) başına ilave maliyet etkililik oranının eşik değerinin altında olduğunu göstermektedir. DBS tedavisi Tıbbi Tedavi (TT)'ye kıyasla daha yüksek, diğer CDT ile karşılaştırıldığında daha düşük yaşam kalitesi değerine sahiptir. DBS, TT'ye göre daha maliyetli, CDT'lere göre daha düşük maliyetlidir. Ayrıca duyarlılık analizlerinde DBS'nin maliyet etkililik durumunun devam etmesinde pil ömrünün önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; DBS, TT ile karşılaştırıldığında daha maliyet etkilidir. Fakat CDT çalışmalarının azlığı, üç tedavi yöntemini karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bu bakımdan tarafsız kurumlar aracılığıyla daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Maliyet etkililik analizi, Parkinson hastalığı, QALY

ABSTRACT

Deep Brain Stimulation (DBS) has a significant impact on patients' quality of life in the treatment of Parkinson's disease (PD), the second most common neurodegenerative disease in the world after Alzheimer's. However, increasing budget constraints make it necessary to consider not only clinical effectiveness but also cost effectiveness in medical decision-making. The aim of this study is to conduct a systematic review on the cost-effectiveness of the DBS method in the treatment of PH. 12 articles selected according to PICOS criteria compare the DBS method with medication and medical device-assisted therapies (CDT). The majority of studies show that the additional cost-effectiveness ratio of DBS per QALY (Quality Adjusted Life Years) is below the threshold value. DBS treatment has a higher quality of life value compared to Medical Treatment (TT), but a lower quality of life value compared to other CDT. DBS is more costly than TT and more convenient than CDT. Additionally, sensitivity analyzes determined that battery life has a significant impact on maintaining the cost-effectiveness of DBS. In conclusion; DBS is more cost effective compared to TT. However, the scarcity of CDT studies makes it difficult to compare the three methods. Therefore, further research by impartial institutions is recommended.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Cost-effectiveness analysis, Parkinson's disease, QALY

■ GİRİŞ

Parkinson hastalığı motor, otonomik, bilişsel ve duyuşal sistemleri etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır (37). Farklı popülasyonlar üzerinde yapılan meta analizi çalışmasında, PH prevalansının yaşın ilerlemesine ve uzayan yaşam beklentisine bağlı olarak artan eğilim gösterdiği ve 100.000 popülasyonda yaklaşık 315 vaka olduğu belirlenmiştir (38). Yapılan projeksiyon çalışmalarında PH'den etkilenen kişi sayısının 2015 yılında 6.2 milyon iken bu rakamın 2040 yılında 12.9 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (10). Türkiye'de ise PH'ye sahip kişiler 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'ini oluşturmakta (2) ve 100.000'de 202 prevalansa karşılık gelmektedir (12).

PH'nin klinik özellikleri bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilitedir (9). PH'de uygulanan tedavi seçenekleri semptomları azaltmaya yönelik olup hastalığın ilerlemesini durduramamaktadır (28). Semptomlar PH'nin ilk birkaç yılında dopaminerjik ilaçlarla azaltılabilse de hastalık süreci boyunca devam eden dejenerasyon durdurulamamakta ve hasta bir sonraki hastalık evresine geçmektedir. Ayrıca, farmakolojik tedavide altın standart olarak uygulanan levodopa, hastalık ilerledikçe bir takım diskinezi ve motor dalgalanmaların gelişimine sebep olmaktadır (14). Hareket bozukluğunda 1980'lerin sonuna doğru keşfedilen DBS tedavisi; bradikinezi, rijidite ve tremor semptomlarını kontrol altına almayı sağlamakta ve ilaçlarının etkisini kaybettiği zaman periyodu olan 'off'süresini kısaltmaktadır (5,22). Ayrıca dopa dozu alımını ortalama %50 oranında azaltarak dopa ilişkili dizkineziler ve motor dalgalanmalarda da iyileşme sağlamaktadır (26).

PH'nin erken evrelerinde ilaç tedavisiyle yönetimi düşük maliyetli hastalık ileri evrelere doğru ilerledikçe bu tedavilerin etkisi azalmaktadır ve böylece tedavi maliyetleri yükselmektedir. Ayrıca uzun süreli bakım gerekliliği nedeniyle yüksek kaynak tüketimi söz konusu olan hastalıkta; hastalar, hasta bakıcıları, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve daha geniş düşünülürse sosyal ve toplum hizmetleri üzerine önemli bir yük yüklemektedir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada Avrupa'da PH hastasının toplam maliyeti yılda 10.000 ile 14.000 Euro arasında değiştiği ve bu maliyetlerin yaklaşık 5.993 Euro'nun üretim kaybından meydana geldiği belirlenmiştir (15,47). Uzayan yaşam beklentisi ve hastalığın önlenmesi, teşhis ve tedavi edilmesi ve de yönetilmesi için kullanılan kaynakların maliyetleri dikkate alındığında sağlık sistemi içerisindeki ekonomik maliyeti giderek

artmaktadır. Bu nedenle PH tedavisinin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi, karar verici niteliğindeki sağlık hizmeti sunucuları ve kaynak tahsisini sağlayan sağlık hizmeti yetkilileri için oldukça önemlidir.

■ YÖNTEM

Çalışmanın amacı, PH hastalarında DBS tedavisinin, TT ve CDT yöntemleriyle kıyaslandığında maliyet etkililik durumunu tespit etmektir. Sistematik derleme türündeki bu çalışma 27 maddelik PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır (31). Araştırmaya dahil edilen çalışmaların uygun olup olmadığını belirlemek için katılımcılar (P: population), müdahale (I: interventions), karşılaştırma grupları (C: comparators), sonuçlar (O: outcomes) ve araştırma desenine (S: study design) dayanan PICOS modeline göre seçim yapılmıştır (Tablo I).

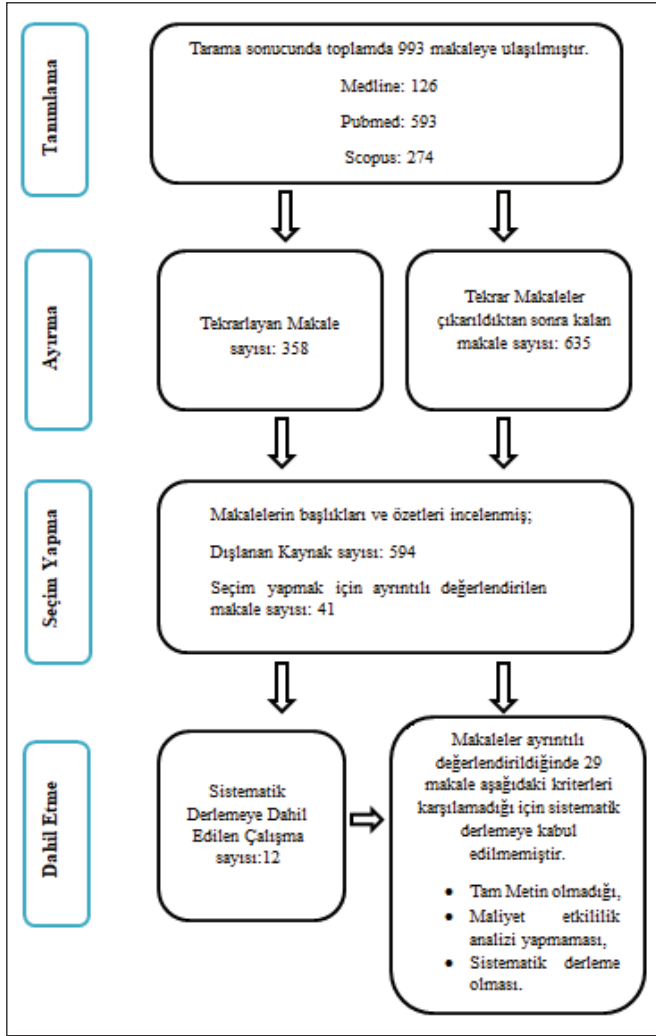
Araştırma için "parkinson's disease and cost effectiveness analysis" or "parkinson's disease drug therapy" and "device-assisted therapy methods" and "deep brain stimulation" anahtar kelimeleriyle 13.05.2023 tarihinde Medline, Pubmed ve Scopus veri tabanlarından 2010 yılı ve sonrasında İngilizce dilinde yayınlanmış açık erişimi olan tam metin makaleler incelenmiştir. Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre ulaşılan çalışmalar iki aşamada değerlendirilmiştir.

İlk aşamada başlık ve özetler PICOS modeline göre incelendikten sonra, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaları ile tam metnine ulaşılamayan araştırmalar elenmiştir. İkinci aşamada seçilen çalışmaların tam metinleri taranmıştır. Tarama sonucunda maliyet etkililik analizi yapan 12 çalışma elde edilmiştir. Tarama sonucunda ulaşılan çalışmalar veri tabanlarına göre sınıflandırılarak PRISMA şemasında gösterilmiştir (Şekil 1).

Çalışmaların raporlama kalitesi, makalelerin yapısına (başlık ve özet, giriş, yöntemler, sonuçlar, tartışma ve diğer bilgiler) göre altı ana kategoriye ayrılan ve 28 maddeden oluşan CHEERS 2022 (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards-Konsolide Sağlık Ekonomik Değerlendirmesi Raporlama Standartları) Türkiye uyarlaması raporlama kılavuzuna göre değerlendirilmiştir (42). Nihai puan, madde tamamlandıysa bir (1) puan veya gereklilik karşılanmadıysa sıfır (0) puan verilerek hesaplanmıştır. Tüm kategorilerin eksiksiz raporlanması halinde elde edilebilecek maksimum puan 28'dir.

Tablo I: PICOS Kriterleri

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



Şekil 1: Sistematiik derlemeye dahil edilen çalışmaların akış şeması (PRISMA akış şeması).

BULGULAR

Kriterlere uygun olarak çalışma kapsamına alınan makalelerin örneklem grubuna ait tanımlayıcı bilgileri Tablo II'de detaylı şekilde sıralanmıştır. Tabloda çalışmanın yayınlandığı yıl ve çalışmanın yapıldığı ülke, karşılaştırılan müdahaleler, örneklem grubuna ait bilgiler (örneklem sayısı, örneklem grubunun yaş ortalaması) ile perspektif, zaman döngüsü, çalışmada kullanılan model ve sonuç ölçütlerine ilişkin bilgiler yer almaktadır.

Yayın yılları 2013-2023 yılları arasında değişen çalışmalar farklı ülkelerde yayınlanmıştır. En fazla çalışmanın yürütüldüğü ülke Birleşik Krallık (n=4), ardından Almanya (n=3), ABD (n=2) ve Çin (n=2) gelmektedir. Çalışmaların 10'u DBS ile TT yöntemlerini karşılaştırırken, 1 çalışma DBS'yi CDT yöntemleri ve TT ile kıyaslamıştır (48). Bir araştırma da ise DBS ameliyatının GPİ ve STN bölgelerindeki maliyet etkililiği karşılaştırılmıştır (52).

PH'nin şiddetini, belirtilerini, sakatlık ve sakatlık üzerindeki etkisini ölçmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale- UPDRS)

ve Hoehn ve Yahr (H&Y) evreleme ölçeği gibi derecelendirme ölçekleri kullanılmaktadır (46,51). İncelenen makalelerden 10'unda araştırmaya dahil edilecek hedef kitleyi belirlemek amacıyla H&Y'nin evreleme ölçeği kullanılmış, 2'sinde (38,55) ise seçilen hedef kitle belirtilmemiştir. Hoehn ve Yahr tarafından 1967 yılında geliştirilen evreleme ölçeği, 5 aşamalı sınıflandırma şeklinde yapılmaktadır (23). Parkinson motor bozukluğu tek taraflı Evre 1 den başlayarak Evre 2'de bilateral hastalığa, Evre 3'de postüral dengesizliğin varlığına, Evre 4'de fiziksel bağımsızlık kaybına ve nihayetinde Evre 5'de tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlılıkla sonlanabilmektedir (18). Çalışmalarda evreleme ölçeğine göre belirlenen hedef kitleler iki grupta değerlendirilebilir. İlk grup ileri PH olarak bilinen Evre 3-5 arası, ikinci grup ise Evre 2'de olan genç PH hastalarına ilişkin seçilen popülasyonlardır (39). Çalışmalarda örneklem sayısı en az 13, en fazla 10.000 hastadır. Seçilen popülasyonun ortalama yaş aralıkları 52 ile 62 yaş arasında değişmektedir.

Maliyet analizi perspektifi, maliyetlerin ve sonuçların/faydaların belirlenmesinde kullanılan bakış açısını ifade etmektedir. Maliyet perspektifi toplum, sağlık hizmetleri sistemi, ödeme yapan üçüncü kurum ve şahıslar, doktor, hastane, hasta ve ilaç şirketleri gibi farklı bakış açılarına göre analiz yapılmaktadır (20,34). İncelenen makalelerin 9'unun ödeyici kurum perspektifini, 2'sinin hem ödeyici kurum hem de toplumsal perspektifi (14) ve 1 çalışmanın sadece toplumsal perspektifi esas aldığı belirlenmiştir (29,48).

Çalışmalardaki karar analizi modelleri, farklı alternatif seçeneklerin temel sonuçlarını ve tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyonları tanımlamada karar vericilere durumu basitleştirerek yardımcı olmayı sağlamaktadır (35). Tablo II'de incelenen makalelerin 3'ünde model belirtilmediği (19,48,55) ve 9'unda markov modelinin seçildiği görülmektedir.

Ekonomik değerlendirmede önemli bir metodolojik unsur olan zaman döngüsü seçimi, amaçlanan etkilerin ve ilgili sonuçların/faydaların ortaya çıktığı zaman dilimini temsil etmektedir (16). Ayrıca önemli sağlık ve ekonomik sonuçları tespit edebilmek için zaman döngüsünün yeterli uzunluğa sahip olması gerekmektedir (3,11). Araştırma kapsamında seçilen makalelerin zaman döngülerinin 1, 2, 3 10, 15 ve yaşam boyu olarak birbirinden farklı olduğu Tablo II'de görülmektedir.

Sağlık çıktılarına parasal olmayan birimlerle ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan Kaliteye Ayarlı Yaşam Yılları (Quality Adjusted Life Years- QALY), sonuçların değerlendirilmesinde bir etkililik ölçütü olarak kullanılmaktadır (24,56). Tablo II'de tüm çalışmalarda QALY değeriyle değerlendirme yapıldığı, 3'ünde QALY'nin yanı sıra UPDRS skorlarının sonuç ölçütü olarak kullanıldığı belirlenmiştir (7,48,55). Diğer çalışmalarda QALY'e ek olarak PDQ-39 (39-item Parkinson's disease questionnaire-39 maddelik Parkinson hastalığı anketi), LYG (Life Year Gained-Kazanılmış yaşam yılı) (14), Net Fayda (21) ve LY (Life Years-Yaşam yılları) (52) ve ölçütlerinin kullanıldığı belirlenmiştir.

Tablo III'de çalışmaların etkililik analizi ile ilgili bilgileri yer almaktadır. Buna göre etkililik ölçümünde kullanılan veri kaynakları; randomize kontrollü çalışma (n= 9), meta analizi (n=1) ve prospektif kohort çalışmalarından (n=2) elde edilmiştir. Tedavilerin sağlık faydalarını belirlemek için QALY değerinin hesap-

Tablo II: Seçilen Çalışmaların Tanımlayıcı Bilgileri

İlk Yazar; Yayın Yılı; Ülke	Karşılaştırılan müdahaleler	Hedef Kitle; Örneklem; Örneklem Grubu Yaş Ortalaması	Perspektif; Zaman Döngüsü	Model	Sonuç Ölçütleri
Dams ve ark., 2013, Almanya	DBS - TT	H&Y Evre 3-5 PH'ye sahip hastalar; n=25; 60	Sağlık bakım sunucusu; Yaşam boyu	Markov modeli	QALY ve UPDRS II- III
Stroupe ve ark., 2014, ABD	GPI DBS –STN DBS	H&Y Evre 3-5 PH'ye sahip hastalar; n=274	Sağlık bakım ve toplumsal; 36 Ay	-	QALY ve UPDRS III
Eggington ve ark., 2014, Birleşik Krallık	DBS- TT	H&Y Evre 3-5 Parkinson Hastalığına sahip hastalar; n=156; 60.5	Ödeyici kurum; 5 yıl	Markov modeli	QALY
Zhu ve ark., 2014, Çin	DBS- TT	PH'li hastalar (evre belirtilmemiş); n=13; 55.5	Sağlık bakım; 1 ve 2 yıl	-	QALY ve UPDRS II
Walter ve ark., 2015, Birleşik Krallık ve Almanya	SDAA-LKBJ; SDAA-DBS; SDAA- TT	H&Y Evre 3-5 Parkinson Hastalığına sahip hastalar; n=406; 59.1	Sağlık bakım; yaşam boyu	Markov modeli	QALY ve LY
Dams ve ark., 2016, Almanya	DBS- TT	Erken motor etkilerine sahip H&Y evre 2 genç PH hastaları; n= 297; 251; 52	Sağlık bakım; Yaşam boyu	Markov modeli	QALY PDQ-39
Kawamoto ve ark., 2016, Japonya	DBS- TT	1) H&Y evre 3 erken PH hastaları 2)H&Y Evre 4 Ortadüzyer PH hastaları 3)H&Y Evre 5 geç evre PH hastaları; n=62	Sağlık bakım sistemi; 10 yıl	Markov modeli	QALY
McIntosh ve ark., 2016, Birleşik Krallık	DBS- TT	Çoğunluğu H&Y Evre 3 PH hastalarının olduğu mevcut tıbbi tedavinin kontrol sağlamadığı PH hastaları; n=366	Sağlık bakımı ve toplumsal; 1 yıl	-	QALY
Fundament ve ark., 2016, Birleşik Krallık	DBS- TT	Erken motor etkilerine sahip H&Y evre 2 genç PH hastaları; n=297; 52	Sağlık bakım; 15 yıl	Markov modeli	QALY
Pietzsch ve ark., 2016, ABD	DBS + TT - TT	PH'li hastalar (evre belirtilmemiş); örneklem belirtilmemiştir.	Ödeyici kurum; 10 yıl	Markov modeli	QALY
Fann ve ark., 2020, Tayvan	STN DBS -TT	Geç PH'li hastalar (H&Y Evre 3-5); n=10000	Toplumsal bakış; 3 ve 10 yıl	Markov modeli	QALY ve LYG
Guo ve ark., 2023, Çin	DBS- TT	H&Y Evre 3-5 Parkinson Hastaları; n=99	Ödeyici Kurum; 15 yıl	Markov Model	QALY ve Net Fayda

***TT:** Tıbbi tedavi; **DBS:** Derin beyin stimülasyonu; **SDAA:** Sürekli deri altı apomorfine; **LKBJ:** Levodopa/karbidopa bağırsak jeli; **GPI DBS:** İç globus pallidumda derin beyin stimülasyonu; **STN DBS:** Subtalamik çekirdekte derin beyin stimülasyonu; **H&Y:** Hoehn ve Yahr'ın geliştirdiği evreleme ölçeği; **QALY:** Kaliteye ayarlı yaşam yılları; **PDQ-39:** 39 maddelik Parkinson hastalığı anketi; **UPDRS:** Birleşik parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği; **LY:** Yaşam yılları ölçeği; **LYG:** Kazanılan yaşam yılı.

lanmasında genellikle EuroQol-5D anketi (n=8) kullanılmıştır. Ayrıca PDQ-39 (13), Qol (21) ve HRQol (48) anketleri de uygulanmıştır. Tablo III'de belirtilen makalelerin 9'u DBS tedavisinin TT'e kıyasla QALY değerini daha yüksek bulmuştur. Sadece bir çalışmada DBS TT'e kıyasla daha düşük bulunmuştur (7).

Stroupe ve arkadaşlarının çalışmasında Globus pallidum (GPI) bölgesinin içine yapılan derin beyin stimülasyonu tedavisinin, subtalamik çekirdekte (STN) uygulanan derin beyin stimülasyonu müdahalesine kıyasla 0.062'lik daha yüksek QALY değerine sahiptir (48). Zhu ve ark., DBS tedavi yönteminin birinci yılda yaşam kalitesi üzerinde yaptığı etkinin ikinci yıldaki etki-den daha büyük olduğunu belirtmektedir (55). SDAA'yı diğer müdahalelerle karşılaştıran çalışmada ise hem Birleşik Krallık

hem de Almanya'da en yüksek QALY değerine sahip tedavinin LKBJ olduğu, bu tedavi yöntemini SDAA, DBS ve TT'nin takip ettiği bildirilmiştir (Tablo III) (52).

Tablo IV'de seçilen çalışmalara ait maliyet analizleriyle ilgili bilgiler yer almaktadır. Çalışmaların doğrudan ve dolaylı maliyet kalemleri, maliyet hesaplaması yapılırken seçilen maliyet yılı ve kullanılan para birimi, gelecekteki maliyet ve faydaların bugünkü değerini belirlemeye yardımcı olan indirgeme oranı (41), sonuçların farklı durumlarda alternatif seçeneklere ne kadar duyarlı olduğunu göstermede kullanılan duyarlılık analizleri (40) ve çalışmalarda bir müdahalenin başka bir müdahaleye kıyasla ilave maliyetlerin ve ilave faydalarının oranı olarak ifade edilen İMEO değerleri (56) bulunmaktadır. Hastalıkların maliyet

Tablo III: Seçilen Çalışmaların Klinik Etkililik Bilgileri

İlk Yazar; Yayın Yılı; Ülke	Karşılaştırılan müdahaleler	Etkililik Ölçümünde Veri Kaynağı	Qaly Ölçüm Anketi	Etkililik Sonuçları
Dams ve ark., 2013, Almanya	DBS- TT	RKÇ ve MA	EQ-5D	DBS: 10,58 QALY TT: 11,62 QALY
Stroupe ve ark., 2014, ABD	GPİ DBS –STN DBS	RKÇ	HRQol	DBS - GPİ: 1,215 QALY DBS-STN: 1,153 QALY
Eggington ve ark., 2014, Birleşik Krallık	DBS- TT	RKÇ	PDQ-39	DBS: 2,21 QALY TT: 1,21 QALY
Zhu ve ark., 2014, Çin	DBS- TT	PKÇ	EQ-5D	1. yılda: 0,203 QALY 2. yılda: 0,158 QALY
Walter ve ark., 2015, Birleşik Krallık ve Almanya	SDAA-LKBJ; SDAA-DBS; SDAA- TT	RKÇ	EQ-5D	Birleşik Krallık- Almanya: SDAA: 2,85 - 2,92 QALY LKBJ: 3,06 – 3,18 QALY DBS: 2,75 – 2,85 QALY TT: 2,62 – 2,73 QALY
Dams ve ark., 2016, Almanya	DBS- TT	RKÇ	EQ-5D	TT: 12,25 QALY DBS: 13,85 QALY
Kawamoto ve ark., 2016, Japonya	DBS- TT	RKÇ	EQ-5D	DBS: 6,7 QALY TT: 3,5 QALY
McIntosh ve ark., 2016, Birleşik Krallık	DBS- TT	RKÇ	EQ-5D	DBS: 0,49 QALY TT: 0,48 QALY
Fundament ve ark., 2016, Birleşik Krallık	DBS- TT	-	EQ-5D	DBS: 6,69 QALY TT: 5,35 QALY
Pietzsch ve ark., 2016, ABD	DBS + TT - TT	RKÇ	EQ-5D	DBS + TT: 3,19 QALY TT: 1,50 QALY
Fann ve ark., 2020, Tayvan	STN DBS - TT	RKÇ	-	3 ve 10 Yıllık Zaman Ufku; TT: 1,220 – 2,881 QALY STN-DBS: 1,739 – 4,189 QALY
Guo ve ark., 2023, Çin	DBS- TT	RKÇ ve PKÇ	Qol	DBS: 1,8962 QALY TT: 0,3885 QALY

* **TT:** Tıbbi Tedavi; **DBS:** Derin Beyin Stimulasyonu; **SDAA:** Sürekli deri altı apomorfine; **LKBJ:** Levodopa/karbidopa bağırsak jeli; **GPİ DBS:** İç globus pallidumda derin beyin stimülasyonu; **STN DBS:** Subtalamik çekirdekte derin beyin stimülasyonu; **RKÇ:** Randomize kontrollü çalışma; **MAÇ:** Meta analizi çalışması; **PKÇ:** Prospektif kohort çalışması; **EQ-5D:** EuroQol-5D; **PDQ-39:** 39 maddelik Parkinson hastalığı anketi; **HRQol:** Health-related quality of life- Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi; **QALY:** Kaliteye ayarlı yaşam yılları.

değerlendirmesi yapılırken doğrudan, dolaylı ve maddi olmayan maliyet giderleri dikkate alınmaktadır. Doğrudan maliyetler (ilaç giderleri, ayaktan veya yatarak tedavi giderleri, ulaşım ve konaklama giderleri, sağlık profesyonelleri tarafından sunulan hizmet giderleri ve evde bakım maliyetleri vb.) harcama yapılarak ortaya çıkan, dolaylı maliyetler (işgücü kaybı, üretkenlikte azalma, verimlilikte azalma vb.) kaynak kaybına sebep olan giderler olarak tanımlanmaktadır. Ölçülemeyen (maddi olmayan) maliyet giderleri ise ağrı, kaygı ve acının sebep olduğu yaşam kalitesindeki düşüşler ile ilgilidir (19,34).

Tablo IV'de seçilen çalışmalardaki maliyet giderlerine bakıldığında ameliyat öncesi, ameliyat esnasında, ameliyat sonrası ve her aşamada ortaya çıkabilecek giderler şeklinde sınıflan-

dırılmıştır. Ameliyat öncesi giderler; poliklinik ziyaretleri, ilaç, teşhise ilişkin giderler ve sağlık personelinin sunduğu sağlık bakım hizmeti giderleridir. Ameliyat giderleri; implante edilebilir puls üretici, elektrotlar, uzatma kabloları, planlama istasyonu gibi ekipman giderleri, konsültasyon ve yatan hasta günlük bakım maliyetidir. Ameliyat sonrası giderler ise ilaç giderleri, komplikasyon sonucu ortaya çıkabilecek giderler (ek cerrahi müdahale, düşmeye bağlı yaralanmalar), pil değişimi ve ameliyat sonrası takip prosedürü giderleri (tetkik, ayaktan poliklinik ziyareti ve sağlık personelinin sunduğu sağlık bakım hizmeti giderleri) şeklinde sıralanabilir. Her aşamada ortaya çıkabilecek maliyetler; ulaşım maliyeti, hastalık dolayısıyla ev içinde yapılan değişikliklerin maliyetleri, sosyal ve toplumsal bakım

Tablo IV: Seçilen Çalışmaların Maliyet ve Maliyet Etkillilik Analizi Bilgileri

İlk Yazar; Yayın Yılı; Ülke	Karşılaştırılan müdahaleler	Doğrudan Maliyetler	Dolaylı maliyetler	Para Birimi, Maliyet Yılı	İndirgeme Oranı (%)	Duyarlılık analizi	Maliyet Sonuçları	İlave maliyet etkinlik oranı (İMEO)
Dams ve ark., 2013, Almanya	DBS- TT	Ameliyat, ilaç, komplikasyon maliyetleri ve cihaz ayarlamaları için spesifik maliyetler, pil değişimi maliyetleri	-	Euro, 2010	3	Tek ve iki yönlü	DBS:133.174 £ TT: 126.180 £	DBS: 6700 £/ QALY
Stroupe ve ark., 2014, ABD	GPI-DBS; STN-DBS	Tahmini seyahat maliyeti, DBS ameliyat maliyeti, takip proseduru maliyetleri (enfeksiyon, pilin değişimi vb.), hastane kalışları, ayakta tedavi ziyaretleri, ayakta tedavide alınan ilaçların maliyeti, tıbbi ekipman maliyeti (tekerlekli sandalye vb.), bakıcı maliyeti	Hasta ve bakıcının zaman zaman maliyeti	Dolar, 2010	3	Belirtilmemiştir.	Ödeyici Kurum Perspektifinden toplam maliyetler: GPI- DBS: 138.044 \$ STN- DBS: 131.822 \$ Toplumsal Perspektiften toplam maliyetler: GPI-DBS: 171.061 \$ STN-DBS: 167.706 \$	GPI- DBS: Ödeyici Kurum P: 100.355 \$/QALY Toplum P: 54.129 \$/ QALY
Eggington ve ark., 2014, Birleşik Krallık	DBS- TT	ilaç tedavisi, DBS ameliyatı maliyeti, komplikasyon maliyeti, hemşire ev ziyaretleri maliyeti, takip proseduru çerçevesince poliklinik ziyaretleri, cihaz (pil) değiştirme ve bundan kaynaklı komplikasyon maliyeti	-	Sterlin, 2011	3,5	Tek yönlü	DBS+TT:68.970 Sterlin TT: 48.243 Sterlin	DBS: 20.678 £/QALY
Zhu ve ark., 2014, Çin	DBS- TT	DBS ameliyatı, ilaçlar, ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirme, görüntüleme, hastanede kalış, konsültasyonlar,	-	Dolar, 2009	3	Belirtilmemiştir.	1.yılda toplam maliyet: 379.310 \$ 2.yılda toplam maliyet: 19.364 \$	DBS: 1.Yılda: 123.110 \$/ QALY 2.Yılda: 62.846 \$/QALY
Walter ve ark., 2015, Birleşik Krallık ve Almanya	SDAA-LKBJ; SDAA-DBS; SDAA- TT	ilaç tedavisi, DBS ameliyatı, komplikasyonlar, doktor ziyaretleri, ev ziyaretleri, görüntüleme tetkikleri, ameliyat sonrası değerlendirme	-	Euro, 2015	BK: 3.5 Almanya: 3	Deterministik	Birleşik Krallık: SDAA- TT: 6440,45 £ / LKBJ: 130.011 £ DBS: 87.730 £ TT: 76.793 £ Almanya: SDAA- TT: 74.696 £ / LKBJ: 175.004 £ DBS: 105.737 £ TT: 90.012 £	BK: SDAA- TT: 6440,45 £ / QALY LKBJ-SDAA: 244.685 £/QALY Almanya: SDAA- TT: 74.696 £ / QALY LKBJ-SDAA: 272.915 £/QALY
Dams ve ark., 2016, Almanya	DBS + TT- TT	Ameliyat ve pil değişimi maliyetleri, ilaç maliyeti, komplikasyon maliyeti, hastanede kalış maliyeti,	-	Euro, 2013	3	Tek yönlü	DBS + TT : 151.800 £ TT: 115.400 £	DBS+TT: 22.700 £/ QALY

Tablo IV: Devam

İlk Yazar; Yayın Yılı; Ülke	Karşılaştırılan müdahaleler	Doğrudan Maliyetler	Dolaylı maliyetler	Para Birimi, Maliyet Yılı	İndirgeme Oranı (%)	Duyarlılık analizi	Maliyet Sonuçları	İlave maliyet etkinlik oranı (IMEO)
Kawamoto ve ark., 2016, Japonya	DBS- TT	DBS cihazının maliyeti, implantasyon maliyeti, pil değiştirme ve cihaz ayarlaması için aylık takip maliyetleri, komplikasyonları tedavi etmek için ek cerrahi maliyeti, tıbbi tedavi maliyetleri	-	Japon Yeni ve Dolar, 2014	Belirtilmemiştir.	Tek yönlü ve olasılıklı	Toplam maliyet belirtilmemiştir.	3.1 milyon yen (25.600\$/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 ve ark., 2016, Birleşik Krallık	DBS- TT	Ameliyat öncesi ve ameliyat malzemeleri DBS implantları, sonraki ameliyat sonrası cerrahi prosedürler, hastanede kalış süresi, yıllık takip ziyaretleri, komplikasyon maliyetleri, komplikasyon sonrası hastaneye yatışlar, ilaçlar, sosyal ve toplumsal bakım, bakım evi maliyeti	-	Euro, 2010	3,5	Tek ve iki yönlü	DBS: 19.069 £ TT: 9.813 £	DBS: 468.528 £ / QALY (Bir Yılda)
Fundament ve ark., 2016, Birleşik Krallık	DBS+ TT- TT	Ameliyat öncesi hastaneye yatış, cihaz edinimi ve implantasyonu, ilaç, komplikasyon tedavisi, genel takip, tedavinin kesilmesi ve cihaz değişimi maliyeti	-	Euro, 2012	3,5	Tek yönlü ve olasılıklı	DBS+TT: 73.077 £ TT: 46.278 £	DBS+ TT: 19.887 £/ QALY
Pietzsch ve ark., 2016, ABD	TT+ DBS- TT	DBS sistem implantasyonu maliyetleri, Nörostimülatör değişim maliyetleri, komplikasyon tedavi maliyetleri, PH'ye bağlı düşme için tedavi maliyetleri, ilaç maliyetleri	-	Dolar, 2014	3	Deterministik	DBS: 130.510 \$ TT: 91.026 \$	DBS+ TT: 23.404 \$/ QALY
Fann ve ark., 2020, Tayvan	DBS STN- TT	ilaç tedavisi maliyeti, Ayaktan hasta ziyareti, Ameliyat maliyeti, Yoğun bakım ve görüntüleme maliyeti, PII değişim maliyeti, Evde bakım maliyeti,	Verimlilik kaybı maliyeti	Dolar	3	Deterministik ve olasılıklı	Kısa dönem (3 yıl) TT: 19.135 STN DBS: 64.031 Uzun Dönem (10 yıl) TT: 36.977 STN DBS: 90.299	Kısa Dönem (3 Yıl) STN DBS: 147.065 \$/ QALY Uzun Dönem (10 yıl) STN DBS: 36.883 \$/ QALY
Guo ve ark., 2023, Çin	DBS- TT	ilaç tedavisi maliyeti, DBS cihazı toplam maliyeti, Ameliyat ve pil değiştirme maliyeti, komplikasyon maliyeti, ameliyat sonrası meydana gelebilen düşme maliyeti	-	Yen ve Dolar, 2021	3	Tek Yönlü	DBS: 56.515,24 \$ (370.768,21 Yen) TT: 7439,74 \$ (48.808,42 Yen)	DBS: 32.549,92 \$/ QALY (213.543,3 Yen)

*TT: Tıbbi tedavi; DBS: Derin beyin stimülasyonu; SDAA: Sürekli deri altı apomorfin; LKBJ: Levodopa/karbidopa bağırsak jeli; GPI DBS: İç globus pallidumda derin beyin stimülasyonu; STN DBS: Subtalamik çekirdekte derin beyin stimülasyonu; QALY: Kaliteye ayarlı yaşam yılları.

ile bakımevi maliyetleridir. Dolaylı maliyetleri analize dahil eden 2 çalışma bulunmaktadır (14,48): Stroupe ve ark. hasta ve bakımının zaman maliyetini, Fann ve ark. ise verimlilik kaybı maliyetini dahil etmiştir.

Maliyetlerin tespit edildiği yıl, 2009 - 2021 yılları arasında değişmektedir (Tablo IV). En fazla kullanılan para birimi Dolar (n=6) ardından ise Euro (n=5) gelmektedir. Bir çalışmada Sterlin para birimi (13), 2 çalışmada ise Dolar ve Japon Yeni para birimi kullanılmıştır (21,25). Çalışmalarda hesaplanan indirgeme oranı %3 (n=8) ve %3.5 (n=4)'dur. Bir çalışmada indirgeme oranı belirtilmemiştir (25). Çalışmalarda maliyetleri ve sağlık durumunu etkileyen varsayımları sınırlanarak genellikle tek yönlü ve iki yönlü duyarlılık analizleri kullanılmıştır. Bunun yanı sıra deterministik duyarlılık analizi (14,36) ve olasılıklı duyarlılık analizleri de dahil edilmiştir (14,25,52).

İncelenen 10 makalede DBS tedavisi TT'ye kıyasla daha maliyetli bulunmuştur. Bir çalışmada DBS'nin TT'den pahalı, LKBJ ve SDAA tedavilerinden uygun maliyetli olduğu belirtilmektedir (52). Ayrıca GPİ-DBS'nin STN-DBS'ye göre daha pahalı olduğu bildirilmiştir (Tablo IV) (48).

DBS ve TT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda QALY başına ilave maliyet etkililik oranları şu şekildedir: Dams ve ark.: 6.700 £ (7), Eggington ve ark.: 20.678 £ (13), Guo ve ark.: 32.549,92 \$ (21) ve McIntosh ve ark.: 468.528 £ (29)'dur. Zhu ve ark.'nın (2014) çalışmasında DBS'nin İMEO değerinin 1 yılda: 123.110 \$/QALY; 2 yılda: 62.846 \$/QALY olduğu tespit edilmiştir. Yazarlar, tedavinin ilk yıl ameliyat maliyetinin yüksek olması nedeniyle sonraki yıllarda daha maliyet etkin olabileceğini öne sürmektedir (55). Japon sağlık sisteminde yürütülmüş olan çalışmada ise TT'ye kıyasla DBS'nin evrelere göre ilave maliyet etkililik oranı belirlenmiştir. Buna göre DBS için İMEO'nun 25.600 \$/QALY, Erken DBS'nin 70.200 \$/QALY, Orta Düzey DBS'nin 25.600 \$/QALY ve Geç DBS'nin 27.200 \$/QALY'e sahip olduğu bildirilmiştir. Bulgular sonucunda Japon sağlık bakım sistemine göre DBS tedavisinin maliyet etkin olduğu ve PH'nin erken veya geç aşaması yerine ara aşamalarda gerçekleştirilmesinin daha uygun maliyetli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (25).

Tablo IV'de Fann ve ark. DBS'nin TT'ye kıyasla 10 yıllık zaman döngüsünün 3 yıllık zaman döngüsüne göre daha maliyet etkin olduğu ve İMEO değerinin uzun dönemde 36.883 \$/QALY değerine karşılık geldiği bildirmiştir (14). TT ile DBS+TT'nin maliyet etkinliğini belirlemek için yürütülen 3 çalışmada DBS+TT'nin İMEO değerleri şu şekildedir: Dams ve ark.; 22.700 £/QALY (6), Fundament ve ark.; 19.857 £/QALY (17) ve Pietzsch ve ark.; 23.404 \$/QALY (36)'dir.

DBS tedavisinin CDT yöntemleriyle karşılaştırıldığı çalışmada SDAA, DBS'ye göre daha maliyet etkin bulunmuştur ve bu yüzden DBS için İMEO belirtilmemiştir. SDAA'nın İMEO değeri Birleşik Krallık'ta 6440,45 £'dur ve TT'ye göre uygun maliyetlidir. Almanya'da ise 74.696 £ İMEO'dur. LKBJ tedavisinin SDA-A'ya karşı İMEO değeri; İngiltere'de 244.685 £, Almanya'da 272.915 £'dur. Walter ve arkadaşlarına göre, SDAA uygun maliyetli bir tedavidir ve ilerlemiş Parkinson hastaları için LKBJ veya DBS'ye alternatif bir tedavi olarak görülebilir (52). GPİ ve STN olmak üzere iki farklı bölgede DBS prosedürünün maliyet etkinliğini kıyaslayan Stropue ve ark. ödeyici bakış açısından

GPİ-DBS'nin İMEO'sunu 100.355 \$/QALY, toplumsal bakış açısından 54.129 \$/QALY olarak hesaplamışlardır. İki tedavi prosedürünün maliyet ve QALY değerleri arasında az fark olmasından dolayıyla DBS tedavisinde uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (Tablo IV) (48).

■ TARTIŞMA

Medline, Pubmed ve Scopus veri tabanlarından 2010 yılı ve sonrasında İngilizce dilinde yayınlanmış açık erişimi olan 993 tam metin araştırma makalesi incelenmiştir. Tekrar makaleleri ve dahil etme kriterlerini karşılamayan çalışmaların elenmesi sonucu 12 makaleye erişilmiştir.

İncelenen makalelerin maliyet etkililik sonuçları genellenebilirlik açısından farklılık gösterebilmektedir. Bunun nedeni PH müdahalelerinin maliyet etkinliğinin belirlemek için ülkelerdeki sağlık otoritelerinin farklı yaklaşımları olmasıdır. Seçilen makalelerden Birleşik Krallık'ta araştırma yapan dört çalışmanın Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) (33) tarafından belirlenen eşik değeri dikkate alarak değerlendirmede bulunduğu görülmektedir. Ayrıca Japonya'da bir müdahalenin maliyet etkinliğini değerlendirmek için ulusal bir eşik değerin olmaması Kawamoto ve arkadaşlarının (2016), NICE'in eşik değerini esas almaya yönlendirmiştir. NICE'a göre müdahalelerin İMEO'su kazanılan QALY başına 20.000 £ ile 30.000 £ arasında ise değerlendirilebilir ve bunun dışındaki durumlarda müdahaleler onaylanmamaktadır (8). Amerikan literatürü ise eşik değeri 50.000 \$/QALY değerinin altında olması durumunda geçerli kabul etmektedir (53). Dünya Sağlık Örgütü, İMEO'yu kişi başına düşen gayri safi yurtiçi hasılanın 1 ile 3 katı arasında bir değere karşılık geliyorsa maliyet etkili olduğunu belirtmektedir (54). Bu durum uygun maliyet etkililik eşliğinin belirlenmesinde tek bir kriterin olmadığını, değerlendirme yaparken her bir makalenin kendi içerisinde değerlendirilmesi gerektiğini ve sağlıklı karşılaştırma yapmanın güç olduğunu göstermektedir.

Araştırmaya dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğunda DBS'nin TT'ye göre PH'nin motor semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini, motor dalgalanmayı azalttığını ve yaşam kalitesini yükselttiğine dair güçlü bulgular sunmaktadır (6,7,13,17,21,25,55) Literatürdeki sonuçlarda bu bulguları desteklemektedir (30,32,49,50). Nitekim Meissner ve ark.'nın Almanya'da yürüttüğü çalışmada ise, DBS'nin ilaç maliyetlerinde önemli ölçüde azalma ve doğrudan maliyetleri düşürerek tasarruf sağladığı ve UPDRS skoruna göre bir yılda 979 £'luk İMEO elde ettiği belirtilmiştir (30). Diğer bir çalışma, Birleşik Krallık'ta modelleme çalışması yapılmadan beş yıllık zaman ufkuna dayalı olarak, UPDRS skorlarındaki yüzde değişimle QALY değerlerinin hesaplandığı çalışmada, DBS'nin İMEO değeri 19.500 £/QALY olarak bildirilmiştir (32). Tomaszewski ve Holloway tarafından ABD'de ömür boyu zaman döngüsünü esas alarak yürütülen daha eski bir modelleme çalışmasında DBS kazanılan QALY başına 49.164 \$ İMEO'ya sahip olduğu bulunmuştur (49). Bir diğer çalışmada ise Valldeoriola ve diğerlerinin 1 yıllık zaman ufkuyla İspanyol sağlık hizmeti içerisinde yaptığı analizdir. Bu analizde DBS'nin kazanılan QALY başına yaklaşık 34.400 £ İMEO sağladığı sonucuna varmıştır (50). Analiz edilen çalışmalarda DBS tedavisinin ilk yılında, özellikle

DBS cihazının maliyeti nedeniyle toplam tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve dolayısıyla DBS tedavisinin ilk yıl uygun maliyet aralığında değilken ikinci yılda bu maliyet kalemlerinin olmaması, ilaç alımının azalması gibi nedenlerle toplam tedavi masraflarının azaldığı ve böylece tasarruf sağlayarak daha maliyet etkin hale geldiği tespit edilmiştir (7,14,29,55). Ayrıca duyarlılık analizleri daha uzun seçilen bir zaman döngüsünün, DBS'nin maliyet etkililik profilini daha da olumlu hale getireceğini göstermektedir (13,44). Nitekim DBS maliyet etkililik çalışmalarının en az 5 yıllık zaman ufku sahipsiz olmasının analizlerin doğruluğu açısından gereklilik olduğu ileri sürülmektedir (29,55). Bu bulgu, literatürde ileri evre PH'de DBS'nin ilk yıldan sonra daha uygun maliyetli olduğu model analizini destekleyen çalışmalarla tutarlılık göstermektedir (30,49).

CDT'lere ilişkin bulgulara bakıldığında, LKBJ ve DBS, TT'ye kıyasla daha etkilidir, ancak aynı zamanda daha yüksek maliyetlidir. LKBJ, DBS'den daha az maliyetli; SDAA'dan ise daha fazla maliyetlidir. Bu bakımdan SDAA, DBS ve LKBJ yerine kullanılabilecek bir alternatif olarak sunulmaktadır (52). Tek bir çalışmadan çıkarılan bu sonuç genellenebilirlik açısından zayıf bir bulgudur. Bu bakımdan üç CDT'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerine ilişkin randomize ve prospektif çalışmaların daha fazla yapılması gerekmektedir. Nitekim yaşam kalitesinde meydana gelebilecek en küçük bir gelişme önemlidir ve maliyet etkililik açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Afentou ve arkadaşları (2019)'nin gerçekleştirdiği sistematik derleme çalışmasında tüm PH evrelerinde her türlü müdahalenin maliyet etkinliği analiz edilmiştir. Afentou ve ark.'nın bulgularına göre özellikle SDAA ve DBS gibi diğer cihaz destekli yöntemlerin PH'de maliyet etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (1).

İncelenen çalışmalardaki duyarlılık analizleri, pil değiştirme süresinin DBS'nin maliyet etkinliği üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle dokuz yıla varan ömre sahip olduğu belirtilen şarj edilebilir DBS cihazlarının kullanımını oldukça önemlidir (36). Şarj edilebilir DBS cihazları sayesinde pil ömrünün uzaması nörostimülatör değiştirme maliyetini azaltarak DBS'nin sağlık ekonomisi açısından daha uygun tedavi yöntemi olmasını sağlayacaktır. Bu bakımdan şarj edilebilir DBS cihazlarıyla yürütülen maliyet etkililik çalışmalarının yapılmasına ve böylece daha bilimsel kanıtların elde edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen makalelerde gözlemlenen bir diğer önemli durum raporlama kalitesini etkileyen bazı eksik bilgilerdir. Çalışmalarda özellikle birim maliyetler, seçilen maliyet kalemleri ve bu kalemlerin kaynakları, maliyet hesaplamasında seçilen yöntemler gibi maliyetlendirme hakkında bilgiler eksik veya hiç belirtilmemiştir. Ayrıca bulguların farklı grupları (hasta, toplum, klinisyen veya ödeyici kurum gibi paydaşlar) nasıl etkilediği, bu grupların araştırmanın tasarımına nasıl dahil edildiği, sağlık eşitsizliği ve etik ile ilgili yorumlamalarda yetersizdir. İstatistiksel olarak veriyi dönüştürme ve analiz etmede kullanılan yöntemler ve sağlık ekonomisi analiz planlaması geliştirme konularında da bilgilendirme eksikliği bulunmaktadır. CHEERS 2022 Türkiye Uyarlamasına (42) göre incelenen makalelerin raporlama kalitesinin ortama puanı 19,83 olarak belirlenmiştir. Raporlama kalitesinin geliştirilmesi, makalelerden daha fazla bilgiye erişim sağlanması açısından gereklidir. Bu bakımdan

daha fazla yazarın makalelerini CHEERS'in raporlama kriterlerini dikkate alarak yazması tavsiye edilmektedir.

Çalışmaların maliyet analizi kısımlarında sadece doğrudan maliyetlerin hesaplandığı, dolaylı maliyetlerin göz ardı edildiği gözlemlenmiştir. Bu bakımdan gelecekteki çalışmalarda dolaylı maliyetlerin de analiz edilmesi önerilmektedir. Ayrıca çalışmalarda tedavi yöntemlerinin motor semptomlar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği, motor olmayan semptomlara yönelik bir değerlendirme yapılmadığı görülmüştür. Fakat depresyon, uyku durum bozukluğu gibi motor olmayan semptomların da yaşam kalitesinde eşit hatta daha da önemli bir katkısı olabilmektedir (1,43-45). Bundan dolayı gelecekteki analizlerde motor dışı semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin de dikkate alınması tavsiye edilmektedir.

İncelenen çalışmaların çoğunluğunun ilaç şirketleri tarafından finanse edildiği belirlenmiştir. İlaç endüstrisi tarafından finanse edilen çalışmaların yorumlanmasında yanlılık olabileceği gerekçesiyle dikkatli olunması gerekmektedir. Nitekim bu tür çalışmaların uygun maliyet etkililik oranını yayınlamaya daha yatkın olabileceği belirtilmiştir (4). Bu bulgu yakın tarihte yayınlanan bir sistematik derleme sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir. Marsili ve arkadaşları cihazların, implantasyonun ve yönetiminin maliyeti nedeniyle cihaz destekli tedaviyle ilgili birçok araştırmanın ilaç şirketleri tarafından finanse edildiğini ve bu nedenle çalışmalarda rapor edilen sonuçların daha fazla olumlu bulgu elde etme ihtimalinin olduğunu bildirmiştir (27). Sağlık hizmeti sunucuları ve politik karar vericiler için tedavi stratejisini belirlerken doğru kıyaslama yapabilmek için maliyet etkililik analizleri önemli bir ön koşuldur. Bu bakımdan yapılan çalışmaların ilaç ve cihaz satışı sağlayan şirketlerden bağımsız olarak, devlet kurumları tarafından desteklenerek bağımsız ve tarafsız bir şekilde yürütülüp yayınlanması gerekmektedir.

Sınırlılıklar

Derleme çalışmamızda bir takım sınırlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan ilki, PH tedavi yöntemlerinden DBS tedavisinin, TT ve CDT yöntemleri ile kıyaslanmasıdır. Müdahaleler arasındaki metodolojik farklılıklar, hangi müdahalenin en uygun maliyetli olduğunu belirlemede olumsuz etkiye sahip olabileceğinden çalışmaya tüm müdahale türlerinin kapsamlı incelemesi dahil edilmemiştir. İkinci sınırlılık, inceleme kapsamına sadece maliyet etkililik çalışmalarının dahil edilmesidir.

■ SONUÇ

Parkinson hastalığında DBS yöntemi bugün birçok ülkede kullanılmakta ve birçok çalışmada maliyet etkili olarak belirtilmektedir. Nitekim yürüttüğümüz sistematik derleme çalışması neticesinde edinilen bulgularda, DBS'nin uzun vadede hem ödeyici kurum hem de hasta için en maliyet etkili yöntem olduğu belirlenmiştir. Gelecekte endüstri sponsorluğundan bağımsız ve devlet kurumları tarafından desteklenen randomize ve prospektif çalışmaların yapılmasıyla elde edilen kanıtların sadece sağlık politikası karar vericileri için değil aynı zamanda bu alanda çalışan araştırmacılar, doktorlar, sağlık yöneticileri ve hastalar için de oldukça önemli bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada PH tedavi yöntemlerinde maliyet etkililik çalışmalarının azlığına vurgu yapılarak bu alanda daha

fazla çalışma yapılması gerektiğine dikkat çekilmek istenmektedir.

Araştırma Desteği: Bu çalışma sırasında herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Veri Güvenliği ve Verilerin Sorgulanması: Çalışmada analiz edilen veriler, uluslararası geçerliliği olan elektronik veri tabanlarından elde edilmiştir. Verilerin sorgulanması, sistematik derleme çalışmalarında sıklıkla kullanılan PICOS kriterlerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Veri güvenliği açısından herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması: Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması oluşturabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu vb. bulunmamaktadır.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: VY, EG

Veri toplama: EG

Veri analizi ve yorumlama: EG

Makale taslağının hazırlanması: EG

Makalenin kritik revizyonu: EG, VY

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): EG

Tüm yazarlar (VY, EG) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

- Afentou N, Jarl J, Gerdtham UG, Saha S: Economic evaluation of interventions in parkinson's disease: A systematic literature review. *Mov Disord Clin Pract* 6(4):282-290, 2019. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12755>
- Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali C: Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deney Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi* 7(13):1-23, 2007
- Arnold RJG: *Pharmacoeconomics From Theory to Practice*. Boca Raton: CRC Press, 2010:1-243
- Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ: Bias in published cost effectiveness studies: Systematic review. *Br Med J* 332(7543):699-703, 2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.38737.607558.80>
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of parkinson's disease. *Lancet Neurol* 8(1):67-81, 2009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)
- Dams J, Balzer-Geldsetzer M, Siebert U, Deuschl G, Schuepbach WMM, Krack P, Timmermann L, Schnitzler A, Reese JP, Dodel R: Cost-effectiveness of neurostimulation in parkinson's disease with early motor complications. *Mov Disord* 31(8):1183-1191, 2016. <https://doi.org/10.1002/mds.26740>
- Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, Dodel R, Reese JP: Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with parkinson's disease. *Mov Disord* 28(6):763-771, 2013. <https://doi.org/10.1002/mds.25407>
- Devlin N, Parkin D: Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 13:437-452, 2004. <https://doi.org/10.1002/hec.864>
- Dickson DW: *Neuropathology of parkinson disease. Parkinsonism and related disorders* 46:S30-S33, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.033>
- Dorsey ER, Bloem BR: The parkinson pandemic-a call to action. *JAMA Neurol* 75(1):9-10, 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW: *Methods for the Economic of Health Care Programmes*, Dördüncü baskı. United Kingdom: Oxford University Press, 2015:1-445
- Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA: Prevalence of parkinson's disease in Baskale, Turkey: A population based study. *Neurol Sci* 36(3):411-413, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1988-x>
- Eggington S, Valdeoriola F, Chaudhuri KR, Ashkan K, Annoni E, Deuschl G: The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced parkinson's disease. *J Neurol* 261(1):106-116, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7148-z>
- Fann JCY, Chang KC, Yen AMF, Chen SLS, Chiu SYH, Chen HH, Liou HH: Cost-effectiveness analysis of deep brain stimulation for parkinson disease in Taiwan. *World Neurosurg* 138:e459-e468, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.150>
- Findley L, Aujla M, Bain PG, Baker M, Beech C, Bowman C, Holmes J, Kingdom WK, Macmahon DG, Peto V, Playfer J: Direct economic impact of parkinson's disease: A research survey in the United Kingdom. *Mov Disord* 18(10):1139-1145, 2003. <https://doi.org/10.1002/mds.10507>
- Fox-Rushby J, Cairns J: *Economic Evaluation*, UK: McGraw-Hill Education, 2005:1-253
- Fundament T, Eldridge PR, Green AL, Whone AL, Taylor RS, Williams AC, Schuepbach WMM: Deep brain stimulation for parkinson's disease with early motor complications: A UK cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 11(7):1-19, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159340>
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L: Movement disorder society task force report on the hoehn and yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord* 19(9):1020-1028, 2004. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>
- Gold R, Toumi M, Meesen B, Fogarty E: The payer's perspective: What is the burden of ms and how should the patient's perspective be integrated in health technology assessment conducted for taking decisions on access to care and treatment? *Mult Scler J* 22(2S):60-70, 2016. <https://doi.org/10.1177/1352458516650743>
- Goodman CS: *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. USA: The Lewin Group, 2004:1-157

21. Guo X, Feng C, Pu J, Jiang H, Zhu Z, Zheng Z, Zhang J, Chen G, Zhu J, Wu H: Deep brain stimulation for advanced parkinson disease in developing countries: A cost-effectiveness study from China. *Neurosurgery* 92(4):812-819, 2023. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002274>
22. Hinson VK: Parkinson's disease and motor fluctuations. *Curr Treat Options Neurol* 12(3):186-199, 2010. <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0067-8>
23. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442, 1967. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
24. Johannesson M: Theory and Methods of Economic Evaluation of Health Care, Cilt 4. USA: Springer Science+Business Media, 1996:1-246. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6822-0>
25. Kawamoto Y, Mouri M, Taira T, Iseki H, Masamune K: Cost-effectiveness analysis of deep brain stimulation in patients with parkinson's disease in Japan. *World Neurosurg* 89:628-635, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.062>
26. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. *N Engl J Med* 339(16):1105-1111, 1998. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603>
27. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C: Parkinson's disease advanced therapies-a systematic review: More unanswered questions than guidance. *Park Relat Disord* 83:132-139, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.042>
28. Martinez-Martin P, Macaulay D, Jalundhwala YJ, Mu F, Ohashi E, Marshall T, Sail K: The long-term direct and indirect economic burden among parkinson's disease caregivers in the United States. *Mov Disord* 34(2):236-245, 2019. <https://doi.org/10.1002/mds.27579>
29. McIntosh E, Gray A, Daniels J, Gill S, Ives N, Jenkinson C, Mitchell R, Pall H, Patel S, Quinn N, Rick C, Weatley K, Williams A: 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. *Mov Disord* 31(8):1173-1182, 2016. <https://doi.org/10.1002/mds.26423>
30. Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, Deuschl G, Kupsch A: Deep brain stimulation in late stage parkinson's disease: A retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 252(2):218-223, 2005. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0640-3>
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Grup: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 6(7):1-6, 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
32. National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. UK: Royal College of Physicians Institution, 2006
33. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Available at: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/process>. Accessed June 20, 2023.
34. Özgülbaş N: Sağlık Sektöründe Hizmet ve Hastalık Maliyet Analizi, birinci baskı, Ankara: Siyasal Kitapevi, 2014:1-239
35. Phillips CJ: Health Economics: An Introduction for Health Professionals, Birinci baskı, United Kingdom: Blackwell Publishing, 2005:1-151. <https://doi.org/10.1002/9780470755228>
36. Pietzsch JB, Garner AM, Marks WJ: Cost-effectiveness of deep brain stimulation for advanced parkinson's disease in the United States. *Neuromodulation* 19(7):689-697, 2016. <https://doi.org/10.1111/ner.12474>
37. Poewe W, Mählkecht P: The clinical progression of parkinson's disease. *Park Relat Disord* 15(4):S28-S32, 2009. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70831-4](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70831-4)
38. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL: The prevalence of parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 29(13):1583-1590, 2014. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>
39. Quock TP: A Markov Model Simulation of Neurodegenerative Parkinson's Disease and Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacotherapy and Deep Brain Stimulation Treatment (Thesis Doctor of Philosophy). Los Angeles: University of California, 2008:1-121
40. Robinson R: Economic evaluation and health care: Cost-effectiveness analysis. *Bmj* 307:793-795, 1995. <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6907.793>
41. Rushby JF, Cairns J: Economic Evaluation, dördüncü baskı. UK: Open University Press, 2005
42. Saygın Avşar T, Yiğit V, Yiğit A, Arı HO, Tecirli G, Dilmaç E, Husereau D: Konsolide sağlık ekonomisi değerlendirme raporlama standartları Türkçe: Sağlık hizmetlerinin ekonomik değerlendirmesinde raporlama standartlarının Türkiye uyarlaması. *Türkiye Klin Sağlık Bilim Derg* 8(3):497-504, 2023. <https://doi.org/10.5336/healthsci.2023-96248>
43. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P: Non-motor features of parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 18(7):435-450, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
44. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N: What contributes to quality of life in patients with parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:308-312, 2000. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.308>
45. Shearer J, Green C, Counsell CE, Zajicek JP: The impact of motor and non motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 259(3):462-468, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6202-y>
46. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, Weiner JW: The evolution of disability in parkinson disease. *Mov Disord* 23(6):790-796, 2008. <https://doi.org/10.1002/mds.21879>
47. Smilowska K, Van Wamelen DJ, Pietrzykowski T, Calvano A, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P, Odin P, Chaudri KR: Cost-effectiveness of device-aided therapies in parkinson's disease: A structured review. *J Parkinsons Dis* 11(2):475-489, 2021. <https://doi.org/10.3233/JPD-202348>
48. Stroupe KT, Weaver FM, Cao L, Ippolito D, Barton BR, Burnett-Zeigler IE, Holloway RG, Vickrey BG, Simuni T, Follett KA: Cost of deep brain stimulation for the treatment of parkinson's disease by surgical stimulation sites. *Mov Disord* 29(13):1666-1674, 2014. <https://doi.org/10.1002/mds.26029>

49. Tomaszewski KJ, Holloway RG: Deep brain stimulation in the treatment of parkinson's disease: A cost-effectiveness analysis. *Neurology* 57(4):663-671, 2001. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.4.663>
50. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Jose M: Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced parkinson's disease. *Mov Disord* 22(15):2183-2191, 2007. <https://doi.org/10.1002/mds.21652>
51. Van Boven JFM, Novak A, Driessen MT, Boersma C, Boomsma MM, Postma MJ: Economic evaluation of ropinirole prolonged release for treatment of parkinson's disease in the Netherlands. *Drugs and Aging* 31(3):193-201, 2014. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0150-4>
52. Walter E, Odin P: Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of parkinson's disease in the UK and Germany. *J Med Econ* 18(2):155-165, 2015. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.979937>
53. Weinstein MC: How much are Americans willing to pay for a quality-adjusted life year ? *Med Care* 46(4):343-345, 2008. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31816a7144>
54. World Health Organization. Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis, geneva. 2003. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42699/9241546018.pdf;jsessionid=5B5CFA-8E3708DB86E6F543216B3637B3?sequence=1>. Accessed June 25, 2023.
55. Zhu XL, Chan DTM, Lau CKY, Poon WS, Mok VCT, Chan AYY, Wong LKS, Yeung JHM, Leung MCM, Tang VYH, Wong RKM, Yeung C: Cost-effectiveness of subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of advanced parkinson disease in Hong Kong: A prospective study. *World Neurosurg* 82(6):987-993, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.08.051>
56. Zweifel P, Kifmann M, Breyer F: *Health Economics*, İkinci baskı. London: Springer, 2009:1-529. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68540-1_1