

Maliyet Değer Analizi Sonuçlarının Parametrik Olasılık Dağılımlarına Karşı Duyarlılığı: Bir Markov Zinciri Monte Carlo Simülasyonu Uygulaması

Songül ÇINAROĞLU*

ÖZ

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinin tüm aşamalarında belirsizlik ile karşılaşmakta olup, Bayesci (olasılıksal) süreçlerin modele dâhil edilmesi sayesinde model performansının optimizasyonu sağlanabilmektedir. Beta ve Gamma dağılımları parametrik olasılık dağılımları arasında sayılmakta ve maliyet etkililik (ME) analizinin bir türü olan maliyet değer (MD) analizlerinde model performansının incelenmesine imkân vermektedir. Bu çalışma ikincil veriler kullanılarak tasarlanmıştır. Beta ve Gamma dağılımlarının, diyabet hastalığında yaşam kontrol programından oluşan bir müdahale programından elde edilen MD analizi sonuçları üzerindeki etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Markov Zinciri Monte Carlo (MCMC) uygulanarak ulaşılan simülasyon sonuçları; Beta ve Gamma dağılımı kullanılarak elde edilen maliyet ve değerlerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini ($p < 0,001$), Gamma dağılımından elde edilen maliyet ve değerlerin daha yüksek ve müdahale sonrası maliyet değişkenine ait dağılımın normale daha yakın olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca Gamma dağılımı kullanılarak elde edilen ilave QALY başına maliyetin (IMDO=157,71), Beta dağılımına göre (IMDO= 2425,19) daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışma sonuçları, Gamma dağılımının model uyumunun Beta dağılımına göre daha iyi olduğuna işaret etmektedir. İlerleyen araştırmalarda parametre, model ve örneklem belirsizliğini esas alarak model uyumunu artırmaya yönelik Bayesci yaklaşımlardan yararlanılması tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maliyet değer analizi, parametrik olasılık dağılımları, Beta dağılımı, Gamma dağılımı, Markov Zinciri Monte Carlo simülasyonu, diyabet, sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi

Sensitivity of Cost Utility Analysis Results to Parametric Probabilistic Distributions: An Application on Markov Chain Monte Carlo Simulation

ABSTRACT

It is encountered with uncertainty in every stages of health technology assessment and it is possible to optimize model performance through incorporating Bayesian (probabilistic) processes into the model. Beta and Gamma distributions are one of the parametric probability distributions and allow to observe cost utility (CU) analysis model performance, which is a kind of cost effectiveness (CE) analysis. This study designed by using secondary data. The effect of Beta and Gamma distributions examined comparatively on CU analysis results produced from an intervention programme consists of a lifestyle control programme in diabetes disease. Simulation results produced by using Markov Chain Monte Carlo (MCMC) shows that; The difference between cost and utility values produced by using Beta and Gamma distributions are statistically significant ($p < 0.001$), costs and utilities produced from Gamma distribution are higher and the distribution of cost variable after intervention is more closer to the normal distribution. Additionally, incremental cost per QALY (ICUR=157.71) for Gamma distribution is lower than that for Beta distribution (ICUR=2425.19). Study results point out that Gamma distribution model fit is better than Beta distribution. It is advisable for future studies to use Bayesian approaches to examine parameter, model and sample uncertainties to increase model fit.

Key Words: Cost utility analysis, parametric probabilistic distributions, Beta distribution, Gamma distribution, Markov Chain Monte Carlo simulation, diabetes, health technology assessment

* Arş. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi, Bölümü cinaroglu@hacettepe.edu.tr

I. GİRİŞ

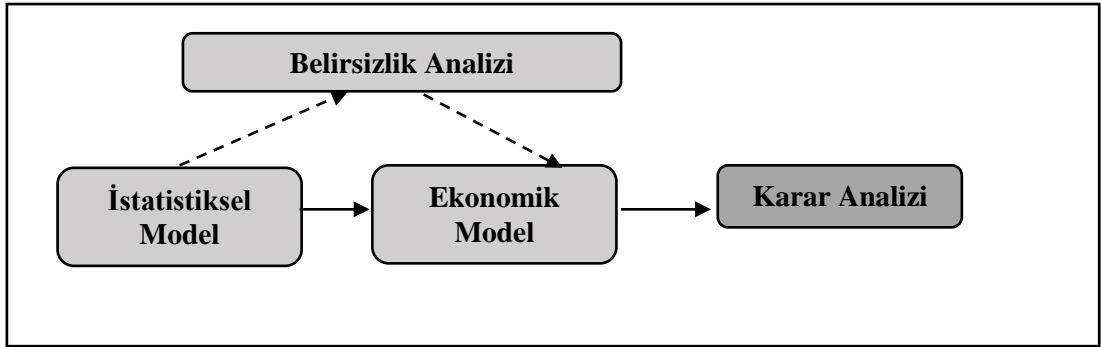
Sağlık alanı çok disiplinli özelliği nedeniyle belirsizlikten oldukça etkilenen bir alandır. Bu alanda kaynak tahsisi kararları birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle karmaşık bir doğaya sahiptir ve verilen kararlar her zaman rasyonel değildir. Toplumun sağlık statüsünün iyileştirilmesi için sağlık alanında alınan kararlarda rasyonalitenin artırılması gerekmektedir. Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde yararlanılan Maliyet etkililik (ME) (cost effectiveness analysis) analizi, sağlık ekonomisinde yaygınlaştıkça kullanılan ekonomik değerlendirme tekniklerindedir. ME analizi bir verimlilik değerlendirme tekniği olarak kaynak tahsisinde verimlilik sağlanması için önemli bir kriterdir (Özgen, Tatar 2007). ME analizi bir multidisipliner araştırma alanı olarak; ekonomi, karar analizi, yöneylem araştırması disiplinler ekseninde gelişmiştir. Bu analizin kullanımı, 1970'li yılların ortasından itibaren gelişmeye başlamıştır. ME analizi sonucunda yeni tedavinin maliyet ve etki yönünde mevcut tedavi ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve gerekli ya da gereksiz olduğu yönünde karar verilmesi mümkün olmaktadır (Tatar, Wertheimer 2010).

ME analizi, hem ekonomik değerlendirme tekniklerinin tamamı için kullanılan kapsayıcı bir kavram, hem de ekonomik değerlendirme tekniklerinden bir tanesidir. Maliyet minimizasyon (MM) analizi (cost minimization analysis), maliyet yarar (MY) analizi (cost benefit analysis), maliyet değer (MD) analizi (cost utility analysis), ME analizi ile birlikte sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde yaygınlaştıkça kullanılan ekonomik değerlendirme teknikleri arasında sayılmaktadır (Drummond et al. 2005). ME analizi türlerinden birisi olan MD analizinde alternatif sağlık müdahalelerinin sonuçları, sağlık statüsü hakkında verilen tercih puanları ve değer ağırlıkları itibarıyla ayarlanmaktadır. En yaygın kullanılan ölçüt ise kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (Quality Adjusted Life Year-QALY)'dir. Başka bir ölçü ise engelliğe ayarlanmış yaşam yılı (Disability Adjusted Life Year-DALY)'dir. QALY ve DALY hem yaşam süresi hem de subjektif iyilik halini birlikte barındıran ölçülerdir. MD analizi ile ME analizi benzer olmalarından dolayı aralarında ayırım yapmamak yönünde bir eğilim vardır. MD analizi sonuçlara “değer” atfetmeyi de içerdiğinden daha kapsamlıdır. Bunun yanı sıra MD analizi ME analizinden farklı olarak değişik sağlık müdahalelerini karşılaştırmaya olanak verdiği için sağlık kaynaklarının kullanımı konusunda karar vericilere daha ayrıntılı bilgi sunabilmekte, bu nedenle de sağlık teknolojilerinin karşılaştırılmasında sıklıkla tercih edilmektedir (Özgen, Tatar 2007).

Sağlıkta ekonomik değerlendirme teknikleri ile ilgili dikkate alınması gereken temel kriter, bu tekniklerin belirsizlik ile başa çıkma yeteneğinin geliştirilmesi sayesinde elde edilecek faydaların artırılacağıdır. Herhangi bir ekonomik değerlendirme sürecinde tüm parametrelerin bilinmesi mümkün olmadığından, belirsizlik konusu ekonomik değerlendirme ile ilgili karar verme sürecinin tüm aşamalarını etkilemektedir (Fenwick et al. 2001). Karar vericiler çoğunlukla yeni bir teknolojinin maliyeti ile ilgilenirler. Bu nedenle diğer parametreler ile karşılaştırıldığında maliyet, belirsizliklerden en fazla etkilenen konuların başında gelmektedir. Bu değerlendirmelerde üzerinde durulan nokta ise yeni teknolojinin uzun vadede maliyet avantajı sağlama durumudur (Edlin et al. 2015). Sağlıkta ekonomik değerlendirmelerin konusu çoğunlukla klinik denemeler olmakla birlikte, bu değerlendirmelerin katkısını artırabilmek için belirsizlik durumu ile başa çıkabilecek modelleme yaklaşımlarının kullanılması önerilmektedir. Önerilen yaklaşımlar arasında; (i) çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliği sağlamaya yönelik olarak bir “referans” çalışmanın esas alındığı ve buna göre karşılaştırmalarda bulunan çalışmalar (ii) hastaların klinik ve demografik özelliklerinin ön plana çıkarıldığı modelleme yaklaşımları ve (iii) Bayesci istatistiksel yaklaşımlar kullanılarak bilinmeyen model parametrelerinin detaylı olarak incelendiği yaklaşımlar sayılabilmektedir (Briggs 2000).

ME analizine yönelik karar verme sürecinde dikkate alınması gereken çok sayıda kriter bulunmakla birlikte, verilen kararların toplumsal hedef ve değerler ile uyumlu olması gerekmektedir. Bu nedenle sağlıkta karar verme sürecinde çok kriterli analiz tekniklerinin kullanımına ihtiyaç vardır (van Baal et al. 2016). Bu tekniklerin kullanılabilmesi için belirsizlikler üç temel konu ile ilgili olabilmektedir. Bunlar; parametre, model ve örneklem belirsizliğidir (Hunink et al. 1998). Şekil 1’de MD analizinde ekonomik değerlendirme süreci gösterilmiştir. Buna göre ekonomik değerlendirme süreci istatistiksel modelleme süreci ile başlamaktadır. Uygun istatistiksel modelin kurulmasının ardından ekonomik model oluşturulmakta ve karar analizi gerçekleştirilmektedir. Bu sürecin tüm aşamalarında belirsizlik analizinden faydalanılmaktadır.

Şekil 1. Maliyet Değer Analizinde Ekonomik Değerlendirme Süreci



Kaynak: Baio et al. 2017

ME analizlerinin katkısının artırılabilmesi için uygun modelleme yaklaşımları kullanılarak, model parametrelerinin optimize edilmesi gerekmektedir (Briggs 2000). Belirsizliğin modellenmesi istatistik biliminin her dönem güncel konuları arasında yer almaktadır (Camerer, Weber 1992). Sağlık alanında belirsizlik ile ilgili parametrelerin modellenmesinde yalnızca belirli parametrelerin dikkate alınması, belirsizliğin gerçek seviyesini belirlemekten uzaklaşmak anlamına gelmekte, zayıf çıkarımlarda bulunmaya neden olmaktadır. Bu noktada önerilen; parametre, model ve örneklem gibi temel belirsizlik unsurlarını bir arada değerlendirerek, farklı modeller kullanmak, kıyaslamalarda bulunmak ve sonuçların optimizasyonudur (Edlin et al. 2015).

ME analizlerinde, maliyetler (costs) ve etkiler (effects) temel model parametrelerini oluşturmaktadır. Klinik boyutta ya da hasta tercihlerinin kullanılması durumunda sağlık alanında maliyetlerin genellenmesinde ciddi zorluklar söz konusu olmaktadır. Maliyet parametrelerindeki belirsizlikler ile uygun şekilde başa çıkabilmek için karar vericilerin uygun kanıtlara ihtiyaçları vardır (Briggs et al. 1994). Makro (hanehalkı düzeyinde) ve mikro (hastalık düzeyinde) ölçekte sağlık ile ilgili maliyetlerin modellenmesinde karşılaşılan temel problem, maliyet değişkenine ait dağılımın normal dağılım özelliği göstermeyerek aşırı sağa çarpık olmasıdır. Bu durum, model performansını bozucu bir etki yaratmaktadır. Bu nedenle çok sayıda denemeler yaparak, sağlık harcaması değişkenine en uygun dağılımın seçilmesi tavsiye edilmektedir (Manning 2008).

Ekonomik analizlerin büyük çoğunluğunda maliyetler ve etkiler tek bir zaman noktası itibariyle değerlendirilmektedir (Coyle 1996). Başka bir deyişle ekonomik değerlendirmelerin birçoğu doğası gereği deterministiktir. Bunun nedeni duyarlılık analizine yalnızca analiz sonucunda daha ihtiyatlı sonuçlar elde edilmek istenildiğinde başvuruluyor olmasıdır. İstatistiksel analizlerde ve optimizasyon problemlerinin çözümünde olasılıksal (Bayesci) modelleme yaklaşımlarından yararlanılarak incelenen sürece rastgelelik özelliği kazandırılmaktadır (Purutçuoğlu 2013). Olasılıksal (Bayesci) yaklaşımların modelleme

sürecine dahil edilmesi ile birlikte, analistlerin tanımlanan belirsizlik hakkında kapsamlı bir değerlendirmede bulunması mümkün olmaktadır (Brennan et al. 2006). ME analizlerinde olasılıksal süreçlerin modele dahil edilmesi ile birlikte duyarlılık analizleri kullanılarak belirsizlik durumu ile başa çıkabilmek için temel parametre değerlerinde değişikliğe gidilmektedir (Coyle 1996).

ME analizlerinde parametre belirsizliği ile başa çıkabilmek için yararlanılabilecek başlıca parametrik olasılık dağılım türleri arasında; Beta, Gamma ve Lognormal dağılım sayılmaktadır. Beta dağılımı, Beta fonksiyonu ile tanımlanan, Euler integralinin birinci tipidir, bu dağılım 0 ile 1 arasında sınırlı değerler alan, sürekli yansız değişkenler için kullanılan bir dağılımdır (McDonald, Xu 1995). Olasılık kuramı ve istatistik bilim dalında sıklıkla kullanılan Gamma dağılımı ise iki parametrelili bir sürekli olasılık dağılımıdır (Alzaatreh et al. 2014). Bu dağılım, hiçbir zaman negatif değerler almayan bir dağılım olup, Gamma dağılımı kullanılarak farklı parametre değerleri ile değişik türde yapılar elde edilebilmektedir (Sarı, Güngör 2007). Diğer bir dağılım türü olan Lognormal dağılım, logaritması normal dağılım özelliği gösteren herhangi bir rassal değişken için tek kuyruklu bir olasılık dağılımıdır (Swamee 2002). Lognormal dağılım, Gamma dağılımına alternatif olarak, maliyet değişkeninin normal dağılım özelliği göstermemesi durumunda kullanılabilecek bir diğer dağılım türüdür. Log maliyetin normal dağıldığı varsayılmaktadır (Thompson, Nixon 2005). Lognormal model, bağımlı değişkende çok sayıda sıfır değerini göz ardı edip, sağa çarpık dağılımlı pozitif harcamaların modellenmesine odaklanır (Acar, Karabey 2016). Parametrik olasılık dağılım türleri olarak bilinen Beta, Gamma ve Lognormal dağılım türlerinden hangisinin en uygun dağılım türü olduğu konusunda tavsiye edilen yaklaşım, deneme ve karşılaştırma yöntemi ile veri setinin genel görünümü ve değişkenlerin özelliklerine bakarak, en uygun dağılımın hangisi olduğuna karar vermektir (Edlin et al. 2015).

ME analizlerinde model belirsizliği ile başa çıkabilmek amacıyla yararlanılan modelleme yaklaşımları arasında Markov modelleri ön plana çıkmaktadır. Markov model, sonlu sayıda durumla ifade edilebilen bir olasılıksal karar sürecinde, bu durumlar arasında geçişlerin, olasılık değerleriyle ifade edildiği bir yapıdır. Markov modelinde amaç, incelenen sorunun beklenen sonucuna ilişkin optimum yapıyı belirlemektir (Sonnenberg, Beck 1993; Süt ve diğerleri 2007). Markov model, zamana bağlı olarak tekrarlanan olayların ifade edilmesini ve bu olaylarla ilgili klinik durumların olasılık ve yararlarının daha hızlı gösterimini sağlamaktadır (Süt ve diğerleri 2007). Markov sisteminde olası tüm sağlık sonuçlarına yer verilmekte olup, modelde durumlar dairesel sembollerle, durumların geçiş yönü ise oklarla gösterilmektedir. Geçiş, Markov diyagramında bir sağlık durumundan diğer bir sağlık durumuna geçilmesi olasılığını gösteren bir kavramdır. Modelde, iyi bir sağlık durumundan kötü bir sağlık durumuna geçiş “başarısızlık oranıyla”, kötü bir sağlık durumundan iyi bir sağlık durumuna geçiş “onarım (iyileşme) oranıyla” ifade edilmektedir (Süt ve diğerleri 2007). Sağlık ekonomistleri, ME analizinde olasılıksal duyarlılık analizinden yararlanılması durumunda, geleneksel deterministik modeller karşısında daha avantajlı sonuçlar elde edileceğini belirtmektedir (Brennan et al. 2006). Bunun yanı sıra karar analizini geliştirmek isteyen araştırmacılar Monte Carlo simülasyonu gibi mikro simülasyon yöntemlerini analiz sürecine dahil etmektedirler. Monte Carlo simülasyonunda çok sayıda hipotetik hasta model sürecinden tek tek geçer ve bunların geçiş yolları kaydedilir. Monte Carlo yaklaşımının avantajı, ayrılma (dispersion) süresinin tahmininin tek tek simülasyon verilerinden elde edilebilir olmasıdır. Bu sayede maliyetler ve etkilerin simülasyonu yapılabilmektedir (Doubilet et al. 1985). Monte Carlo ve Kohort benzetimleri nadir gelişen olayların makul bir zaman süreci içerisinde ele alınması için uygun yöntemler arasında sayılmaktadır (Süt ve diğerleri 2007).

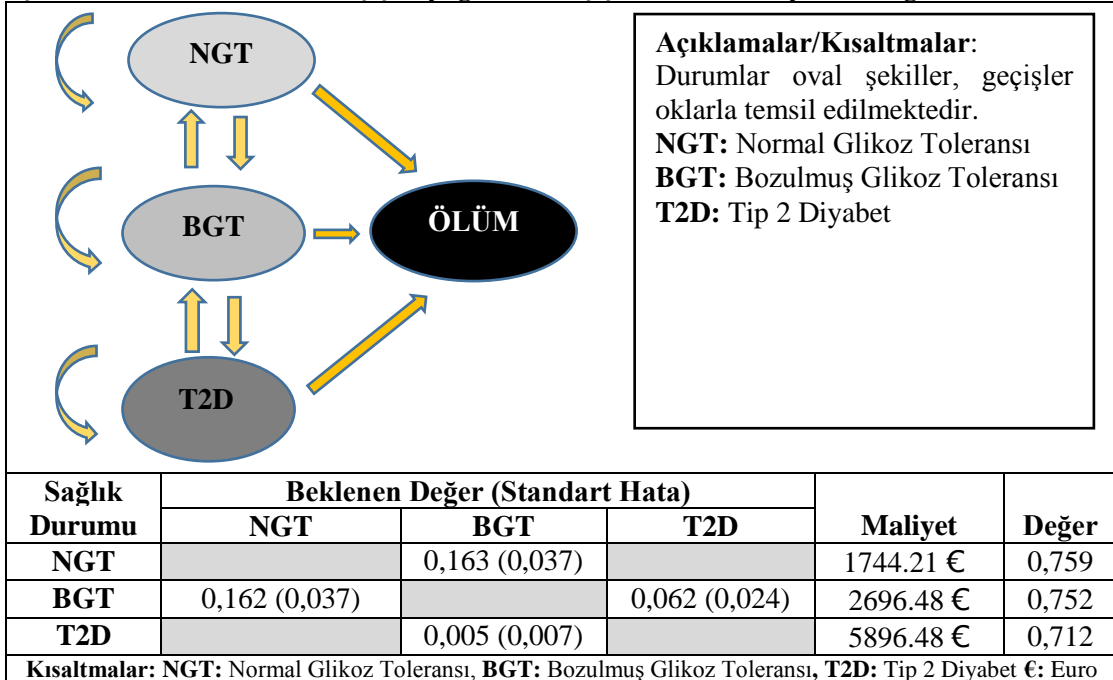
Bu çalışmada Beta ve Gamma dağılımlarından oluşmak üzere parametrik olasılık dağılımlarının ME sonuçları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla ikincil verilerden yararlanılmıştır. Diyabet hastalığını konu edinmiş olan Neumann et al. (2011) çalışmasında yer verilen dört farklı sağlık durumu, markov geçiş olasılıkları, maliyet ve değerler (utilities) üzerinden bir Markov Zinciri Monte Carlo (Markov Chain Monte Carlo-MCMC) simülasyonu yapılmıştır. Çalışmanın bir sonraki bölümünü oluşturan yöntem bölümünde, kullanılan veri kaynağı ve analiz yöntemi konularında bilgiler sunulmuş, üçüncü bölümde çalışmanın tanımlayıcı ve araştırma bulgularına yer verilmiş, dördüncü bölümde elde edilen sonuçlar literatürde benzer konuda yapılmış çalışmalar ile karşılaştırmalı olarak tartışılmış ve sonuç bölümünde çalışma sonuçları özetlenmiştir.

II. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Veri Kaynağı, Markov Modeli ve Parametre Değerleri

Bu çalışmada yaşam tarzı kontrol programlarının Tip 2 diyabet hastalığını önlemedeki etkisi konusunda yapılan Neumann ve diğerleri (2011) çalışması esas alınmıştır. Çalışmada markov modeli kullanılarak, yaşam tarzı kontrol programlarının Tip 2 diyabet hastalığını önlemedeki rolü, bir yıllık bir zaman süreci esas alınarak incelenmiştir. Maliyet değer (MD) analizinin esas alındığı çalışmada, müdahalede bulunulan kişiler egzersiz ve diyet uygulamalarını içeren kapsamlı bir müdahaleden geçmişlerdir. Çalışma sonuçları yaşam tarzı kontrol programının MD oranı'nın yüksek olduğunu göstermiştir. Tanımlanan dört farklı sağlık durumu şu şekilde belirlenmiştir; normal glikoz toleransı (NGT), bozulmuş glikoz toleransı (BGT), tip 2 diyabet (T2D) ve ölüm (Ö)'dür. Şekil 2'de markov modeli etki diyagramı, durumlararası geçişlere ait beklenen değer ve standart hata değerleri, maliyetler ve değerler (utilities) gösterilmiştir.

Şekil 2. Markov Modeli Geçiş Diyagramı, Geçiş Matrisi, Maliyet ve Değer



Kaynak: Neumann et al. 2011

Şekil 2'de görülen durumlararası geçişlere ait beklenen değer ve standart hata değerleri ile maliyet ve değerler (utilities) Neumann ve diğerleri (2011) tarafından yayınlanmış

çalışmalardan elde edilmiştir. Buna göre, Caro ve diğerlerinin (2004) çalışmasından NGT'den BGT'ye geçiş değerleri ile BGT'den NGT'ye geçiş değerleri temin edilmiş olup, Tuomilehto ve diğerlerinin (2001) çalışmasından ise BGT'den T2D'ye ve T2D'den BGT'ye geçiş değerleri elde edilmiştir. Neumann ve diğerleri (2011) tarafından durumlararası geçişlerin Beta dağılımı özelliği gösterdiği belirtilerek, sırasıyla Alfa (α) ve Beta (β) parametrelerinin şu şekilde olduğu belirtilmiştir; NGT'den BGT'ye 16,28, 83,72; BGT'den NGT'ye 16,23, 83,77; BGT'den T2D'ye 6,23, 93,77; T2D'den BGT'ye 0,50, 99,50. Edlin ve diğerleri (2015) tarafından belirtildiği üzere Gamma dağılımına ait " α " ve " β " parametreleri, durumlararası geçişlere ait beklenen değer ve varyans değerleri kullanılarak üretilebilmektedir (Edlin et al. 2015). Bu çalışmada maliyetler Almanya'da T2D hastalığına ait toplam maliyetlerin belirlendiği Cost of Type 2 Diabetes in Germany (CODE-2) çalışmasından alınmıştır (Liebl 2007). Buna göre 2007 yılında Almanya'da sağlık durumu NGT olan bir kişinin 2007 yılı için yıllık doğrudan sağlık bakım maliyetinin 1.744.21 € olduğu belirtilmiştir. BGT ve T2D durumunda bulunmanın yıllık maliyetleri ise sırasıyla, 2696.48 € ve 5896.48 € olarak tespit edilmiştir. Kontodimopoulos ve diğerleri (2009) tarafından EQ-5D ve SF-6D anketleri kullanılarak Yunanistan'da yapılan araştırmada hesaplanan ortalama değerlerin (utilities) ise NGT, BGT ve T2D durumlarını temsil etmek üzere sırasıyla 0,759, 0,752 ve 0,712 olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada, MD sonuçlarının parametrik olasılık dağılımlarına karşı duyarlılığının incelenmesi amaçlandığından, parametrik olasılık dağılımlarının model sonuçları üzerindeki etkisini ortaya koyabilmek amacıyla stokastik modelleme yaklaşımı uygulanmış ve MCMC simülasyonu kullanılmıştır. MCMC simülasyonunda sağlık durumları arasındaki geçişlere ait Beta ve Gamma dağılımı için elde edilen " α " ve " β " parametrelerinden yararlanılmıştır. Aşağıda verilerin analizi konusunda detaylı bilgilere yer verilmiştir.

2.2. Verilerin Analizi

Çalışmada parametrik olasılık dağılımlarının MD analizi sonuçları üzerindeki etkisini ortaya koymak amacıyla Neumann ve diğerlerinin (2011) çalışmasında Beta dağılımı özelliği gösterdiği belirtilen durumlar arası geçişlere ait " α " ve " β " değerleri ile, maliyet ve değerler (utilities) kullanılmıştır. Yaşam tarzı konusundaki müdahalelerin MD sonuçları üzerindeki etkisinin incelendiği bu modelde, çalışmanın başlangıcında bireylerin %16'sı BGT iken, %84'ü NGT ve sıfır kişinin T2D olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada, modeli stokastik hale getirebilmek için Beta dağılımına ait " α " ve " β " parametreleri kullanılmış, Gamma dağılımına ait parametrelerin elde edilmesi için beklenen değer ve standart hata değerlerinden faydalanılmıştır. Modele katılan kişi sayısı sırasıyla 1000 ve 10,000 kişi olarak belirlenmiş, 50 yıllık süreliğine bir MCMC simülasyonu yapılmıştır. Tanımlayıcı bilgiler elde edildikten sonra, Beta ve Gamma dağılımı kullanılarak üretilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Müdahale öncesi ve sonrası maliyet değişkenine ait dağılım incelenmiş, ilave QALY başına maliyetler karşılaştırılmıştır. Stokastik model sonuçlarına ait maliyet ve değerler (utilities) MD düzlemi üzerinde karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

III. BULGULAR

3.1. Tanımlayıcı Bilgiler

Tablo 1'de Beta ve Gamma dağılımlarından oluşmak üzere parametrik olasılık dağılımları kullanılarak elde edilen maliyet (M_B , M_G) ve değer (D_B , D_G)'lerin karşılaştırılmasına yer verilmiştir. 50 yıllık süreliğine, modele 1000 ve 10,000 kişi katılması durumunda Beta ve Gamma dağılımı kullanılarak elde edilen maliyet ve değerlere (utilities) ait MCMC simülasyon uygulaması sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular Gamma dağılımından yararlanılarak üretilen maliyet ve

değerlere (utilities) ait ortanca değerlerin, hem m¼dahale ¼ncesi hem de m¼dahale sonrası grubunda genel olarak daha y¼ksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra modele katılan kişi sayısının artması durumunda daha y¼ksek maliyet ve değerlere (utilities) ulaşıldığı g¼r¼lmektedir. MCMC sim¼lasyonu sonucunda Beta ve Gamma dağılımı kullanılarak ¼retilen farklı modeller için maliyet ve değerlere (utilities) ait sıra ortalamaları arasındaki farkın modele katılan kişi sayısı farklılaştırıldığında oluşturulan t¼m modeller için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara işaret ettiği dikkat çekmektedir ($p < 0,001$) (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Parametrik Olasılık Dağılımlarından Elde Edilen Maliyet ve Değerlere Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Beta Dağılımı				Gamma Dağılımı			Sıra Ortalaması		U testi	p
Müdahalede bulunmamanın toplam maliyeti (€)				Müdahalede bulunmamanın toplam maliyeti (€)						
M _{B1}	Modeldeki kişi sayısı	1000		M _{G1}	Modeldeki kişi sayısı	1000		394	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	3714.14	1830.98	4393.48		7055.03	1978.02	12115.16			
M _{B2}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		M _{G2}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		0.000	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	38922.71	20023	48314		18317.27	18317.27	18963.43			
Müdahalede bulunmanın toplam maliyeti (€)				Müdahalede bulunmanın toplam maliyeti (€)						
M _{B3}	Modeldeki kişi sayısı	1000		M _{G3}	Modeldeki kişi sayısı	1000		113	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	127015.57	74743	295269		251818.06	243645.65	259880.17			
M _{B4}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		M _{G4}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		0.000	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	1026845.50	649989	2896088		3294630.49	3294630.49	3358544.75			
Müdahalede bulunmamanın toplam değeri				Müdahalede bulunmamanın toplam değeri						
D _{B1}	Modeldeki kişi sayısı	1000		D _{G1}	Modeldeki kişi sayısı	1000		0.000	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	691.70	681.18	731.55		2199.79	784.43	3610.45			
D _{B2}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		D _{G2}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		0.000	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	7463.52	7303	7841		7910.38	7881.19	7910.38			
Müdahalede bulunmanın toplam değeri				Müdahalede bulunmanın toplam değeri						
D _{B3}	Modeldeki kişi sayısı	1000		D _{G3}	Modeldeki kişi sayısı	1000		2	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	747.68	733	784		3756.13	778.63	6702.52			
D _{B4}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		D _{G4}	Modeldeki kişi sayısı	10.000		0.000	<0,001	
	Ortanca	Min.	Mak.		Ortanca	Min.	Mak.			
	7437.82	7309	7836		7881.16	7881.16	7888.23			

Kısaltmalar: M_B : Beta dağılımı kullanılarak elde edilen maliyet, M_G : Gamma dağılımı kullanılarak elde edilen maliyet, D_B : Beta dağılımı kullanılarak elde edilen değer, D_G : Gamma dağılımı kullanılarak elde edilen değer, U testi: Mann Whitney U testi, Min.: Minimum değer, Mak.: Maksimum değer, €: Euro

3.2. Parametrik olasılık dağılımlarına göre maliyet değişkeninin dağılımı

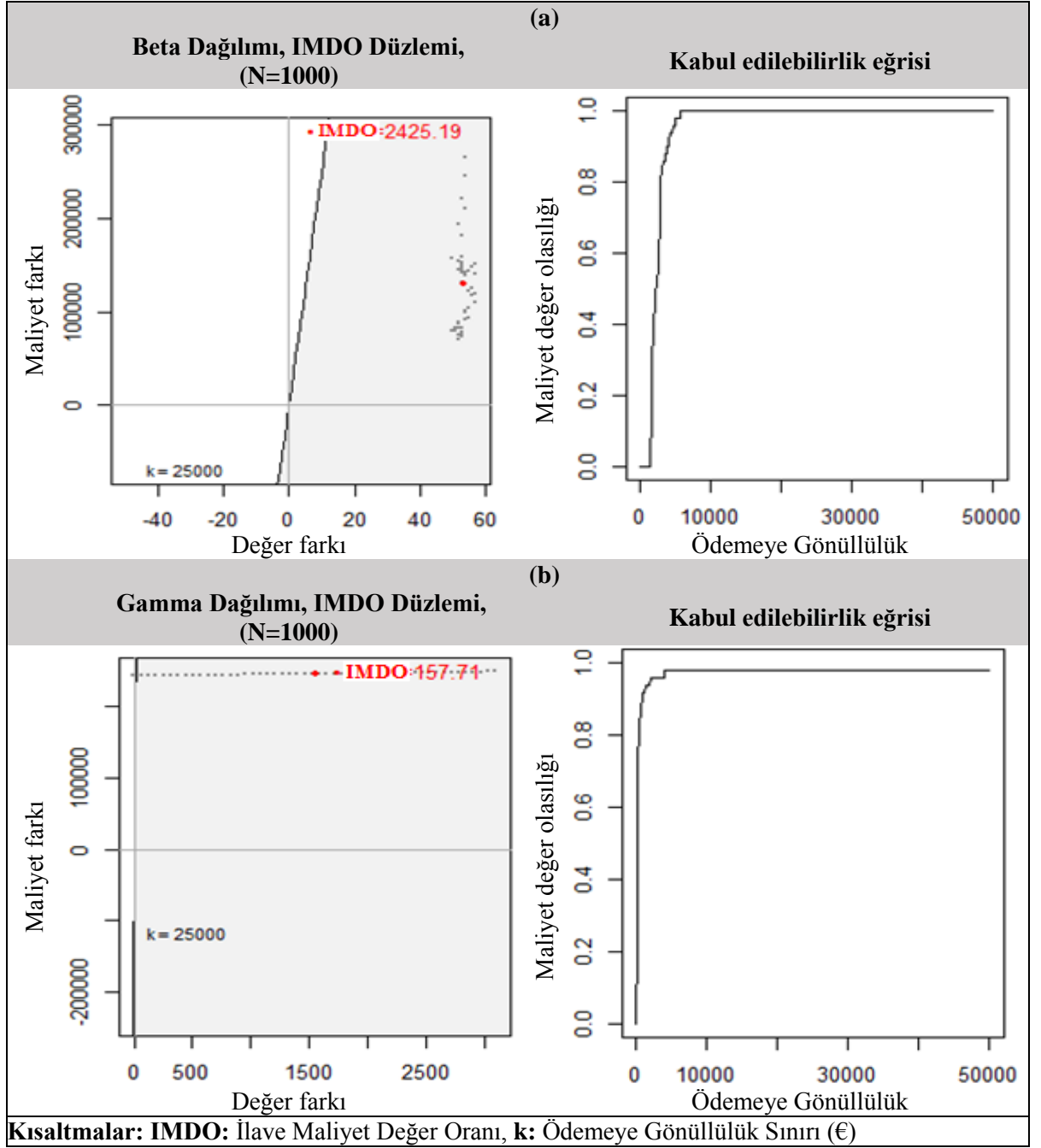
Tablo 2 (a) ve (b)'de MCMC simülasyon modeline 1000 kişi katıldığında, sırası ile Beta ve Gamma dağılımı kullanılarak elde edilen maliyet değişkeninin histogram grafiği ile yalnızca müdahale sonrası için maliyet değişkenine ait dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyon grafiklerine yer verilmiştir. Buna göre, müdahale öncesi ve sonrasında Beta ve Gamma dağılımları kullanılarak üretilen maliyet değişkenine ait dağılımların normal dağılım özelliği göstermediği dikkat çekmektedir. Ayrıca, müdahale sonrası için Gamma dağılımı incelendiğinde olasılık yoğunluk fonksiyon grafiğinin Beta dağılımına göre nispeten normal dağılıma daha yakın bir görünüm sergilediği görülmektedir.

Tablo 2. Parametrik olasılık dağılımlarına göre maliyet değişkeninin dağılımı

(a)	
Müdahale öncesi maliyet değişkeninin dağılımı	Müdahale sonrası maliyet değişkeninin dağılımı
(b)	
Müdahale sonrası Gamma dağılımı olasılık yoğunluk fonksiyon grafiği	Müdahale sonrası Beta dağılımı olasılık yoğunluk fonksiyon grafiği

Beta ve Gamma dağılımları kullanıldığında ve modele 1000 kişi katıldığında, müdahale öncesi ve sonrasında elde edilen ilave maliyet ve değerlerin (utilities) MD düzlemi üzerinde sunumu Grafik 1 (a) ve (b)'de görülmektedir. MD düzlemi üzerinde görülen her bir nokta farklı simülasyon uygulamaları sonucunda elde edilen maliyet ve değeri (utility) 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. Beta ve Gamma dağılımları kullanılarak elde edilen İlave Maliyet Değer Oranı (IMDO) düzlemleri incelendiğinde, Gamma dağılımı kullanılarak yapılan MCMC simülasyon uygulamasından elde edilen MD düzleminde ilave QALY başına maliyetin (IMDO=157,71 €), Beta dağılımı kullanılarak yapılan MCMC simülasyon uygulamasından elde edilen MD düzleminde ilave QALY başına maliyetten (IMDO=2425,19 €) daha düşük olduğu görülmektedir. Aynı düzlem üzerinde Gamma dağılımı türetilerek elde edilen müdahale maliyetine ilişkin kabul bölgesinin daha geniş olması durumu dikkat çekmekte olup, MD olasılığı ile kabul edilebilirlik eğrisinin ise yüksek olduğu görülmektedir.

Grafik 1. IMDO Düzlemi



IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada diyabet ile ilgili ikincil veriler kullanılarak, parametrik olasılık dağılım türleri arasında sayılan Beta ve Gamma dağılımlarından yararlanılmış, MCMC simülasyonu uygulanarak elde edilen maliyet ve değerler (utilities) karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışma sonuçları Gamma dağılımından elde edilen maliyet ve değerlerin (utilities); Beta dağılımından elde edilen maliyet ve değerlere (utilities) göre daha yüksek olduğu, müdahale sonrası maliyet değişkenine ait olasılık yoğunluk dağılımının normal dağılıma daha yakın, MD düzleminde kabul edilebilirlik alanının daha geniş ve IMDO'nun ilave QALY başına daha düşük maliyete işaret ettiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, Gamma dağılımı kullanılarak

ve MCMC simülasyonundan yararlanılarak üretilen parametre değerlerinin Beta dağılımına göre daha tercih edilebilir olduğu yönünde bulgular ortaya koymaktadır.

Ekonomik değerlendirmelerin birçoğu doğası gereği deterministiktir. Bunun anlamı duyarlılık analizine yalnızca analiz sonucunda daha ihtiyatlı sonuçlar elde edilmek istenildiğinde başvuruluyor olmasıdır. Bayesci yaklaşımların modelleme sürecine dâhil edilmesi sayesinde analistlerin tanımlanan belirsizlik hakkında kapsamlı bir değerlendirmede bulunması mümkün olmaktadır (Brennan et al. 2006). Bu nedenle ME analizinin temelini oluşturan karar analizini geliştirmek isteyen araştırmacılar, modelleme sürecine Monte Carlo simülasyonu gibi mikro simülasyon yöntemlerini dahil etmektedirler. Bu sayede maliyetler ve etkilerin simülasyonu, model parametrelerinin olasılıksal süreçler karşısındaki durumu gözlemlenmektedir (Doubilet et al. 1985). Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda analitik yöntem, ölçüm ve değerlendirme yöntemi bulunmaktadır. Farklı sonuçlar arasında gözlem ve karşılaştırma yapma imkânı sayesinde analistler ve karar vericiler arasındaki fikir uyuşmazlıklarının çözümüne katkı sağlanmaktadır (Briggs 2000).

ME analizlerinde sıklıkla karşılaşılan belirsizlik durumu ile başa çıkabilmek için model parametrelerine ait dağılımların incelenmesine özel önem verilmektedir. Bayesci yaklaşımlar, farklı tür değişkenler için en uygun dağılım türünün ne olduğu konusunda çözüm önerileri sunmaktadır (Briggs et al. 2002). Parametre, model ve örneklem belirsizliği ile karşılaşıldığında parametrik olasılık dağılımları arasında sayılan Beta dağılımından sıklıkla yararlanılmaktadır. ME analizlerinin temel parametreleri arasında sayılan maliyet parametresi aşırı derecede sağa çarpık özellik gösteren, 0 ile artı sonsuz arasında değerler alan ve modellenmesi zor bir değişkendir (Manning 2008). Maliyet değişkeninin modellenmesinde yararlanılan bir dağılım türü Beta dağılımıdır. Bu dağılım temel bir parametrik olasılık dağılımı türü olup olasılık dağılımına uygun olarak, 0 ile 1 arasında değerler almaktadır (Edlin et al. 2015). Beta dağılımı, çarpık ve tek tepeli dağılımların modellenmesinde yararlanılan esnek bir yaklaşım olması nedeniyle maliyet değişkeninin modellenmesinde tavsiye edilen bir yaklaşımdır (Eugene et al. 2006). Beta dağılımı dışında sıklıkla tavsiye edilen diğer bir parametrik olasılık dağılımı ise Gamma dağılımıdır. Bu dağılım iki parametrelili bir sürekli olasılık dağılımıdır (Edlin et al. 2015). ME analizlerinde belirsizlik durumunun parametre değerleri ve model sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen araştırmacılar Gamma dağılımının ME analizlerinde yararlanılabilecek, diğer bir parametrik olasılık dağılım türü olduğunu belirtmektedirler (Blough et al. 1999). Bu konudaki örneklerden birisi olarak diyabet tedavisinde sağlık teknolojilerini ME bakımından karşılaştırmalı olarak inceleyen Scuffham ve Carr (2003), Gamma dağılımının maliyet değişkeninin modellenmesinde ön plana çıkan bir parametrik olasılık dağılımı olduğunu belirtmiştir. Maliyet değişkeninin ortalaması sıfırdan farklı olan, yüksek değerleri temsilen aşırı uç değerlerin nadiren görüldüğü bir dağılıma sahip olması bu değişkeninin modellenmesinde Gamma dağılımının tercih edilmesinin nedenleri arasında sayılmaktadır (Scuffham, Carr 2003).

Gamma ve Beta dağılımları dışında ME analizlerinde parametre ve model belirsizliği ile başa çıkmak için kullanılan bir diğer parametrik olasılık dağılım türü de Lognormal dağılımdır. Lognormal dağılım, maliyet değişkenine uyumu yüksek, modellenen değişkenin özelliklerine bağlı olmak üzere, Gamma ve Beta dağılımlarına alternatif oluşturabilecek bir dağılımdır. Thompson ve Nixon (2005)'a göre bu dağılım kullanılarak elde edilen maliyet değişkeninin en önemli özelliği, ortalama değerinin yüksek olmasıdır. Beta, Gamma ve Lognormal dağılımları kullanılarak MCMC simülasyonundan elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, Gamma ve Lognormal dağılımlarına ait sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu görülmektedir (Thompson, Nixon 2005). Edlin ve diğerleri (2015) ise Lognormal ve Gamma dağılımlarının aşırı sağa çarpık olmaları nedeniyle maliyet gibi uzun kuyruklu (long-tail) değişkenlerin modellenmesinde kullanılabileceğini vurgulamıştır.

Bunun yanı sıra ME analizlerinin değer (utility) parametresi ile ilgili en ufak değişikliklere karşı son derece duyarlı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle modelin alternatif denemeler yolu ile geliştirilmesi önerilmektedir. Hangi parametrik dağılım türünün seçilmesi gerektiği konusunda dikkat edilmesi gereken nokta, Briggs ve diğerleri (2005) tarafından belirtildiği üzere model parametrelerine ait dağılımın türü belirlenerek modellemelerin buna uygun olarak yapılması gerektiğidir. Örneğin Gamma dağılımı özelliği gösteren bir model parametresi için Lognormal dağılım kullanılması hatalı ve yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olacaktır. Bu nedenle bu çalışmada Neumann ve diğerleri (2011) tarafından geçiş olasılıkları ve maliyet parametrelerinin sırasıyla Beta ve Gamma dağılımı özelliği gösterdiği belirtildiğinden, Beta ve Gamma dağılımlarından yararlanılmış, Lognormal dağılım ise kullanılmamıştır. Çalışmadan elde edilen bulgular, Briggs ve diğerleri (2005) ile Deb ve Burgess (2003) tarafından elde edilen sonuçlar ile uyumlu olarak, özellikle maliyet verilerinin modellenmesi için önerilen Gamma dağılımının iyi performans sergilediği ve model uyumunun yüksek olduğunu göstermektedir.

ME analizlerinde temel sınırlıklardan ve belirsizlik türlerinden birisi de örneklem büyüklüğüdür. Örneklem büyüklüğü model performansını belirlemekte ve etkilemektedir. ME analizleri çoğunlukla klinik araştırmaları konu edindiğinden, az sayıda kişi üzerinde yapılan randomize kontrollü deneylere dayanmaktadır (Briggs et al. 2005). Bu noktada, farklı örneklem büyüklüklerinin esas alındığı modelleme çalışmaları yaparak, örneklem büyüklüğündeki değişimin model sonuçları üzerindeki etkisinin incelenmesi tavsiye edilen bir yaklaşımdır (Briggs 2000). Örneklem büyüklüğünün ME analizi sonuçları üzerinde yaratmış olduğu etkileri inceleyen, Hunink ve diğerleri (1998), örneklem büyüklüğü arttıkça kabul edilebilirlik eğrisinin (acceptability curve) üst sınırlarının yükseldiği ve bunun ME'liği daha yüksek sonuçlar elde edilmesini sağladığını belirtmektedir. Bu çalışmada ise örneklem büyüklüğü arttıkça maliyet ve değer (utility) yükselmektedir. Buna ek olarak Beta ve Gamma dağılımından yararlanılarak daha büyük örneklemde elde edilen maliyet ve değerlere (utilities) ait sıra ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği ($p < 0,001$) görülmektedir. Bu çalışmadan farklı olarak ilerleyen çalışmalarda örneklem büyüklüğündeki farklılığın ME sonuçları üzerinde yarattığı etkilerin detaylı olarak incelenmesi tavsiye edilmektedir.

Bayesci tekniklerin kullanıldığı ME modellerinde maliyet, etki ve yaşam kalitesi ile ilgili veriler bireysel olarak hasta seviyesinde elde edilmektedir. Ancak modellemelerde çoğu zaman değişkenler arasındaki korelasyona dayanan benzerlik ilişkileri dikkate alınmamaktadır. ME modellerinin geliştirilmesi için tavsiye edilen yaklaşımların başında, ME analizini oluşturan model parametreleri arasındaki etkileşimlerin dikkate alınması gelmektedir (Fryback et al. 2001). Bunların yanı sıra ME analizlerinin temel parametresini oluşturan maliyet verisi modellenmesi zor bir değişken olup, çok sayıda hastaya ulaşılması durumunda daha güvenilir maliyet modellerinin elde edileceği belirtilmektedir (Thompson, Nixon 2005). Özellikle nadir hastalıkların söz konusu olması durumunda, daha az sayıda hastaya ulaşılması nedeniyle maliyet değişkeninin modellenmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle MCMC simülasyonundan yararlanılması model parametrelerinin daha geniş bir perspektiften değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır (Hunink et al. 1998). İlerleyen çalışmalarda, farklı parametrik olasılık dağılım türlerinin ME sonuçları üzerindeki etkilerinin ele alınması, farklı hastalık türleri söz konusu olduğunda maliyet değişkeninin dağılımı ve ME modellerinin incelenmesi ve örneklem büyüklüğünün sonuçlar üzerindeki etkisinin araştırılması önerilmektedir.

V. SONUÇ

Belirsizliğin modellenmesi istatistik biliminin güncel konularından birisidir. Yalnızca parametre belirsizliğine odaklanmak belirsizliğin gerçek seviyesini belirlemekten

uzaklaşmak anlamına gelmekte ve zayıf çıkarımlarda bulunmaya neden olmaktadır. Bu noktada çözüm önerisi olarak, farklı modeller kullanarak çok sayıda uygulama yapmak ve farklı modeller içerisinde öncelikli olanları belirlemek tavsiye edilmektedir (Briggs 2000). Bu çalışmada ikincil veriler kullanılmış olup, Beta ve Gamma dağılımlarından oluşmak üzere, parametrik olasılık dağılımlarının diyabet hastalığında yaşam kontrol programından oluşan bir müdahale programının MD analizi sonuçları üzerindeki etkisi incelenmiştir. MCMC simülasyonu uygulanarak elde edilen sonuçlar, Gamma dağılımından elde edilen maliyet ve değerlerin (utilities) daha yüksek, müdahale sonrası maliyet değişkenine ait dağılımın normale daha yakın, ilave QALY başına maliyetin daha düşük olduğunu göstermektedir. Çalışma sonuçları Gamma dağılımının Beta dağılımına göre üstün yönlerine vurgu yapmaktadır. ME analizlerinde belirsizlik analizi konusunda öncü çalışmalarda belirtildiği üzere, bu analizden en yüksek faydanın elde edilebilmesi için olasılık yaklaşımlarının modele dâhil edilmesi ve model parametrelerinin uyumlaştırılması gerekmektedir (Briggs 2000). Bu çerçevede ilerleyen araştırmalarda, farklı parametreler için uygun Bayesci yaklaşımlardan yararlanılarak model performansının optimizasyonu önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Acar A. Ş. ve Karabey U. (2016) Sağlık Sigortasında Toplam Hasar Tutarının Kestirimi İçin Tek-Kısım ve İki-Kısım Modellerin Karşılaştırılması. **İstatistikçiler Dergisi: İstatistik & Aktüerya** 2: 87-97.
2. Alzaatreh A., Famoye F. and Lee C. (2014) The Gamma-Normal Distribution: Properties and Applications. **Computational Statistics & Data Analysis** 69: 67-80.
3. Baio G., Berardi A. and Heath A. (2017) **Bayesian Cost-Effectiveness Analysis with the R Package BCEA**. Springer International Publishing AG, Switzerland.
4. Blough D. K., Madden C. W. and Hornbrook M. C. (1999) Modeling Risk Using Generalized Linear Models. **Journal of Health Economics** 18(2): 153-71.
5. Brennan A., Chick S. E. and Davies R. (2006) A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies. **Health Economics** 15(12): 1295-1310.
6. Briggs A., Sculpher M. and Buxton M. (1994) Uncertainty in the Economic Evaluation of Health Care Technologies: The Role of Sensitivity Analysis. **Health Economics** 3(2): 95-104.
7. Briggs A. H. (2000) Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. **Pharmacoeconomics** 17(5): 479-500.
8. Briggs A. H., Goeree R., Blackhouse G. and O'Brien B. J. (2002) Probabilistic Analysis of Cost-Effectiveness Models: Choosing Between Treatment Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease. **Medical Decision Making** 22(4): 290-308.
9. Briggs A, Nixon R, Dixon S. and Thompson S. (2005) Parametric Modelling of Cost Data: Some Simulation Evidence. **Health Economics** 14(4): 421-428.
10. Camerer C. and Weber M. (1992) Recent Developments in Modeling Preferences: Uncertainty and Ambiguity **Journal of Risk and Uncertainty** 5(4): 325-370.

11. Caro J. J., Getsios D., Caro I., Klittich W. S. and O'Brien J. A. (2004) Economic Evaluations of Therapeutic Interventions to Prevent Type 2 Diabetes in Canada. **Diabetic Medicine** 21(11): 1229-1236.
12. Coyle D. (1996) Statistical Analysis in Pharmacoeconomic Studies: A Review of Current Issues and Standards. **PharmacoEconomics** 9(6): 506-516.
13. Deb P. and Burgess J. F. (2003) **A Quasi Experimental-Comparison of Econometric Models for Health Care Expenditures**, Hunter College Department of Economics Working Papers, 212.
14. Doubilet P., Begg C. B., Weinstein M. C., Braun P. and McNeil B. J. (1985) Probabilistic Sensitivity Analysis Using Monte Carlo Simulation. A Practical Approach. **Medical Decision Making** 5(2): 157-177.
15. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W., O'Brien B. J. and Stoddart G. L. (2005) **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**, Third Edition, Oxford University Press, New York.
16. Edlin R., McCabe C., Hulme C., Hall P. and Wright J. (2015) **Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment - A Practical Course**. Springer International Publishing, Switzerland.
17. Eugene N., Lee C. and Famoye F. (2006) Beta-Normal Distribution and Its Applications. **Communications in Statistics-Theory and Methods** 31(4): 497-512.
18. Fenwick E., Claxton K. and Sculpher M. (2001) Representing Uncertainty: The Role of Cost-Effectiveness Acceptability Curves. **Health Economics** 10(8): 779-787.
19. Fryback D. G., Chinnis J. O. and Ulvila J. W. (2001) Bayesian Cost-Effectiveness Analysis An Example Using the GUSTO Trial. **International Journal of Technology Assessment in Health Care** 17(1): 83-97.
20. Hunink M. G., Bult J. R., de Vries J. and Weinstein M. C. (1998) Uncertainty in Decision Models Analyzing Cost-Effectiveness: The Joint Distribution Incremental Costs and Effectiveness Evaluated with a Nonparametric Bootstrap Method. **Medical Decision Making** 18(3): 337-346.
21. Kontodimopoulos N., Pappa E., Papadopoulos A.A., Tountas Y. and Niakas D. (2009). Comparing SF-6D and EQ-5D Utilities across Groups Differing in Health Status. **Quality of Life Research** 18(1) :87-97.
22. Liebl A. (2007). Costs Involved in the Early and Late Phases of Diabetes Mellitus. **Internist (Berl)** 48(7): 708-714.
23. Manning W. (2008) **Dealing with Skewed Data on Costs and Expenditures**. In ed. Jones A.M. The Elgar Companion to Health Economics, Second Edition, Edward Elgar Publishing, Inc., Massachusetts, USA.
24. McDonald J. B. and Xu Y.J. (1995) A Generalization of the Beta Distribution with Applications. **Journal of Econometrics** 66(1-2): 133-152.

25. Neumann A., Schwarz P. and Lindholm L. (2011) Estimating Cost-Effectiveness of Lifestyles Intervention Programmes to Prevent Diabetes Based on an Example from Germany: Markov Modelling. **Cost Effectiveness and Resource Allocation** 9(17): 1-13.
26. Özgen H. ve Tatar M. (2007) Sağlık Sektöründe Bir Verimlilik Değerlendirme Tekniği Olarak Maliyet Etkililik Analizi ve Türkiye’de Durum. **Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi** 10(2): 109-137.
27. Purutçuoğlu V. (2013) Inference of the Stochastic MAPK Pathway by Modified Diffusion Bridge Method. **Central European Journal of Operations Research** 21(2): 415-429.
28. Sarı K. ve Güngör C. (2007) Tedarikçi Yönelimli Envanter Yaklaşımının Tedarik Zinciri Performansına Etkileri. **İTÜ Dergisi/ Seri D Mühendislik** 6(2): 29-40.
29. Schuffham P. and Carr L. (2003) The Cost-Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Compared with Multiple Daily Injections for the Management of Diabetes. **Diabetic Medicine** 20(7): 586-593.
30. Sonnenberg F. A. and Beck J. R. (1993) Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. **Medical Decision Making** 13(4): 322-338.
31. Süt N., Türe M. ve Şenocak M. (2007) Sağlık Alanında Karar Vermede Döngüsel Süreçlerin Kullanımı: Bir Markov Model Uygulaması. **Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi** 24(2): 109-113.
32. Swamee P. K. (2002) Near Lognormal Distribution. **Journal of Hydrologic Engineering** 7(6): 441-444.
33. Tatar M. ve Wertheimer A. I. (2010) **Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi**, MN Medikal & Nobel, Ankara.
34. Thompson S. G. and Nixon R.M. (2005) How Sensitive are Cost-Effectiveness Analyses to Choice of Parametric Distributions? **Medical Decision Making** 25(4): 416-423.
35. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J. G., Valle T. T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V. and Uusitupa M. (2001) Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle Among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. **New England Journal of Medicine** 344(18): 1343-1350.
36. van Baal P., Meltzer D. and Brouwer W. (2016) Future Costs, Fixed Healthcare Budgets, and the Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. **Health Economics** 25(2): 237-248.