

Diabetik Maküla Ödeminde Başarılı Tedavinin Anlamı ve Maliyeti Nedir?

What is the Meaning of Successful Treatment of Diabetic Macular Edema and Its Evaluation in Value Based Medicine



PROF. DR. SÜLEYMAN KAYNAK

Dr. Kaynak, Tıp Fakültesi eğitimini ve Göz Hastalıkları İhtisasını Ankara Üniversitesi'nde yapmıştır. Mecburi hizmetlerinden sonra, İzmir'de çalışmaya başlamıştır. 1985 yılından bu yana, Dokuz Eylül Üniversitesi'nde öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. 1979 yılından bu yana üyesi olduğu Türk Oftalmoloji Derneğinde bir dönem Genel Başkanlık'ta yapmış olup, şu anda TOD Yüksek Danışma Kurulu üyesidir. TOD içindeki Temel Eğitim ve Mesleki Planlama Birimi, Katarakt ve Refraktif Cerrahi, Tıbbi Retina ve VRC Birimleri Aktif üyesidir. Çok sayıda uluslararası dernek üyeliği vardır ve dergi editörler kurulunda görev yapmaktadır. İzmir Tabip Odası Yönetim Kurulu üyesidir.

Correspondence: M.D. Professor, Süleyman KAYNAK
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, İzmir / TURKEY
Phone: +90 0532 264 12 21
E-mail: skaynak@retina-gm.com

ÖZ

Diabetik maküla ödeminde tedavi ile elde edilen tıbbi başarı yanı sıra, hastanın tedavi sonrasındaki yaşam kalitesi ve tedaviden yararlanma algısı da değerlendirilmelidir. Bu konuda çok sayıda uluslararası değerlendirme ölçütü geliştirilmekte ve olabildiğince objektif değerlendirilmelere gidilmeye çalışılmaktadır. Bunun yanı sıra, gerek hasta ve gerekse kurumlar açısından diabetik makülopatinin tedavi maliyetleri giderek yükselmekte ve özellikle geri ödeme kurumları açısından kritik değerlendirmeler yapılmaktadır. Bu açıdan da yaşam kalitesi ile maliyetler arasında kurulan bağlantılar, yapılan tedavilerin, bireysel, ailesel ve toplumsal katma değeri açısından giderek önemli hale gelmiştir. Bu yazıda, diabetik maküla ödeminin yeni tedavileri ile bu tedavilerde hasta algısı, maliyet ve tedavinin katma değeri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetik maküla ödemi, tedavi maliyeti, yaşam fayda göstergesi.

ABSTRACT

Apart from successful medical treatment of diabetic macular edema, patient's life quality after treatment and how patient assesses the benefits of treatment should be evaluated as well. There are many international evaluation criteria in development in this field striving for objectivity as much as possible. In addition, costs of diabetic maculopathy treatment are increasing both for the patient and the institutions and critical assessments are required for reimbursement. In this respect, linking life quality and costs are becoming significantly important to evaluate treatment's utility value to individuals, families and society.

This article focuses on new treatments designed for diabetic macular edema and patient's self-assessment, costs and utility value of treatment.

Key Words: Diabetic macular edema, treatment cost, utility value.

GİRİŞ

Diabetes mellitus çok eski yıllardan bu yana bilinmekte olan bir hastalıktır. İsa'dan önce 1550 yıllarında yazılmış olan ve daha sonra Ebers papirusları olarak adlandırılan tarihsel dökümanlardan, Hindu doktorların "ballı idrar" tanımına ve Anadolu'daki Aretaeus Cappadocia'nın "vücudu eriten idrar" tanımına kadar, pek çok tanım aslında diabetes mellitusu anlatmaktadır. Diabetik retinopatinin tanımlanarak, bu nedenle ortaya çıkan görme kaybı ile diabet arasındaki ilişkiyi Jager 1856'da tanımlamıştır.

2012 yılında dünyada 366 milyon diabetik hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir ve bu sayı dünya nüfusunun %4'üne tekabül etmektedir.¹ Bu rakamın 2030'da 522 milyon (%9.9) olacağı tahmin edilmektedir ancak diabetiklerin Birleşik Amerika'da %30'luk kısmının, gelişmekte olan ülkelerde ise yaklaşık tahmini %70'lik kesiminin henüz tanı almadığı düşünülmektedir.¹ Bu nedenle diabete bağlı değerlendirmeler her zaman gerçek ihtiyacın altında kalmaktadır.

Diabetik retinopati gelişimindeki sistemik risk faktörleri olarak, diabetin süresi, proteinüri, insülin bağımlılığı, HbA1c düzeyi ve özellikle 30 yaş üzerinde arteriyel hipertansiyon önemli rol oynamaktadır. Yirmi yaş üzeri yaş grubundaki diabetiklerin, diabetik retinopati gelişim prevalansı yaklaşık %30, proliferatif evreye geçmiş olanların oranının yaklaşık %10 ve diabetik maküla ödemi gösterenlerin ise yaklaşık %7 dolayında olduğu bildirilmektedir.² Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılmış olan diabetiklerdeki Optik Koherens Tomografi (OCT) esaslı maküla ödemi sıklığı çalışmasında bu oran %12.6 olarak tespit edilmiştir.³

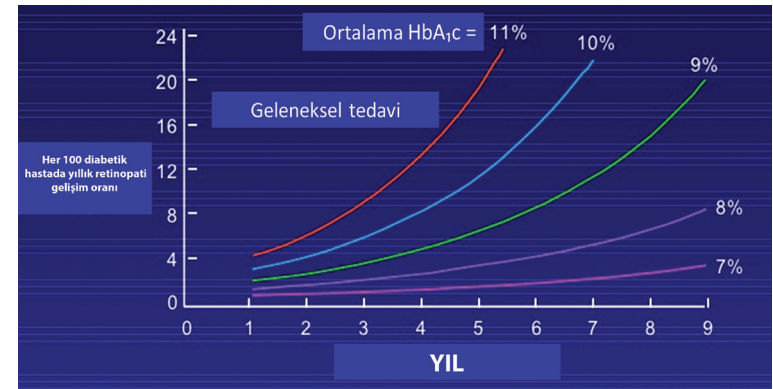
Diabet tanısı almış olan hastalarda, kendilerine önerilen tedavi ve yeni yaşam biçimi ile, hastanın psikolojik olarak bazı özel evreler geçirmesi, bir çok hastalıktan çok farklı olmayabilir ancak, diabette bu tepkiler biraz daha gecikmiş olarak ve komplikasyonlarla birlikte daha belirgin bir şekilde ortaya çıkabilmektedir.

Hastaların kabullenme ve hastalığa uyum sağlayıncaya kadar ilk şok, inkar, öfke-başkaldırma, pazarlık, geri çekilme-depresyon, kabullenme safhalarından geçtiği, bazen de kabul lenemeyip sahte kabul yaşadıkları görülmüştür. Sonunda ise, kaygılı bir kabullenme ile, hastalıkla birlikte yaşama çabası, olağan sürecin aşamalarıdır.⁴

Tüm bu aşamalarda, ama özellikle son aşamalarda, hasta, tedavi ve iyileşme arayışı ve beklentisi içindedir. Bu nedenle diabetik hastalarda, bir süre sonra, hastalığı kontrol etme algısı ile duygusal algılar yarışmaya başlar ve burada kontrol algısı arttıkça hastanın hastalıkla yaşama alışkanlıkları ve yaşam kalitesi de yükselir.

Diabetikler arasında, bayanlarda, çalışanlarda ve meslek sahibi olanlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda, psikolojik destek alanlarda kontrol algısı, duygusal algının önüne geçmektedir ve bu hastalar diabetleriyle daha uygun koşullarda birlikte ve yüksek yaşam kalitesi ile yaşamaya almaktadır. Diabetik hastalarda başta depresyon ve anksiyete bozuklukları olmak üzere ruhsal bozuklukların genel populasyona oranla sık görüldüğü bildirilmektedir.⁵⁻⁶

Geriatrik depresyon ölçeğine göre, hafif, orta ve ağır depresyon oranları, diabetiklerde sırası ile %57, %23 ve %19 olarak seyretmektedir.⁷ Depresyon, hastalığın süresi, yaşın yükselmesi ile ve ilaç kullanım sayısının artmasına paralel olarak ve erkeklerde daha belirgin olmak üzere artış göstermektedir. Eren ve Erdi⁸ diabetik komplikasyonu olan hastalarda majör depresif bozukluk oranını %68, yaygın anksiyete bozukluğu oranını %10 olarak; diabetik komplikasyonu olmayan hastalarda bu oranları sırasıyla %38.9, %3.7 olarak bildirmişlerdir. Hastalık algısı açısından diabetiklerde, en çok yer tutan duygular, "hastalık uzun sürecek", "hastalığı pek kontrole edemiyoruz", "hastalığı anlamakta zorluk çekmekteyiz" ve "tedaviler galiba hastalığın ilerlemesine çok katkı sağlamıyor" şeklindeki duygulardır ve hastaların yaklaşık olarak ¾'ünde izlenmektedir.⁴



Figür: Zaman içindeki HbA_{1c} düzeyi ve retinopati progresyonu.

Tablo 1: Diabetik maküla ödemi tedavisinde ranibizumab çalışmalarının görsel sonuçları.

Çalışma	Çalışma dizaynı	24. ayda EDGK değişimi (harf)
READ-2	0.5 mg IVR vs. lazer vs. kombinasyonu	+7.7 vs. +5.1 vs. +6.8
RESOLVE	0.3 mg vs. 0.5 mg IVR vs. sham	+11.8 vs +8.8 vs. -1.4
RISE/RIDE	0.3 mg vs. 0.5 mg IVR vs. sham	+15.6/12.8 vs. +12.0/+13.0 vs. +7.6/+7.5
DRX.net	0.5 mg IVR+hemen lazer vs. 0.5 mg IVR+sonra lazer vs. 4mg IVT+hemen lazer vs. sadece lazer	+7.0 vs. +10.0 vs. 0.0 vs. +2.0

Son yıllarda, önceki birçok parametrenin yerine daha ön planda olarak, HbA1c düzeyi, retinopati başta olmak üzere komplikasyonların izlenmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Gerçekten de diyabetin sıkı kontrolü, HbA1c kontrolünü kolaylaştırmakta ve bu da, komplikasyonların ve özellikle diyabetik retinopatinin gelişimini olumlu yönde etkilemektedir. Buradaki korelasyon, figür'de açık olarak görünmektedir.² Diyabetik maküla ödeminin tedavisinde, üç yöntemden söz edilmektedir. Lazer, anti-VEGF'ler ve steroidler. Anti-VEGF'lerden bugün ruhsatlı olarak en çok kullanılan ilaç ranibizumab'tır. Ülkelerin hukuki ve sosyal durumuna ve hasta-hekim ilişkilerine bakıldığında, bevacizumab, kullanım ruhsatı olmamakla birlikte yine çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni olarak bu amaçla çalışmaların yürütüldüğü ama ruhsat aşamasına gelmemiş bir anti-VEGF olarak, aflibercept ve nihayet, intravitreal steroid olarak uzun süreli etkisi olan dexametazonun vitreus içi implant formu da ruhsat sırasına girmiş durumdadır. Funatsu ve ark.,⁹ çalışmasında açık olarak görüldüğü üzere, aslında diyabetik maküler ödem bulunan olgularda, diyabetik retinopatinin ağırlığı ile paralel olarak vitreus içindeki VEGF düzeyinde paralel bir artış olmaktadır. Yoshimura ve ark.,¹⁰ ise, VEGF düzeyine paralel olarak diğer birçok enflamasyon mediatörünün ortamda artmış olduğunu ve özellikle bunlar arasında IL-6, IL-8 ve MCP-1 artışının, diğerlerine göre çok daha anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Sohn ve ark.,¹¹ çalışmasında da, bir steroid olarak triamsinolon ile bir anti-VEGF olarak bevacizumab'ın, vitreus içinde artmış olan enflamasyon mediatörlerine olan etkinliği mukayese edilmiştir ve görülmüştür ki, gerçekten, anti-VEGF enjeksiyonu, vitreus içindeki VEGF düzeyini çok ciddi oranda düşürmekte ama diğer anti enflamatuvarlarda bu ölçüde etkili olamamaktadır.

Buna karşılık, steroid olarak triamsinolon, tüm enflamasyon mediatörlerine etkili olmakla birlikte hiçbir zaman VEGF düzeylerini, anti-VEGF'lerdeki kadar etkili bir şekilde düşürmemektedir.¹¹ Buradan çıkacak sonuç, elbette hangi hastada, hangi enflamasyon mediatörünün ne kadar yüksek olduğunu bilememekle birlikte, görünen odur ki, hem çok yükseldiği bilinen VEGF 'ün hem de diğer enflamasyon mediatörlerinin, baskılanması ile diyabetik maküler ödemin daha etkili kontrolü mümkün olabilecektir.

Ranibizumab'ın (Lucentis/Novartis), diyabetik maküler ödemde uygulaması ile ilgili olarak çok sayıda çok merkezli çift kör prospektif çalışmalar yapılmıştır. READ-1-2, RESOLVE, RESTORE, DRCR-net, RISE ve RIDE çalışmaları bu konuda yapılmış önemli çalışmalardır.¹²⁻¹⁹

Bu çalışmaların hepsinde de ranibizumab kullanılmış hasta gruplarında, başlangıç görme keskinliğine göre anlamlı artışlar olmuştur ve bu artışlar her zaman kontrol gruplarına göre daha yüksek düzeyde gerçekleşmiştir (Tablo 1).

OCT'de takip edilen maküla kalınlığında bu yönde azalma gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmaların toplam olarak ortaya koyduğu bulguları çok genel ve kabaca ifade edecek olursak, 3 yıllık bir takip süresi göz önüne alındığında, 3 yılda yaklaşık olarak 28-36 vizit yapılmış, ortalama 12-15 dolayında enjeksiyon yapılmış ve çalışmalardan bazılarında arada lazer uygulamaları yapılmıştır. Ancak bu dönemin sonucunda, yaklaşık olarak, hastaların yarısında 2 satır, dörtte birinde ise 3 satırlık görme artışı elde edilmiş olmaktadır.

Aflibercept (Eylea/Bayer) diğer bir anti-VEGF olarak diyabetik maküler ödemde yine prospektif bazı çalışmalarda kullanılmıştır. DA VINCI, VIVID, VISTA çalışmaları yapılmıştır.²⁰⁻²¹

DA VINCI çalışmasında, 24. Haftada ortalama 5.5 enjeksiyon ile ortalama +11.4 harf kazanımı sağlanmıştır. Avrupa'da yapılmış olan VIVID çalışması ile ABD'de yapılmış olan VISTA çalışması, esasta benzer bir düzenleme ile yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen genel bilgi ise, 52. Haftada 8-12 enjeksiyon sayısı ile yaklaşık 2 satır dolayında artış elde edilmiştir. Diabetik maküler ödemde, steroid uygulaması olarak, dexametazon implant (Ozurdex/Allergan), yine çok merkezli çalışmalarda kullanılmıştır. Bu amaçla PLACID, CHAMPLAIN ve MAED çalışmaları yapılmıştır.²²⁻²⁴ PLACID çalışması da diabetik maküler ödemde Ozurdex uygulaması sonrasında 1 yıl takibe dayalı bir çalışma olup, ortalama 1.6 enjeksiyon sayısı mevcut olup, yine ortalama olarak 2.3-2.4 seans dolayında lazer desteği sağlanmıştır.

Bu seride, 2 satırlık kazanç hastaların yaklaşık %25-28'lik kısmında sağlanmıştır.²²

CHAMPLAIN çalışması aslında vitrektomize gözde mevcut olan diabetik maküler ödemde dexametazon uygulaması sonuçlarını bildirmiştir ve tedavinin 8-13. haftalarında hastaların %30'luk bir kısmında 10 harf ve daha iyi görme artışları sağlanmıştır. Maküla kalınlığı da bu bulgulara paralel bir azalma görünümü vermiştir.²³

MEAD çalışması daha uzun soluklu bir çalışmadır ve lazer desteği almaksızın yapılmış ve 3 yıl takibi olan bir çalışmadır. Enjeksiyon sayısı ortalama 4.1'dir ve bu süre sonunda 3 satırlık görme kazancı oranı yaklaşık olarak %22.2 olarak saptanmıştır.²⁴ Bu çalışmaların, düzenlenmesindeki farklılıklar nedeni ile bire bir karşılaştırma olanağı tam olarak mümkün görünmemektedir. Bununla birlikte, en çok kullanılan anti-VEGF olarak ranibizumab ile uzun süreli steroid uygulamasının yine en çok kullanılan örneği dexametazon implant uzun süreli çalışmalarda karşılaştırılabilir sonuçlar vermişlerdir: Açıkcası, ranibizumab ile yapılan RESTORE ve DRCR-net çalışmaları ile, dexametazon implantın MAED çalışması karşılaştırılabilir özellikte görünmektedir.

Bu çalışmalarda takip süresi 3 yıldır. Ranibizumab çalışmalarında ortalama vizit sayısı 28-36 olarak yapılmış, dexametazon implant çalışmasında ise ortalama vizit sayısı 24 olarak saptanmıştır.

Ranibizumab çalışmalarında, 3 yılda enjeksiyon sayısı 12-15 dolayında olup, ortalama 13.5 enjeksiyon yapılmıştır.

Dekzametazon implantta ise uygulama sayısı 4.1 olarak belirmiştir, ancak ranibizumab çalışmalarında zaman zaman PRN olarak lazer desteği konulmuştur. Dekzametazon çalışmasında lazer desteği yoktur.

Bu çalışma gruplarında üç yıllık takip sonunda 3 satır kazanç açısından bakıldığında ise, hastalarda ortalama 3 sıra görme artışı ranibizumab çalışmalarında %25 iken, dexametazon implant çalışmalarında %22.2 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmaların sonuçlarına bakılacak olursa, esasen bizim hekim olarak, diabetik maküler ödemde hastamıza yapabileceğimiz vaatler ve yol göstermeler (öngörüler) ancak şu boyutta olabilecektir:

Öngörü Tablosu:

a. Sistemik kontrolünüz çok önemlidir ve mutlaka HbA1c takibi çok yakından ve etkili yapılmalıdır. Bu diabetik maküler ödem açısından çok önemli bir göstergedir.

b. Biz size önümüzdeki üç yıllık dönem için bir plan yapabilir ve bilgilendirme yapabilir durumdayız ve buna göre, bu süre içinde ortalama 1-1.5 aylık aralarla vizite gelmeniz gerekmektedir ve dolayısı ile yapılacak olan tedavinin türüne göre, 24 ile 36 adet vizite gelmeniz gerekecektir.

c. Ranibizumab tercih etmemiz halinde ortalama olarak 13.5 dolayında enjeksiyon yapılması, dexametazon implant yapıldığında ise, ortalama 4.1 sayıda enjeksiyon yapılması gerekecektir.

d. Zaman zaman gerektiğinde 2-3 lazer seansı dolayında da olsa lazer desteği gerekebilir.

e. Bu uygulamaların sonucunda ise, görmenizde artış olarak 2 satır artış yaklaşık %50 olasılıkla, 3 satır artış ise yaklaşık %25 olasılıkla gerçekleşebilir.

Burada gösterilen 5 maddelik "öngörü" nün, arka planında esas olarak maddi ve manevi bir yük (burden) mevcuttur. Bunun maddi yükünü hesaplamakta elbette ülkeden ülkeye, sosyal güvenlik kurumlarının ödemelerine göre çeşitli ayrıntıda hesaplar yapılabilir. Hastalığa yapılan yatırımın, hastalığı tedavi ederek kişiye veya topluma yapacağı katkıya dönüşmesi ile ortaya çıkacak toplumsal katma değer hesapları, "katma değere dayalı tıp" (value based medicine) yöntemleri ile hesaplanabilir. Ancak, bu "öngörü" nün hasta kişi, yakın çevresi, aile ve toplum için maliyetini hesap ederken bu arka planı tüm ayrıntısı ile görmek gerekmektedir.

Tablo 2: Diabetle ilgili komplikasyonlarda yaşam kalitesi algısı ve yaşam fayda göstergeleri.

Komplikasyon	Mean	Median	Mode	SD	Skewness	Kurtosis
Anjina	0.64	0.75	0.95	0.31	-0.65	-0.87
Hafif strok	0.70	0.85	0.95	0.31	-0.99	-0.36
Major strok	0.31	0.26	0.05	0.31	0.90	-0.46
Diabetik Nöropati	0.66	0.85	0.95	0.34	-0.79	-0.87
Amputasyon	0.55	0.55	0.95	0.36	-0.25	-1.46
Diabetik retinopati	0.53	0.50	0.05	0.36	-0.17	-1.53
Körlük	0.38	0.35	0.05	0.35	0.49	-1.26
Diabetik nefropati	0.64	0.80	0.95	0.35	-0.72	-1.02
Son dönem renal hastalık	0.35	0.25	0.05	0.33	0.66	-1.03

Bu arka planda, örneğin HbA1c düzeni için uzun süreli diabet kontrolü ve bunu yaparkenki, diyet, kalori tüketim modelleri, konsültasyonlar ve tetkikler, göz kontrolüne gelirken, aile veya bakıcı desteği, yol ve hastane içi hizmet mekanizmalarını kullanma, ayrıca yapılacak tetkikler ve göz konsültasyonuna hazırlanma ve konsültasyonun yapılması, tedavi gerektiğinde, ister lazer uygulaması olsun, isterse intravitreal enjeksiyon uygulaması olsun, dökümanlaştırma ve raporlama, hastaneye yatış ve diğer mekanizmaların işletilmesi, uygulama sonrasında ilaç kullanımı ve maliyetleri ve tüm bunların neredeyse her 30-45 günde bir tekrarının yarattığı manevi ve maddi maliyet ve yükün tespiti, aslında her zaman hesaplanabilenden çok daha fazla olacaktır. Dolayısı ile bizim “öngörü” olarak hastaya sunduğumuz yol haritasının, hasta yönünden görülen, ve görülemeyen kısmıyla yapılacak değerlendirilmesi önemlidir. Bu hem hastanın kontrolleri ve tedavisinin bu takvime sadık kalarak yapılması, hem de maddi maliyete ilişkin mekanizmaların işletilmesi bakımından önemlidir, acaba hasta ve yakın çevresi kendi görüşü açısından bir maliyet analizi yaparak, hastanın düzenli takibine rıza gösterecek midir? Bu yapılmadığında acaba maddi ve manevi maliyet ne kadar artabilir? Gerek hasta ve yakınları açısından ve gerekse kamu ve kamu adına işlem yürütmekte olan hekimler ve diğer kurumlar açısından, bu süreçler “yaşam kalitesi” çerçevesi içinde değerlendirilip hesaplanır.

Yaşam kalitesi, göz hastalıkları açısından iki türlü değerlendirilebilir;

1. Genel Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (Health Related Quality of Life: HRQoL).
2. Görme Keskinliği ile İlişkili Yaşam Kalitesi (Vision Related Quality of Life: VRQoL).

Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi tespitinde 5 temel ölçüte bakılır: Mobilite, kişisel bakım, genel aktiviteler, ağrı ve rahatsızlıklar, anksiyete ve depresyon. Burada direkt olarak görmeye ilişkin bir ölçüt yoktur ama ilk üç ölçüt içinde genel olarak görme önemli bir unsurdur.

Hastaların hastalıkları ve tedavileri sonrasındaki durumları hakkında, hastalıklarının nasıl algıladıkları hakkında fikir yürütmenin en uygun yolu esas olarak “Genel Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi” değerlendirmesini hastaya yaptırabilmektir. Böylece hasta, bu kriterlere göre kendi yaşam kalitesini nasıl algıladığına göre bir değerlendirme yapacaktır.

Görme Keskinliği ile İlişkili Yaşam Kalitesi değerlendirmesi, benzer ilkelerle ancak farklı ölçütler kullanılarak yapılabilmektedir.

Buradaki ölçütler, hastanın genel görme değerlendirmesi, uzak görme güçlükleri, yakın görme güçlükleri, renk görme güçlükleri gibi doğrudan görmeye ilişkin değerlendirmelerden hareketle hesaplanır.

Tablo 3: Görme keskinliği gruplarına göre yaşam fayda göstergeleri.

Görme Keskinliği	Sunulan Örnek (n=221)	Brown ve arkadaşları (n=95)*	P
Toplam görme kazancı	0.79 (SD 0.23)	0.77 (SD 0.21)	0.313
Görsel kazanım (İyi gören göz dikkate alınarak)			
6/7.5 veya daha iyi	0.881 (SD 0.19)	0.85 (SD 0.19)	0.568
6/9 veya 6/15	0.786 (SD 0.22)	0.78 (SD 0.20)	0.873
6/18 veya 6/30	0.728 (SD 0.26)	0.78 (SD 0.19)	0.423
6/60 veya 6/120	0.730 (SD 0.22)	0.64 (SD 0.15)	0.281
Parmak sayma-Işık hissi	0.478 (SD 0.47)	0.64 (SD 0.15)	0.281

. Veriler Brown ve Arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır.
. Son iki kategori χ^2 testine göre yapılmıştır.

Ayrıca, başkalarına bağımlılık, rol sınırlanmaları, mental sağlık, sosyal fonksiyonlar, araba kullanma ve ağrı algılaması gibi nispeten görmeyle bağlantılı genel yaşam kalitesini etkileyen ölçütlerle de değerlendirilir. Bu değerlendirmede hastanın bu ölçütleri göz önünde bulundurarak yaptığı beyanlardan hareketle yaşam fayda göstergesi (utility value) saptanmaya çalışılır.

Bu saptamada hastanın kendi yaşam algısı ile hastalığı arasında subjektif bir bağlantı kurması istenir ve hastaya sıfır ile bir arasında bir rakam söylemesi istenir. Burada söylenecek "sıfır" rakamı, ölüm ve buna yakın bir yaşam kalitesi algısını ifade ederken, "bir" rakamı mükemmel yaşam kalitesi algısını ifade eder. Buna göre diabetik hastalarda genel sağlık durumu ile ilintili yaşam kalitesini ifade eden yaşam fayda göstergesi hesabına göre yapılan algı değerlendirmelerinde, görmeyi etkileyen diabetik retinopati ortalama değer olarak 0.53 rakamı ile ifade edilirken, görmenin tam kaybına uyan ve körlük diye ifade edilen hal ise ortalama 0.38 ile ifade edilmektedir (Tablo 2).²⁵ Kaldı ki, görme keskinliği ile ilintili yaşam kalitesi esaslı bir çalışmada da parmak sayma ile ışık kaybı arasındaki görmeler ile ilgili olarak hastaların yaşam fayda göstergesinin 0.478 ile 0.59 arasında değiştiğini görmekteyiz (Tablo 3).²⁶ Brown tarafından yapılan yaşam fayda göstergesi çalışmasında da, görme derecelerine göre değerlendirmeler saptanmıştır ve burada ortalama değer olarak 0.77 gibi bir rakam ortaya çıkmaktadır.

Bu bulgular açısından bakıldığında, diabetik retinopatili bir hastanın yaşam kalitesi (0.53) bilateral amputasyon (0.55) ya da körlük derecesindeki bir görme kaybı (0.38), ağır felç (0.31) veya terminal evrede böbrek yetmezliği (0.35) ile kıyaslanmaktadır.²⁵ Aslında diabetik retinopati ve makülopati ile ilintili olarak ortaya çıkan görme kayıplarındaki yaşam kalitesi algısı, yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, YBMD'deki yaşam kalite değerlendirmeleri ve yaşam fayda göstergeleri ile diabetik retinopatiye bağlı göstergeler arasında bir paralellik kurulabilir ve bu anlamda, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu YBMD'ye bağlı göstergeler ile farklı hastalıkların kıyaslanmasında kullanılan yaşam fayda gösterge tablosu iyi bir fikir verebilir (Tablo 4).²⁷ Yaşam kalitesi algısı, yaşam fayda göstergesi ile saptandıktan sonra, hastaların bu algı değerlendirmelerinden hareketle, uğradıkları yaşam kalite kaybının da tespiti yapılabilir. Burada farklı yöntemler olmakla birlikte, en sık olarak "ömür takası" (time trade off) metodu kullanılmaktadır.

Bu yöntemde, hastaya sorulan soru basit ama biraz da acıtıcı bir sorudur; "bu hastalığınız olmasaydı, bundan sonraki 10 yılınızın ne kadarından vazgeçerdiniz?" ya da, "diyelim ki bu hastalıkla 10 yıl daha yaşayacaksanız, bu hastalık olmadan kaç yıl yaşamayı seçerdiniz?" Elbette bu soruların çok değişik versiyonları oluşturulabilir ve buradan hareketle, kişilerin toplam olarak algıladıkları yaşam kalitesinin, kalan ömürle ilgili olan bağlantısı oluşturulabilir.

Tablo 4: YBMD ve farklı hastalıkların “ömür takası” yöntemi ile saptanan yaşam fayda göstergesi tablosu.

Hastalıklar	TTO (Ömür takası) fayda değerleri göstergesi
Grup 1	
HIV, asemptomatik	0.94
S/P miyokard enfarktüsü, asemptomatik	0.93
Tüm kanserler	0.92
Osteoporoz	0.91
İnme, hafif (genel aktivitelerini gerçekleştirebilme)	0.90
İmpotans	0.85
Gut	0.86
YBMD, hafif (iyi gören gözde görme keskinliği 20/20-20/40)	0.83
Vertebral fraktür	0.82
HIV, semptomatik	0.82
Anjina, orta düzeyde	0.80
S/P miyokard enfarktüsü, anjina ve konjestif kalp yetmezliği	0.78
Prostat kanseri (ağrısız, normal mesane, normal seksüel fonksiyon)	0.78
Grup 2	
Klaudikasyon, ciddi	0.74
Prostat kanseri (ağrı kontrollü; ±normal mesane, bağırsak ve seksüel fonksiyon)	0.72
AIDS	0.70
İnme, orta derece (yardım gerektiren ancak desteksiz yürüeyebilen)	0.69
YBMD, orta derece(İyi gören gözde görme keskinliği 20/50-20/100)	0.68
Kalça kırığı	0.63
Hospitalize tüberküloz	0.60
Anjina, ciddi	0.58
Ülseratif kolit, cerrahi gerektiren	0.58
Ev diyalizi	0.56
Grup 3	
YBMD, ciddi (iyi gören gözde görme keskinliği $\leq 20/200$)	0.47
YBMD, çok ağır (iyi gören gözde görme keskinliği $\leq 20/800$)	0.39
Prostat kanseri, ileri evre (kontrol edilmeyen ağrı, normal olmayan mesane, bağırsak ve seksüel fonksiyon, depresyon, ciddi güç kaybı)	0.35
İnme, ciddi (6 ay yatak bağımlı, inkontinans ve yakın takip gerektiren)	0.34
Total körlük (ışık hissi kaybı)	0.26
İnme, ciddi, afazik	0.26
İnme, ciddi, total paralizik (10 yıl)	0.20

Bunun bir örnek üzerinden daha anlaşılır hale getirilmesi mümkündür. İyi gözünün görmesi örneğin 0.2-0.4 arasında olan diabetik retinopatili hastaların yaşam kalitesi algısı değerlendirilmelerinde, yaşam fayda göstergesi ortalama 0.68 olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı rakam, iyi gözün görmesi 0.5-1.0 arasında olan hastalar için de ortalama 0.86 olarak çıkmaktadır. Burada bir somut hasta üzerinden olgu değerlendirmesi yaparsak, örneğin tedavi ile bir hastanın görmesinin 0.4'ten 0.6'ya çıktığını yani 2 satır arttığını ya da 10 harf arttığını düşünürsek, yaşam fayda göstergesi de bu çizelgele göre örneğin 0.68 den 0.86 ya çıkmış olacaktır. Yani yaklaşık olarak yaşam fayda göstergesinde 0.2 dolayında bir artış sağlanmış olacaktır.

Buradaki hesaplama kabaca şöyle yapılmaktadır, yaşam fayda göstergesindeki artış olan 0.2 ile örneğin 10 yıllık bir yaşamdan ne kadarının takas edileceğine ilişkin kanaati saptamak için $10 \times 0.2 : 2$ hesaplaması ile 2 yıllık bir süre ortaya çıkmaktadır. Yani bu hasta, görmesinin 0.4'ten 0.6'ya çıkması ile aslında yaklaşık olarak hayatındaki 2 yıllık kısalmayı önlemiş olmaktadır. Başka bir deyişle "ömür takası" anlamında bu hastanın iyi gözündeki 10 harf artış, 2 yıllık bir ömüre denk gelmektedir.

Bu değerlendirmeler, yukarıda değinildiği gibi, ömür takası yöntemine göre yapıldığında, benzer beyanlarla karşılaşılmaktadır. Bir göz 0.5 iken 2. göz tam düzeyinden 0.8'e düşerse, hastaların bu son 2 satır için ömürlerinden 1.5 yıl kadar bir süreden vazgeçebilecekleri görülmüştür.²⁸ Buna benzer bir şekilde örneğin gözlerden birisi el hareketine düştüğünde, daha iyi görmek için kalan 10 yılının 4.1 yılından vazgeçebilmektedirler. Burada çok yaklaşık bir değerlendirme yapacak olursak, görmesi iyi düzeyde olan bir diabetik hasta görmesindeki 2 satır azalması yerine, kalan ömrünün %15'inden vazgeçebilmektedir.

Bu rakamlar birbirleri ile yaklaşık bir uyum göstermektedir, yani diabetik retinopatili hastalar, çok kabaca yapılan hesaplara dayanarak, 2 satır kaybın kalan 10 yılın 1.5 yılına tekabül ettiğini, buna karşılık, iki satır kazanç ile 10 yıllık bir ömrün 12 yıla doğru uzadığından söz edebiliyoruz.

Bütün bu hesaplamalar aslında şu amaçla yapılır; bir hastayı tedavisiz bıraktığımız zaman ortaya çıkacak yaşam kalite kaybının ve maliyetin, insan hayatının ne kadarlık kısmına

tekabül ettiği ve maddi karşılığının toplamının bulunması; ya da tersinden söylersek, bir hastayı tedavi ederek ve görmesinde artış sağladığımızda, her artırılan satırın karşılığının yaşam kalitesine nasıl yansıdığına saptanması ve teorik olarak kalan ömür süresine bir ekleme yaptığının tahmin edilmesi ya da teorik olarak öngörülmesidir.

Daha da özgün bir örneğe dönersek, yukarıda italik harflerle yazılmış olan öngörü tablomuz, uzun, çok merkezli, çift kör, kontrollü prospektif çalışmalar ile bulunmuş sonuçların özettir ve örneğin ranibizumab ile tedavi planlanan ve sistematik kontrolü iyi olan bir diabetik maküler ödem hastasına, 3 yılda 24-36 arasında vizit ve toplam 13.5 adet enjeksiyon ile %25 ihtimal ile 3 satır, %44 ihtimalle de 2 satır artış vaddebiliyoruz.

O halde, bu sürecin toplam maliyeti biliniyorsa ise, bu tür bir maliyet üzerinden örneğin kazanılan her bir satırın maliyetini hesaplamak mümkündür. Bu maliyet göze alınarak tedavi yapıldığında, iki satır görme artışının kişinin yaşamı açısından 2 yıla tekabül ettiğini söyleyebiliriz.

Ya da yine yaklaşık olarak şunu söyleyebiliriz, diabetik retinopatili hastalar, tedavi ile elde ettikleri her satır ile birlikte, kalan ömürlerinin yaklaşık %10'u kadar daha ömür kazanmaktalar ya da buna tekabül eden bir yaşam kalitesi artışı elde etmektedirler. Bu noktada da aslında yaşam kalitesinin korunması açısından, yaşanan yıllarda, yaşam kalitesinin korunmasının da önemli olduğu düşünülür.

Yani "Yaşam kalitesini bozmadan yaşamı uzatmak" anlamında "quality adjusted life year" ya da kısaca QALY hesaplamaları da yapılmaktadır.

Teorik olarak yukarıda açıkladığımız ömür uzamaları bu anlamda ele alınabilir. QALY değerleri, bir hastalığın, kamu açısından tedavisinin değerlendirilmesi bakımından da önemsenmektedir. Söz gelimi, ABD'de, yaşam fayda göstergesi 0.48 olan bir hastalığın yıllık maliyeti 60.000 USD olarak hesaplanmıştır.²⁹ Bu noktada "toplumsal tedavi yararlılığı" indeksi ortaya konur.

Bu kavram; Toplumsal Tedavi Yararlılığı İndeksi= Yıllık tedavi maliyeti/QALY olarak hesaplanır. Bunun önemi hastalıkların tedavisinde yapılacak yatırım planlamaları ile ilgilidir ve bu yaklaşım, Birleşik Amerika'da hastalık geri ödemelelerinde göz önünde bulundurulmuş bir ölçüt haline gelmektedir.

Eğer bu index yıllık 25.000 USD altında ise, tedavisi ucuz hastalık (very cost effective diseases), 25.000-50.000 USD aralığında ise tedavisi uygun hastalık (cost effective diseases), 50.000-100.000 USD aralığında ise, maliyeti sınırdaki hastalık (marginal cost effective diseases), 100.000 USD üzerinde ise maliyeti yüksek hastalık (not cost effective) olarak tanımlanmaktadır.³⁰

Hastalıklara ve insanların tedavi ihtiyaçlarına, salt ekonomik ölçütler içinden bakılması elbette hiçbir şekilde insani bir yaklaşım değildir. Ancak yine de hastalıkların tedavisinde, kişilerin sağlık hizmetine ulaşabilmeleri ve en uygun ve çağdaş tedaviyi alabilmeleri açısından, sosyal güvenlik kurumlarının, gider odaklı planlamalar yapmasında bu tür yaklaşımların yapılması, sadece finansman tekniği yünden kabul görebilir.

Buradaki hesaplamalardan hareketle şu rahatlıkla söylenebilir, ülkemizin maliyetleri ile, diabetik maküler ödemde kullanılan ilaçlar ve tedavi protokolü ne olursa olsun, hala tedavisi ucuz hastalık sınıfına girecek alandadır. Bu nedenle sosyal güvenlik açısından sadece maliyet açısından bakılsa bile bu tedavilerin, mali verimi yüksek tedaviler olduğu söylenebilir. Amerika'da görmesi kaybedilmiş olarak bir hastanın yıllık yaşam maliyetinin ortalama 5.000-14.296 USD kadar artış gösterdiği saptanmıştır.²⁹ Bu da, tedavi maliyetlerinin hesaplanmasında, çok daha duyarlı yaklaşımlarda bulunmamız gerektiğini göstermektedir.

Bu da aslında, diabetik makülopatili hastaların, oldukça uzun süreli olmakla birlikte ve tüm zahmet ve masrafa rağmen, önerilmiş protokollere uyarak mutlaka ve ısrarla tedavi edilmelerinin, sadece insani açıdan değil; gerek kendileri, gerek çevrelerindeki insanlar ve aileleri ve gerekse toplum için ne kadar anlamlı olduğunu ve toplum olarak bu maliyete mutlaka katlanılmasının çok doğru yaklaşım olduğunu vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-49.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
3. Türüthan D, Kaynak S. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde takip edilen diabetik hastalarda diabetik makula ödemi prevalansının, etki eden sistemik bulguların ve riskfaktörlerinin incelenmesi, Uzmanlık tezi, 2013.
4. Demirtaş A, Akbayrak N. Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların hastalıklarına uyum ve kabullenme kriterlerinin belirlenmesi. *Anatol J Clin Investig* 2009;3:10-8.
5. Gülseren L, Hekimsoy Z, Gülseren Ş ve ark. Diabetes mellituslu hastalarda depresyon anksiyete, yaşam kalitesi ve yetiyitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;12:89-98.
6. Altunoğlu EG, Sarı Z, Erdenen F ve ark. Tip 2 Diabetes mellituslu hastalarda diabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile depresyon, anksiyete ve yetiyitimi arasındaki ilişki. *İstanbul Tıp Derg* 2012;13:115-9.
7. Uysal Y, Akpınar E. Tip 2 Diabetli hastalarda hastalık algısı ve depresyon. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cukurova Medical Journal* 2013;38:31-40.
8. Eren İ, Erdi Ö. Tip II diabetes mellitusta komplikasyonların psikiyatrik komorbiditeye etkisi. *3P Dergisi* 2004;12:209-16.
9. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-6.
10. Yoshimura T, Sonoda K-H, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009;4:8158.
11. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011;152:686-94.
12. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.e1.
13. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
14. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
15. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013;120:2004-12.
16. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology* 2014;13:01167-6.
17. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.

18. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
19. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
20. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1658-65.
21. Schmidt-Erfurth U. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in DME: results of two phase III studies (VIVID-DME and VISTA-DME). Paper presented at: the 13 th Euretina Congress; September 27;2013.
22. Callanan DG1, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. PLACID Study Group. *Ophthalmology* 2013;120:1843-51.
23. Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. CHAMPLAIN Study Group. *Retina* 2011;31:915-23.
24. MEAD Study Group, Phase III, multicenter, masked, randomized, sham-controlled trials to assess the safety and efficacy of 700 µg and 350 µg dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEX PS DDS®) applicator system in the treatment of patients with diabetic macular edema. Presented by David S. Boyer, MD at the American Academy of Ophthalmology meeting, 2013.
25. Huang E.S, Brown S, Ewigman B.G. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments diabetes care. 2007;30:2478-83.
26. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2008;92:89-92.
27. Brown GC, Brown MM, Sharma S et al. The burden of age related macular degeneration: a value based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:173-86.
28. Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. Utility values and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:324-30.
29. Vijan S1, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:889-96.
30. Li R, Zhang P, Barker LE, et al. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: A Systematic Review *Diabetes Care* 2010;33:1872-94.

Makaleye katkılarından dolayı Dr. Rukiye AYDIN'a teşekkür ederiz.