

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAĞKALIM ANALİZ YÖNTEMLERİ VE
KARACİĞER NAKLİ VERİLERİ İLE BİR
UYGULAMA**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Feyza İNCEOĞLU
BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

MALATYA-2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SAĞKALIM ANALİZ YÖNTEMLERİ VE
KARACİĞER NAKLİ VERİLERİ İLE BİR
UYGULAMA**

Feyza İNCEOĞLU

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

MALATYA-2013

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı, Danışman

Prof. Dr. Saim YOLOĞLU



Üye

Doç. Dr. Cemil ÇOLAK



Üye

Yrd.Doç. Dr. Harika G. GÖZÜKARA BAĞ



ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2013 tarih ve 2013/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sedat YILDIZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince gösterdiği özveri, emek, paylaştığı bilgi ve deneyimleri ayırdığı zaman ile her zaman yanımda olan her konuda yardımını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, çalışmada kullandığımız verileri bizimle paylaşan Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakil Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Sezai YILMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışma Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakil Enstitüsünde nakil yapılan hastalardan alınan veriler yardımıyla sağkalım analizi yöntemlerinin (Yaşam Tablosu Analizi, Kaplan – Meier Analizi, Cox Regresyon Analizi) sonuçlarını birbirleriyle karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır.

Çalışmada 2002 yılı Mart ayı ve 2012 yılı Kasım ayı arasında karaciğer nakli yapılan 894 hastaya ait bilgiler kullanılmıştır. Hastaların nakil sürelerinden sonra sağkalım süreleri 127 ay boyunca gözlemlenmiştir.

Yapılan nakillerde araştırmaya alınan 894 hastanın %41,2'si ölmüş %58,8 'i ise hayatta kalmıştır. Hastaların %34,9'u verici ile akraba değilken, %64,9'u akrabadır. Vericilerin %2'si hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan nakillerde vericilerin %76,6'sı canlı ve %23,3'ü kadavradır.

Alicıların %67,7'si erkek ve %32,4'ü bayandır. Vericilerin %57,8'i erkek, %41,8'i bayan ve vericilerin %3'ünün hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Yapılan analizlerdeki sonuçlarda alıcının cinsiyeti ve alıcının ayrıntılı kan gruplaması üç analiz sonucuna göre de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vericinin ayrıntılı kan gruplaması, alıcı ile vericinin ayrıntılı kan gruplaması karşılaştırması, alıcının yaş gruplaması ve donör tipi ise iki analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: sağkalım analizi, yaşam tablosu analizi, kaplan meier analizi, cox regresyon analizi, sağkalım dağılımları, karaciğer nakli

SURVIVAL ANALYSIS METHODS AND AN APPLICATION WITH DATA OF LIVER TRANSPLANT

ABSTRACT

This study has been done to compare the results of Analyze methods like Life Table Analysis, Kaplan – Meier Analysis and Cox Regression Analysis and all data has supplied from patients who have been transplanted in Turgut Özal Medical Center Liver Transplant Institute.

Used information belong to 894 patients who have been liver transplanted between March 2002 and November 2012. Surviving time has been monitored for 127 months after transplanting.

%41.2 died, %58.8 alive out of 894 transplanted patients %34.9 of patients haven't any relationship with donors on the other hands %64.9 of patients have. No information about donors %2.

%76.6 was alived %23.3 was cadovered of transplantations %67.7 was male %32.4 was female of receiver %57.8 was male, 441.8 was female of donors and no information about %3.

To the result of three tests; gender and blood group details of receiever have significant differences statistically. To the blood group details of donors, the age group of receive, the type of donors and detailed comparison of donor and receiver blood grouping have significant differences statistically.

Key Words: Survival Analysis, Life Table Analysis, Kaplan-Meier Analysis, Cox Regression Analysis, Live Transplantation

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ONAY SAYFASI..... | I |
| TEŞEKKÜR..... | II |
| ÖZET..... | III |
| ABSTRACT..... | IV |
| İÇİNDEKİLER..... | V |
| TABLolar DİZİNİ..... | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | XII |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Sağkalım Analizi..... | 6 |
| 2.1.1. Sağkalım Analizinde Kullanılan Veri Türleri..... | 11 |
| 2.1.1.1. Sansürlü Veri Çeşitleri..... | 15 |
| 2.1.1.1.1. Sağdan Sansürlü Veri Tipleri..... | 15 |
| 2.1.1.1.2. Soldan Sansürlü Veri Tipleri..... | 17 |
| 2.1.1.1.3. Aralık Sansürlü Veri Tipleri..... | 17 |
| 2.2. Sağkalım Zamanı Fonksiyonları..... | 17 |
| 2.2.1. Sağkalım Fonksiyonu (Survival Function)..... | 17 |
| 2.2.2. Hazard Fonksiyonu (Koşullu Başarısızlık Oranı)..... | 20 |
| 2.2.3. Sağkalım Fonksiyonları Arasında İlişki..... | 21 |
| 2.3. Sağkalım Analizi Yöntemleri..... | 23 |
| 2.3.1. Parametrik Analiz Yöntemi..... | 23 |
| 2.3.1.1. Sağkalım Dağılımları..... | 25 |
| 2.3.1.1.1. Üstel Dağılım..... | 25 |
| 2.3.1.1.2. Weibull Dağılımı..... | 27 |
| 2.3.1.1.3. Log-normal Dağılım..... | 29 |
| 2.3.1.1.4. Gamma Dağılımı..... | 30 |
| 2.3.1.1.5. Log-lojistik Dağılım..... | 31 |
| 2.3.1.1.6. Diğer Sağkalım Dağılımları..... | 31 |
| 2.3.1.2. Grafik Yöntemleri ve Uyum İyiliği Testleri..... | 34 |
| 2.3.1.2.1. Grafik Yöntemleri..... | 34 |
| 2.3.1.2.1.1. Olasılık Grafiği..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 2.3.1.2.1.2. Hazard Grafiği..... | 34 |
| 2.3.1.2.3. Uyum İyiliği Testi | 35 |
| 2.3.1.2.3.1. Skor Test İstatistiği | 36 |
| 2.3.1.2.3.2. Olabilirlik Oran Test İstatistiği..... | 37 |
| 2.3.2. Parametrik Olmayan Analiz Yöntemleri..... | 37 |
| 2.3.2.1. Yaşam Tablosu Analizleri | 39 |
| 2.3.2.2. Kaplan-Meier Yöntemi..... | 47 |
| 2.3.2.2.1. Kaplan – Meier İçin Sağkalım Fonksiyonunun Tahmini | 47 |
| 2.3.2.2.1.2. Kaplan – Meier Yöntemi İçin Sağkalım Zamanının Yüzdelik Tahmini..... | 51 |
| 2.3.2.2.1.3. Kaplan – Meier Yöntemi İçin Sağkalım Fonksiyonunun Aralık Tahmini..... | 51 |
| 2.3.2.2.1.4. Nelson – Aalen Hazard Tahmin Edicisi..... | 52 |
| 2.3.2.2.1.5. Nelson – Aalen İçin Sağkalım Fonksiyonunun Tahmini | 53 |
| 2.3.2.2.1.6. Fleming Harrington ve Altshuler İçin Sağkalım Fonksiyonunun Tahmini..... | 53 |
| 2.3.2.3. İki Sağkalım Dağılımının Karşılaştırılması..... | 53 |
| 2.3.2.3.1. Gehan’ın Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi | 56 |
| 2.3.2.3.2. Peto ve Peto’nun Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi | 57 |
| 2.3.2.3.3. Cox – Mantel Testi | 57 |
| 2.3.2.3.4. Logrank Testi | 58 |
| 2.3.2.3.5. Cox F Testi..... | 59 |
| 2.3.3. Yarı Parametrik Analiz Yöntemleri..... | 59 |
| 2.3.3.1. Cox Regresyon Modeli..... | 62 |
| 2.3.3.1.1. Wald Testi..... | 66 |
| 2.3.3.1.2. Olabilirlik Oran Testi (LRATIO)..... | 67 |
| 2.3.3.1.3. Skor (Score) Testi..... | 67 |
| 2.3.3.2. Zamana Bağlı Bağımsız Değişkenler Olduğu Zaman Cox Regresyon Modeli..... | 68 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 72 |
| 3.1. Ele Alınan Değişkenlerle İlgili Bilgiler | 72 |
| 4. BULGULAR..... | 78 |
| 4.1. Donör Tipine Uygulanan Sağkalım Testleri | 78 |
| 4.2. Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Uygulanan Sağkalım Testleri..... | 81 |
| 4.3. Alıcının Yaş Gruplaması İçin Uygulanan Sağkalım Testleri..... | 84 |
| 4.4. Alıcının Detaylı Kan Gruplaması Uygulanan Sağkalım Testleri..... | 90 |
| 4.5. Vericinin Detaylı Kan Gruplaması Uygulanan Sağkalım Testleri ve Yorumları | 99 |

| | |
|--|-----|
| 4.6. Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublamasının Karşılaştırılması İçin Uygulanan Sağkalım Testleri..... | 109 |
| 4.7. Alıcının Kan Grublaması Uygulanan Sağkalım Testleri | 112 |
| 4.8. Vericinin Kan Grublaması Uygulanan Sağkalım Testleri ve Yorumları..... | 117 |
| 4.9. Alıcı ile Verici Kan Grublaması Karşılaştırması için Uygulanan Sağkalım Testleri.. | 121 |
| 4.10. Alıcının Cinsiyeti Uygulanan Sağkalım Testleri..... | 125 |
| 4.11. Vericinin Cinsiyeti Uygulanan Sağkalım Testleri..... | 128 |
| 4.12. Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Uygulanan Sağkalım Testleri | 131 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 135 |
| 6. KAYNAKLAR | 138 |
| ÖZGEÇMİŞ | 142 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2. 1: Yaşam Tablosu | 44 |
| Tablo 3. 1: Nakil Yapılan Hastalardaki Son Durumun Dağılımı..... | 73 |
| Tablo 3. 2: Nakil Yapılan Hastalarda Donörle Akrabalık İlişkisinin Dağılımı | 73 |
| Tablo 3. 3: Nakil Yapılan Hastalarda Donör Tipinin Dağılımı | 73 |
| Tablo 3. 4: Nakil Yapılan Hastalarda Yaş Gruplaması Dağılımı | 74 |
| Tablo 3. 5: Nakil Yapılan Hastalarda Cinsiyet Dağılımı..... | 74 |
| Tablo 3. 6: Vericilerde Cinsiyet Dağılımı | 74 |
| Tablo 3. 7: Alıcı ve Vericide Cinsiyet Karşılaştırmasının Dağılımı | 75 |
| Tablo 3. 8: Nakil Yapılan Hastaların Ayrıntılı Kan Gruplaması Dağılımı | 75 |
| Tablo 3. 9: Nakil Yapılan Hastalarda Kan Gruplamasının Dağılımı | 75 |
| Tablo 3. 10: Vericilerin Ayrıntılı Kan Gruplamasının Dağılımı | 76 |
| Tablo 3. 11: Vericilerin Kan Gruplamasının Dağılımı..... | 76 |
| Tablo 3. 12: Alıcı ve Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplamasının Karşılaştırılması..... | 77 |
| Tablo 3. 13: Alıcı ve Vericinin Kan Gruplamasının Karşılaştırılması..... | 77 |
| Tablo 4.1: Donör Tipine Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 78 |
| Tablo 4.2: Donör Tipi İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 79 |
| Tablo 4.3: Donör Tipi İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması..... | 79 |
| Tablo 4.4: Donör Tipi İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 80 |
| Tablo 4. 5: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Yaşam Tablosu Test Değerleri..... | 81 |
| Tablo 4.6: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 82 |
| Tablo 4.7: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması | 83 |
| Tablo 4. 8: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 83 |
| Tablo 4. 9: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 84 |
| Tablo 4. 10: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırmalar..... | 85 |
| Tablo 4. 11: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 86 |
| Tablo 4. 12: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Kaplan - Meier Test Sonuçları..... | 87 |

| | |
|---|-----|
| Tablo 4. 13: Alıcının Yaş Gruplaması için Kaplan - Meier Testi ile Yapılan İkili Karşılaştırmalar..... | 87 |
| Tablo 4. 14: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 89 |
| Tablo 4. 15: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 90 |
| Tablo 4. 16: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1 | 91 |
| Tablo 4.16'nın Devamı: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2 | 92 |
| Tablo 4. 17: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 93 |
| Tablo 4.18: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması..... | 94 |
| Tablo 4. 19: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1 | 95 |
| Tablo 4.19'un devamı: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2 | 96 |
| Tablo 4. 20: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 99 |
| Tablo 4. 21: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 100 |
| Tablo 4. 22: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1 | 101 |
| Tablo 4. 22'nin Devamı: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2 | 102 |
| Tablo 4. 23: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 103 |
| Tablo 4.24: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması..... | 104 |
| Tablo 4. 25: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1 | 105 |
| Tablo 4. 25'in Devamı: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2 | 106 |
| Tablo 4. 27: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması Karşılaştırmasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 109 |

| | |
|---|-----|
| Tablo 4. 28: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 110 |
| Tablo 4. 29: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması Karşılaştırması için Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması | 110 |
| Tablo 4. 30: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması Karşılaştırması için Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 111 |
| Tablo 4. 31: Alıcının Kan Grublamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 112 |
| Tablo 4. 32: Alıcının Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu..... | 113 |
| Tablo 4. 33: Alıcının Kan Grublaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 114 |
| Tablo 4. 34: Alıcının Kan Grublaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması | 114 |
| Tablo 4. 35: Alıcının Kan Grublaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu..... | 115 |
| Tablo 4. 36: Alıcının Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 116 |
| Tablo 4. 37: Vericinin Kan Grublamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 117 |
| Tablo 4. 38: Vericinin Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu..... | 118 |
| Tablo 4. 39: Vericinin Kan Grublaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 119 |
| Tablo 4. 40: Vericinin Kan Grublaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması | 119 |
| Tablo 4. 41: Vericinin Kan Grublaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu..... | 120 |
| Tablo 4. 42: Vericinin Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 121 |
| Tablo 4. 43: Alıcının ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırmasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 122 |
| Tablo 4. 44: Alıcının ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 123 |
| Tablo 4. 45: Alıcının ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırması için Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması..... | 123 |

| | |
|---|-----|
| Tablo 4. 46: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması Karşılaştırması için Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 124 |
| Tablo 4. 47: Alıcının Cinsiyetine Ait Yaşam Tablosu Sonuçları | 125 |
| Tablo 4. 48: Alıcının Cinsiyeti İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 126 |
| Tablo 4. 49: Alıcının Cinsiyeti İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması | 127 |
| Tablo 4. 50: Alıcının Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 127 |
| Tablo 4. 51: Vericinin Cinsiyetine Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 128 |
| Tablo 4. 52: Vericinin Cinsiyeti İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 129 |
| Tablo 4. 53: Vericinin Cinsiyeti İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması | 130 |
| Tablo 4. 54: Alıcının Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... | 130 |
| Tablo 4. 55: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırmasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları..... | 131 |
| Tablo 4. 56: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 132 |
| Tablo 4. 57: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması..... | 133 |
| Tablo 4. 58: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler | 133 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|-----|
| Grafik 2.2: Sansürlü Veri Seti Örneği..... | 13 |
| Grafik 2.3: Sağdan Sansürlü Veri Seti Örneği | 16 |
| Grafik 2.4: Medyan=5 Durumundaki Sağkalım Fonksiyonu | 18 |
| Grafik 2.5: Medyan=25 Durumundaki Sağkalım Fonksiyonu | 18 |
| Grafik 2.6: Olasılık Yoğunluk Grafiği..... | 19 |
| Grafik 2.7: Olasılık Yoğunluk Grafiği..... | 19 |
| Grafik 2.8: Hazard Eğrileri..... | 21 |
| Grafik 4. 1: Donör Tipi İçin Yaşam Tablosu Analizi Sağkalım Grafiği..... | 78 |
| Grafik 4. 2: Donör Tipi İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 80 |
| Grafik 4. 3: Donör Tipi İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği | 81 |
| Grafik 4. 4: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 82 |
| Grafik 4. 5: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği | 83 |
| Grafik 4. 6: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 84 |
| Grafik 4. 7: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 86 |
| Grafik 4.8: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği | 89 |
| Grafik 4. 10: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği | 93 |
| Grafik 4.11: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 98 |
| Grafik 4. 12: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği | 99 |
| Grafik 4. 13: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği .. | 103 |
| Grafik 4. 14: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 108 |
| Grafik 4. 15: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği .. | 108 |
| Grafik 4. 16: Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplamasının Karşılaştırması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 109 |
| Grafik 4. 17: Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplamasının Karşılaştırması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 111 |
| Grafik 4. 18: Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplamasının Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 112 |
| Grafik 4.19: Alıcının Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği | 113 |
| Grafik 4. 20: Alıcının Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği | 116 |
| Grafik 4. 21: Alıcının Kan Gruplaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği | 117 |
| Grafik 4. 22: Vericinin Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği | 118 |
| Grafik 4. 23: Vericinin Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Sağkalım Grafiği..... | 120 |

| | |
|--|-----|
| Grafik 4. 24: Vericinin Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 121 |
| Grafik 4. 25: Alıcı ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 122 |
| Grafik 4. 26: Alıcı ile Verici Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 124 |
| Grafik 4. 27: Alıcı İle Verici Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 125 |
| Grafik 4. 28: Alıcının Cinsiyeti İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 126 |
| Grafik 4. 29: Alıcının Cinsiyeti İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği | 127 |
| Grafik 4. 30: Alıcının Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 128 |
| Grafik 4. 31: Vericinin Cinsiyeti İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 129 |
| Grafik 4. 32: Vericinin Cinsiyeti İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 130 |
| Grafik 4. 33: Vericinin Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 131 |
| Grafik 4. 34: Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği..... | 132 |
| Grafik 4. 35: Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği..... | 133 |
| Grafik 4. 36: Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği..... | 134 |

1. GİRİŞ

Sağkalım analizi ilgilenilen herhangi bir olayın ortaya çıkmasına kadar geçen sürede elde edilen verileri analiz edilip yorumlamak için kullanılmaktadır.

Günümüzde sağkalım analizleri sadece tıp alanında değil, ekonomi, zooloji, botanik, bir fabrikanın devamlılığı, bir makinenin bozulma anına kadar geçen zamanın analizleri gibi pek çok ve farklı alanda kullanılabilir.

Sağkalım analizlerinde kullanılan yöntemler parametrik değildir. Çünkü sağkalım analizinde veri yapısı sansürlü olduğundan parametrik analiz yöntemleri ile elde edilen sonuçlar sağlıklı olmayacağı için parametrik olmayan sağkalım analizleri kullanılmaktadır. Bu analizler;

- Yaşam Tablosu Analizleri
- Kaplan – Meier Analizleri
- Cox Regresyon Analizleri

olarak ifade edilmektedir. Bu üç analiz yönteminde sonuçlar bazen aynı doğrultuda iken bazı durumlarda ise farklılık göstermektedir.

Bu çalışmanın Malatya Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi karaciğer Nakil Enstitüsünde karaciğer nakli yapılan 894 hasta ile ilgili yapılan analizler sonucunda hastanın sağkalımı üzerinde etkili olan değişkeni belirlemek için üç sağkalım yönteminin sonuçları karşılaştırılmasıdır. Üç yöntemde de elde edilen sonuçlar bazı değişkenler için aynı olabilirken, bazıları içinde farklı olabilmektedir.

Bu uygulama yapılırken tıbbi bir yorumdan çok, tıbbi bir veri grubunda sağkalım yöntemlerinin sonuçları ve bu yöntemlerin birbirine göre farklarını göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sağkalım analizi; ilgilenilen herhangi bir olay gerçekleşene kadar geçen zaman içindeki verileri analiz etmek için kullanılmaktadır. İki ya da daha fazla denemeyi karşılaştıran klinik denemeler gibi medikal araştırmalarda da; zaman başlangıcı olarak bireyin deneysel çalışmaya katıldığı an alınmaktadır. Örneğin ilgilenilen olay hasta ölümü ise deneyin başlangıcından itibaren hastanın ölümüne kadar geçen süre sağkalım zamanını ifade etmektedir. Burada ilgilenilen olay sadece bir hastanın sağkalım süresi olmayabilir. Sağkalım analizinde yeni bir ilacın ya da hastalıkta geliştirilmiş yeni bir tedavi yönteminin hastalar üzerindeki etkisi incelenebilmektedir. Bununla birlikte iki farklı hasta grubunun yaşam süreleri karşılaştırılıp hastalık üzerindeki etkenlerde ortaya çıkarılabilmektedir. Sağkalım analizi sadece tıp alanında değil ekonomi, sosyal yaşam, zooloji, botanik gibi birçok alanda da kullanılabilir. Örneğin tıp alanında kanserli hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar ya da farklı tedavi yöntemleri uygulanmış hasta grupları arasında karşılaştırma yapmada kullanılırken, ekonomi alanında bir şirketin daha ne kadar süre aynı şartlar altında varlığını devam ettirebileceği sağkalım analizi ile hesaplanabilir. Bunun yanı sıra ilgilendiğimiz olay sadece bir şeylerin sona ermesi ile ilgili olmayabilir. Örneğin bir ağrının başlaması, trafikte bir kazanın olması, değişik yer ve zamanlarda gözlemlenmiş bir hastalığın salgın olma özelliği olmasının tespiti gibi olaylarda olabilir. Burada önemli olan belirlenen süre içinde ilgilenilen olayın gerçekleşmesidir.

Sağkalım süresi, bireylerin ölüme ya da yaşadıkları bilinen en son tarihe kadar geçen yaşam sürelerini ifade etmektedir (51).

Sağkalım analizleri (survival analysis), sonuç değişkeninin ilgilenilen bir olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre olduğu durumda kullanılan analiz yöntemlerinin tamamı olmaktadır. Süre, bireyin ya da bir nesnenin takibine başlanılmasından olayın gerçekleşmesine kadar geçen yıllar, aylar, haftalar ya da günler olabileceği gibi bir bireyin olayın gerçekleştiği andaki yaşı da olabilmektedir.(18).

Günümüzde sağkalım analizi, hastalıkların ölüm riskleri ve bu riskler üzerine etkide bulunan prognostik faktörleri saptamak amacıyla tıbbın çeşitli dallarında sıklıkla kullanılan bir analiz yöntemidir. Sağkalım analizi, belirli bir hastalığa tutulan ve bu hastaya uygulanan tedaviden sonra, hastalığın nüks etme ya da kişinin beklenen yaşam süresinin tahmin edilmesi ve tedavi tiplerinin etkinliklerini belirlemeyi amaçlamaktadır (6).

Ayrıca ilgilenilen olay da çalışmanın amacına göre farklılık gösterebilmektedir. Ölüm, hastalık insidansı, hastanın remisyondan çıkarak tekrar kötüleşmesi, iyileşmesi olabileceği

gibi bir birey ya da nesne için tanımlanmış herhangi bir olayda ilgilenilen olay olabilmektedir. (20).

Sağkalım analizi ile ilgili yapılan çalışmalara özellikle son yüzyılın ikinci çeyreğinde daha çok rastlanmaktadır. 1958 yılında, sağkalım fonksiyonlarının tahmini için “*Çağırım – Llimit Yöntemi*” Kaplan ve Meier tarafından 1958 yılında geliştirilmiştir. Cox ise 1972 yılında “*Oransal Hazard Modeli*”ni geliştirmiştir. Miller ise 1981 yılında sağkalım analizi için parametrik olmayan yöntemleri uygulamıştır (65).

Tıp alanında birçok araştırma, yeni bir ilacın, tedavinin veya yöntemin hâlihazırda kullanılanlardan daha iyi sonuçlar verip vermeyeceğini belirlemek üzere planlanmaktadır. Kısa dönemli sonuçların değerlendirilmesi yeterli gibi görünse de bazı durumlarda uzun dönemde ortaya çıkabilecek mortalite (ölüm) ve morbiditeler (hastalık) gibi sonuçların değerlendirilmesi de önemli olmaktadır (51).

Günümüzde sağlık alanında alınacak kararların istatistiksel yöntemlere dayandırılması büyük önem taşımaktadır. Toplumda hastalıkların tür ve oranlarının doğru olarak saptanması, farklı yaş, cinsiyet, sosyal sınıf ve ekonomik düzeydeki gruplarda görülme sıklığının saptanması, toplumun sağlık düzeyinin ölçülmesi, değişik yer ve zamanda gözlenen hastalıkların yer ve zamanda gözlenen hastalıkların yer ve zamana göre salgın özellikte olup olmadığının saptanması, ülkenin çeşitli kesimlerinde sağlık düzeyindeki farklılıkların ortaya çıkarılması ve sağlık sorunlarının ortaya konulmasında sayısal bilgilere gereksinim duymaktadır. Bu sorunlara ilişkin kararlar alırken de istatistiksel yöntemlere başvurmak gerekmektedir (6).

Yaşam tabloları kullanılan en eski yöntemlerdendir. Sigortacılar ve nüfus bilimcileri tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (12). Bu yöntem sadece ölümün değil ölçülebilir süreçlerin analizi içinde uygun olmaktadır. Çözümleme, çalışmaya konu olan birimlerin ya da bireylerin ömürleriyle ilgilidir. Sağkalım analizleri kimi üretim araç ve gereçleri için endüstriyel yaşam testi (bir üretim aracının bozulma ya da işlevini göremez duruma gelmesi, farklı sıcaklık dereceleri altında çalışan motorların bozulma süreleri deneylerinde) (48), klinik çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir. Örneğin, bir hastalığa yakalanan hastaların belli bir süre izlenerek yaşam uzunluklarının ölçülmesi (42) ya da belli bir hastalığı olan hastaların tedaviden sonra iyileşme sürelerinin incelenmesi gibi araştırmalarda kullanılmaktadır. Regresyon modelleri sağkalım analizi için kullanıldığında, bu modellerin tüm avantajları başarısızlık zamanını analiz ederken ortadan kalkmaktadır(60).

Sağlık personelinin görevlerini başarılı bir biçimde yürütebilmesi, verdiği kararlarda isabetli olabilmesi, hizmetlerini etkin ve uygun biçimde tamamlayabilmesi, yaptığı araştırmaları bilimsel bir temele oturtabilmesi için güvenilir verilere ve istatistiksel yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (62).

Sağkalım analizinde ilgilenilen problemin çözümüne ilişkin farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Yaklaşımlardan ilki çeşitli parametrik sağkalım dağılımlarını kullanarak tahminlerde bulunmak ve hipotez testlerini hazırlamaktır. İkinci yaklaşım herhangi bir dağılım varsayımına dayanmayan parametrik olmayan süreçleri kullanarak tahminlerde bulunmaktadır. Son yaklaşım ise, başarısızlık zamanlarının yanıt değişkeni olarak kabul edildiği ve bu değişkeni açıkladığı düşünülen diğer değişkenlerin de analizde yer aldığı modellerin kullanıldığı yaklaşımdır. Böyle modeller iki ayrı şekilde incelenebilir. Bunlardan ilki; bağımsız değişken olarak da ifade edilen eş değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu “oransal hazard modelleri” olarak ifade edilmektedir. İkincisi ise eş değişkenlerin sağkalım zamanının logaritması üzerinde toplamsal ya da çarpımsal bir etkiye sahip olduğu log-linear modeller olarak ifade edilmektedir(7).

Ayrıca sağkalım analizi çeşitli konularda risk etkenlerini, hastalığın seyrini etkileyen faktörleri, tedavi başarılarını ortaya koyabilmesi açısından önem taşımaktadır ve bu bağlamda, tıbbın çeşitli alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır (42).

Sağkalım analizi (survival analysis), yaşamlarının herhangi bir zamanında belirli bir ameliyat ya da tedaviye başlayan hastaların ölüm riskleri var ise, bu hastaların yaşam uzunluğunun incelenmesinde yararlanılan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Sağkalım analizi, başarısızlık analizi (failure time analysis) ya da olay zaman analizinin (event time analysis) olarak da ifade edilmektedir ve belirli bir başlangıç noktası tanımlandıktan sonra, tanımlanmış bir olayın meydana gelmesine kadar geçen sürelerden oluşan verilerin analizinde kullanılır. Sağkalım analizi, sadece ölüm veya hayatta kalma süreleri ile sınırlandırılmaz. Örneğin; bir tıbbi görüşle tedaviye alınan bireyin incelenen özel bir konuma erişmesi (ya da erişmeden eski özelliklerini sürdürmesi), tedaviye yanıt vermesi, yapılan tedavilerde hastanın bir sonraki evreye geçmesi gibi durumlar sağkalım analizinin konusu olmaktadır. Sağkalım analizi, sağlık alanı dışında da uygulanabilmektedir. Örneğin; evli olan çiftlerin evli kalma süreleri, ekonomik alanda şirketlerin aldıkları iş makinelerinin bozulma süreleri veya işlevini göremez duruma gelme süreleri, makinelerin ardışık iki kez bozulma süreleri arasında geçen süre, elektronik parçaların veya aletlerin sağkalım sürelerinin analiz edilmesi gibi birçok alanda kullanılabilir (31).

Her hastalığın kendine has semptomları vardır. Bu semptomların tümü aynı hastalığa yakalanan kişilerde gözlenmeyebilir. Hastalığa özgü semptomlara ek olarak başka semptomlarda görülebilir. Aynı hastalığa yakalanan kişilerde hastalığın seyri aynı biçimde olmayabilir. Bazı bireylerde hastalık çok ağır, bazı bireylerde ise orta şiddette ya da hafif seyredebilir. Aynı hastalığa yakalanan kişilerde hastalığın sonucu da farklı olabilir. Hastaların bir kısmı iyileşirken bir kısmı da ölebilir. Yine bir kısım hasta kısa sürede ölürken, diğerleri de uzun süre hayatta kalabilir. Bir hastalığa yakalanan kişinin ne olasılıkla iyileşeceği, ne olasılıkla öleceği ya da ne olasılıkla ne zaman öleceği istatistiksel yöntemler kullanılarak tahmin edilebilir (50,62).

Bir hastalığın tedavisinde hangi tedavi yönteminin uygulanacağına, uygulanan tedavi yönteminin etkin olup olmadığına, tedavi yöntemine ne zaman başlanacağına, ne kadar süreceğine ve ne zaman kesileceğine istatistiksel yöntemler kullanılarak karar verilir. Hastalıkların insanın yaşam biçimi ve yaşam süresi üzerine etkilerini özel istatistiksel yöntemlerle incelemek gerekir (16).

Yapılan araştırma, tek bir gruptaki bireylerin veya birimlerin ömürleri ya da başarısızlık zamanlarının incelenmesi şeklinde olabildiği gibi iki ya da daha fazla gruptaki başarısızlık zamanlarının karşılaştırılması şeklinde de olabilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda ise yaşam süresini etkileyen açıklayıcı değişkenler de analize dahil edilebilmektedir.

Sağkalım analizi, tedavi sonrası elde edilen sağkalım sürelerine dayalı olarak değişik dağılım şekilleri ve modeller aracılığı ile parametre tahminleri yapmayı amaçlamaktadır. Bu işlevlerin yerine getirilmesinde yararlanılan ve bu güne kadar geliştirilmiş birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler farklı varsayımlar altında; yaşam ve ölüm dağılımları türetimini yapmakta ve bu fonksiyonlara göre parametre tahminleri hesaplamaktadır (6).

Sağkalım süresi iyi belirlenmiş bir başlangıç zamanı ile tanımlanan durumun ortaya çıktığı zaman arasında geçen süre olarak tanımlanmaktadır ve yaşam sürdürme verisi de bu sürelerden oluşmaktadır (31).

Sağkalım analizi; insanlar üzerinde kullanıldığı gibi hayvanların laboratuvar çalışmalarında da kullanılmaktadır. Sağkalım analizi; bazı uygulamalarda güvenilirlik analizi veya yaşam verilerinin analizi olarak da isimlendirilir (65).

Sağkalım analizinde kullanılan en önemli değişken sağkalım zamanıdır. Kullanılan bu değişken ise genel olarak sansürlü olmaktadır (20).

Bir hastalığa yakalanan hastaların belli bir süre izlenerek yaşam uzunluklarının ölçülmesi ya da belli bir hastalığı olan hastaların tedaviden sonra iyileşme sürelerinin incelenmesi tıp alanında sağkalım analizinin konusu olabilmektedir (7).

Hayatta kalma analizlerinde zaman genellikle hayatta kalma süresi (survival time) olarak adlandırılırken, olay ise başarısızlık (failure) olarak adlandırılmaktadır. Çünkü genellikle klinik verilerde ilgilenilen olay; ölüm, hastalığın görülmesi ya da tekrarlanması gibi negatif olaylar olmaktadır. Fakat bireylerin ciddi bir operasyondan sonra işe başlamalarına kadar geçen zaman ya da kanser hastalarında remisyon yaşam süresi olarak kabul edilebilmektedir ve böyle bir durumda ilgilenilen olay pozitif bir durumun gerçekleşmesi olmaktadır. (31)

Sağkalım analizi sadece hastalık ve yaşamı etkileyen faktörlerin analizinde yararlanılan bir yöntem değildir. Bozulma riski taşıyan ve kullanıma bağlı olarak dayanma süreleri farklılaşan materyallerin bozulma zamanlarının analizinde yararlanılmaktadır (6).

Durdurulmuş sağkalım verilerinin analizinde çözümlenme yöntemi olarak parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin var olması, ayrıca eş değişkenlerin dikkate alınmaları, yöntemler arasında bir tercih sorununun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Parametrik olmayan bir yöntem olan Kaplan – Meier tahmin edicisi, kolay hesaplanması ve anlaşılır olması bakımından çok kullanılan bir tahmin edicidir. Ayrıca asimptotik normal dağılıma sahip olması varyansının hesaplanabilmesi ve sağkalım zamanları ile sansürleme zamanlarının bağımsızlığı dışında başka bir varsayım gerektirmemesi yöntemine olan eğilimin artmasında önemli faktörler olmaktadır. Parametrik modellerin, tahminlerde daha güçlü olmasına rağmen varsayımlarındaki herhangi bir bozulmadan dolayı analiz sonucu elde edilen tahmin edicilerde yanlılığa neden olmaktadır. Parametrik analizde kullanılan dağılım ailesi, incelenen veriye uyum sağlıyorsa parametrik modelleme daha iyi tahminler vermektedir. Ancak, özellikle durdurulmuş gözlemlerin bulunması, parametrik bir dağılımın uygunluğunun araştırılmasında bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Hayatta kalma analizleri tıp, biyoloji, halk sağlığı, epidemiyoloji, mühendislik, ekonomi gibi birçok disiplinde kullanılmaktadır (7).

2.1. Sağkalım Analizi

Sağkalım analizinin amaçları; farklı zamanlarda sağkalım olasılığı tahminlerinin elde edilmesi, sağkalım süresi dağılımının tahmin edilmesi, farklı hasta gruplarının yaşam süresi dağılımlarının karşılaştırılması olarak sıralanabilmektedir (61).

Analizde temel olan, gözlenen başarısızlık zamanlarının ya da ömür sürelerinin incelenmesi olduğundan, bu değişkenlerin duyarlı olarak tanımlanmaları konusu ayrı bir önem kazanmaktadır. İlgilenilen olaya göre farklı şekillerde ortaya çıkabilen bu değişkenin duyarlı olarak ölçülmesi için;

1. Başlangıç zamanı her bir birim ya da birey için şüpheye yer vermeyecek şekilde tanımlanmalıdır.
2. Ölçülen zaman için ölçek olmamalıdır (gün, ay, yıl, ya da taşıt ömrü için kilometre ile ölçülen yaş).
3. Her bir birim ya da birey için ömrün sona ermesi ya da başarısızlığın meydana geldiği an tamamen net olmalıdır (16).

Klinik araştırmalarda çeşitli nedenlerden dolayı birçok denemeler planlanıp, ilgili değişkenlerin ölçüm şekline, bağımlı ve bağımsız değişkenlerin sayısına ve araştırmanın amacına bağlı olarak farklı istatistiksel yöntemler kullanılmaktadır. Fakat sağkalım verilerinin sansürlü olabilme özelliklerinden dolayı, istatistiksel olarak yaygın bir şekilde kullanılan yöntemlerle analiz edilmeleri uygun olmamaktadır. Sağkalım analizleri için özel yöntemler kullanılmasının nedenlerini şu şekilde sıralanabilmektedir:

1. Sağkalım verileri genellikle simetrik olmayan dağılımlara sahiptirler. Bundan dolayı birçok istatistiksel yöntemin temel varsayımlarından olan normal dağılım varsayımı sağlanamamaktadır. Bu sorunu çözebilmek için veriler daha uygun simetrik dağılımlara dönüştürülebilmektedir. Ancak orijinal veri setinin alternatif dağılım modelleri ile analiz edilmesi daha çok tercih edilmesi gereken bir yöntem olmaktadır.
2. Veri setinde sansürlü gözlemlerin bulunmasından dolayı sağkalım analizlerine standart istatistiksel yöntemleri uygulamak mümkün olmamaktadır.
3. Tüm bireyler çalışmaya aynı anda girmiyor olabilir. Farklı zamanlarda çalışmaya katılan bireylerin alışılmış istatistiksel yöntemlerle analize dahil edilmesi mümkün değildir(64).

20. yüzyılda başlayan sağkalım analizi çalışmaları, bu yüzyılın ikinci yarısı boyunca önemli ilerlemeler göstermiştir. 1972 yılında Cox tarafından geliştirilen regresyon modeli ile sağkalım analizinde önemli adımlar atılmış, Cox'un yeni önerileri Kalbfleisch ve Prentice'nin katkıları ile bugünkü önemini kazanmıştır (32). Bu alandaki en etkili gelişmeler;

- Sağkalım fonksiyonunun tahmini için kullanılan “*Kaplan-Meier Yöntemi*”
- İki sağkalım dağılımının karşılaştırılması için kullanılan “*Log-rank Test İstatistiği*”

- Sağkalım süresi üzerinde açıklayıcı değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için kullanılan “*Cox Regresyon Modeli*”

Sağkalım analizleri istatistiklerinin küçük ve büyük örneklem özelliklerini ortaya koyabilmek için birleşik bir yapı sağlayan “*Sayma Süreci Martingale Kuramı*” ile başlamış ve günümüze kadar gelmiştir (61).

Analiz çeşitli konularda risk etkenlerini, prognostik öğeleri, tedavi başarılar vs. ortaya koymayı amaçlamaktadır. Belirli bir hastalığa yakalananların yaşam sürelerinin analizini kapsayan prosedürlerin bütününe Sağkalım Analizi adı verilmektedir. Yaşamlarının herhangi bir zamanında belirli bir ameliyat ya da uygulamaya tabi kişilerin bir ölüm riskleri varsa bu kişilerin yaşam uzunluğunu incelemek için Sağkalım Analizi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Sağkalım Analizinde; bir tıbbi görüşle tedaviye alınan bireyin incelenen özel bir konuma erişmesi (ya da erişmeden eski özelliklerini sürdürmesi) durumuna ilişkin beklenen süre ve olasılıkları hesaplamak amaçlanmaktadır. Bu özel konum ölüm olabileceği gibi, tedaviye yanıt vermek, remisyona girmek, tümörsüz geçen süre gibi diğer özelliklerde olabilir (63).

Sağkalım Analizi, sağlık bilimlerinin değişik uygulama alanlarında farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemlerin değerlendirilmesini yapmak amacıyla da yararlanılan bir yöntemdir. Sağlık bilimlerinin temel amaçlarından birisi, insanların olabildiğince uzun bir süre sağlıklı ve mutlu bir yaşam sürmesini sağlamaktır. Bu amaçla bireylerin sağlıklarının korunması, hastaların sağlıklı bir yaşama kavuşmaları ve uzun süre yaşamlarını sağlayıcı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmaları her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların objektif yaklaşımlarla değerlendirilmesi için diğer bilim alanlarında geliştirilen yöntemlerden yararlanmak doğru kararların alınması için gerekli olmaktadır. Sağkalım Analizi, uygulanan tedavi yöntemlerinin çeşitliliğini, prognostik değişkenlerin değişim yapılarını ve birçok ortak değişkeni de kapsayan modeller geliştirilmesi ve sağlık alanında uygulanan özgün yöntemlere uyarlanması çalışmaları her geçen gün artarak sürmektedir (62).

Bir nedene maruz kalan bireyin, bu nedene maruz kaldıktan sonra yaşadığı süreye “sağkalım süresi” adı verilmektedir. n bireyden alınan yaşam süreleri dikkate alınarak, X nedenine ilişkin parametre tahminleri yapmak sağkalım analizinin temel amaçlarından biridir. Örneğin; Kansere yakalanan n kişinin T zaman süresi izlenerek, yaşadıkları süreler yıl, ay,

gün ya da saat olarak kaydedilmektedir. Bu veriler, sağkalım analizi ile analiz edilerek kanserden yaşama olasılığı, ortalama yaşam uzunluğu, yaşam ve ölüm fonksiyonlarının olasılık ve birikimli olasılık dağılımları belirlenmektedir. Bu dağılımlar aracılığı ile izleme sürelerine bağlı olarak bir bireyin tıbbi tedavi ya da girişime maruz kaldıktan sonraki yaşamının t_i zamanında taşıdığı ölüm riski belirlenmeye çalışılmaktadır. Ayrıca sağkalım analizi ile sağkalım süresi üzerine etkide bulunduğu varsayılan değişkenlerin etki düzeyleri ortaya konulabilmektedir. Etkenler kategorilere ayrılarak, etken varken ve yokken elde edilen sağkalım fonksiyonları birbirleriyle karşılaştırılarak, etkenin yaşam süresi üzerindeki etki düzeyleri belirlenebilmektedir. Özellikle Cerrahi, Kardiyolojik, Nöroşirürjik, ve Hematolojik tedavi yöntemlerine tabi tutulmuş hastaların prognozunda hastalıkla ilgili değişkenlerin girişim öncesi ve girişim sonrası izlem süresi içindeki değişimleri önemli yer tutmaktadır. Bu değişkenlerin istatistiksel dağılım şekilleri ve hastalık üzerinde yarattıkları risk tipleri ve düzeyleri, tedavi türü ve sağkalım süresi üzerinde büyük önem taşımaktadır (6).

Tıbbi araştırmalarda çoğu zaman klasik çözümleme yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Bunun birinci nedeni, çoğu kez araştırmanın değerlendirilmesinin tüm hastalar ölmeden veya incelenen sonuç ortaya çıkmadan yapılmasının gerekmesi, aksi durumda hangi tedavi yönteminin daha iyi olduğunun ve hastalığı etkileyen faktörlerin saptanmasının yıllar alabileceğidir. İkinci nedeni ise, hastalara uygulanan tedavilerin aynı zamanda başlamamasıdır. Bu tip çalışmalarda sağkalım analizi yöntemleri daha uygun sonuçlar vermektir (61).

Bir tedavinin etkinliğini değerlendirirken sağkalım süresinin analizi çok önemli olmaktadır. Birbirine benzer özellik gösteren hastaların oluşturduğu geniş yığınlardan alınan tesadüfi bir örnek üzerinde bu hesaplamalar yapılabilmektedir. Değerlendirilebilen hastaların sağkalımı, genel anlamda, daha büyük yığınlar için tahminleri vermektedir (51).

Sağkalım analizi çalışmalarında kullanılan veriler; hastaların tedaviye cevap verme olasılıklarının tahmini, ortalama yaşam süresi, sağkalım verilerinin deneye alınmış bireylerle karşılaştırılması, bunların risk analizlerinin yapılıp, tedaviye etki eden etmenlerin bulunması ve hastalığın seyrini incelemek için kullanılmaktadır. Veriler klinik, epidemiyolojik çalışmalardan veya laboratuarda hayvan çalışmalarından elde edilmiş veriler olabilmektedir. Değişik hastalıklarda hastanın sağkalım süresini tahmin edebilmek gerekmektedir. Doktor hastasına uyguladığı tedavinin başarısını test etmek ve sonucunu görmek ister. Bu durumlarda sağkalım analizine duyulan ihtiyaç artmaktadır(18).

Birçok durumda incelenen sağkalım süresinin başka faktörler tarafından da etkilenebileceği göz önünde bulundurulduğunda, bağımlı değişken olan sağkalım süresi

üzerinde açıklayıcı değişkenlerinde etkilerinin modellendiği regresyon modelleri sağkalım analizlerinde önemli bir yer tutmaktadır. Örneğin, akciğer kanseri olan hastaların sağkalım süreleri üzerine yapılan bir çalışmada hastanın yaşı, hastanın genel fiziksel durumu, tümörün büyüklüğü, hastalığın teşhisinden sonra geçen süre ve diğer ilgili değişkenler açıklayıcı değişkenler olarak alınabilmektedir (61).

Belirli bir hastalığa yakalanmış olan bir hastaya teşhis konulduktan sonra veya tedaviden sonra ne kadar süre hayatta kalacağını ve hastalığın ne kadar zaman içinde tekrarlanacağını tahmin etmek ya da sağkalım süresini etkileyen değişkenlerin etkilerini incelemek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir (18).

Gerçekte sağkalımdan anlaşılan belli bir başlangıç noktasından sonra (bir ameliyat, bir tedavinin başlangıcı, bir hastalığın başladığı kabul edilen an, vs.) bir izleme süresi içerisindeki olgunun, araştırmanın ana konusu olan özel bir konuma ulaşması (veya erişmeden eski özelliklerini sürdürmesi) durumudur (63).

Analizdeki temel unsur; gözlenen başarısızlık zamanlarının ya da ömür sürelerinin incelenmesidir. Bu nedenle değişkenlerin duyarlı değişkenler olarak tanımlanması önemlidir. İlgilenilen olaya göre farklı şekillerde ortaya çıkabilen değişkenlerin duyarlı olarak ölçümünün yapılabilmesi için;

- Başlangıç zamanı her bir birim ya da birey için şüphe verici olmamalı, net bir şekilde ifade edilmelidir.
- Ölçülen zaman için belirlenmiş bir ölçek olmalıdır (gün, ay ya da yıl ile ölçülen yaştır.)
- Her bir birim ya da birey için ömrün sona ermesi veya başarısızlığın meydana geldiği an ne bir şekilde ifade edilmelidir (61).

Sağkalım verileri genellikle simetrik bir dağılım göstermemektedirler. Genellikle pozitif yöne doğru basık bir dağılım şekli göstermektedirler. Bundan dolayı analizde normal dağılım varsayımı yapmak pek de doğru olmamaktadır. Sağkalım analizi yöntemleri parametrik olmayan analizler grubunda yer alır (18).

Yaşayan bir organizmanın ya da cansız bir nesnenin belirli bir başlangıç zamanı ile ölümü (ya da belirlenen fonksiyonunu yerine getirememesi, başarısızlığı) arasında geçen zamana “sağkalım süresi” ya da “başarısızlık zamanı” adı verilmektedir. Her bir birey ya da birime ait yaşam süresi tanımı gereği sürekli ve pozitif bir değere sahip olmaktadır (Karasoy, 2008). Başarısızlık belirli bir zaman aralığından sonra oluşmaktadır ve oluşan bu zamana da başarısızlık zamanı denilmektedir. Başarısızlık süresine örnek olarak, makine bileşenlerinin yaşam süreleri, ekonomide işsizlik dönemleri, psikolojik bir deneyde denegün belirlenen

görevi tamamlama süresi ve klinik bir deneyde hastaların sağkalım süreleri olarak gösterilebilmektedirler (61).

Bazı klinik çalışmalarda birincil yanıt değişkeni bir olayın görülüşü ya da görülmeysi ile ilgilidir. Bu tür çalışmalarda olayın görülüş sıklığı ya da yüzdesi hesaplanır. Eğer gruplar karşılaştırılacaksa bu yüzdeler karşılaştırılır.

Kimi olaylarda ise olayın görülüş zamanı ya da ne kadar sürede çıktığı (örneğin, ne kadar süre yaşadığı ya da ne kadar sürede öldüğü) önemlidir. Eğer olayın görülüş zamanı inceleniyorsa ve iki grup karşılaştırılacaksa, örneğin kontrol ve tedavi grupları gibi, yaşam eğrileri karşılaştırılır.

Sağkalım süresinin üstel dağılıma sahip olduğu varsayılarak, gerekli örneklem büyüklüğü aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$n = \frac{2 \left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{2} \right)^2}{\left[\ln \left(\frac{M_T}{M_K} \right) \right]^2}$$

Formülde;

M_T : tedavi grubunda ortalama yaşam süresi

M_K : kontrol grubunda ortalama yaşam süresi

$Z_{\alpha/2}$, Z_{β} : alfa yanılma düzeyine ve testin gücüne göre alınacak sabit değerler.

2.1.1. Sağkalım Analizinde Kullanılan Veri Türleri

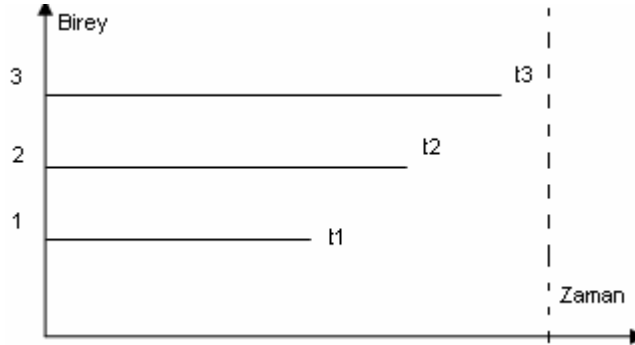
Sağkalım verilerinde başlıca iki tip özellik vardır. Bunlar;

- Sağkalım verisi genel olarak simetrik bir dağılım göstermemektedir. Belli bir grupta yer alan benzer özellikteki bireylerle oluşturulan histogram pozitif yönde çarpıklık göstermektedir. Bu çarpık veri dağılımını simetrik bir dağılıma dönüştürmek için veri dönüşümü yapılmaktadır. Ama bu dönüşümü yaparken hesaplamalarda kayıplar olması kaçınılmaz olmaktadır. Bu nedenle gözlemlenen sağkalım verisine uygun olan model seçilip gerekli analizler yapılmaktadır.
- Sağkalım verisi genel olarak sansürlü verilerden oluşmaktadır. Bu sansür verilerde sıklıkla görülmektedir. Sansürlü veri genel olarak iki tipte görülmektedir. Ya hasta takipten çıkar ya da gözleme alınmış olduğu hastalık dışında başka bir nedenden dolayı ölmüş olabilir. Bunların yanı sıra gözleme dahil edilmiş bireylerin gözlemci tarafından da gözlemden çıkarılabilmesi mümkün olmaktadır (60).

Bireyin başka bir hastalık nedeniyle ölmesi, tedavi süresinde başka bir hastalığa yakalanması, hastalığın şiddetine göre tedavinin geç sonuç vermesinden dolayı bireylerin sistemden çıkması, tedavi sürecinde gözlemlenilen hastanın şehir değişikliği dolayısıyla tedaviyi bırakması, başka bir hastalık nedeniyle tedavide kullanılan ilacın bırakılması, farklı zamanlarda tedaviye başlayan bireylerin farklı hastalığa yakalanmaları v.b. gibi durumlarda da sağkalım zamanı sansürlü olmaktadır (20).

Sansürlü verilerin yer aldığı tıbbi uygulamalar için özel olarak geliştirilmiş istatistiksel yöntemlerden biride sağkalım analizi yöntemidir. Sağkalım analizi ile farklı durumlar için elde edilen sağkalım oranları karşılaştırılmaktadır ve sağkalım sürelerini etkileyen açıklayıcı faktörler belirlenebilmektedir (65).

Yapılan bir çalışmada gözlemcinin belirlediği gözlem süresi içinde hastaların hepsi ölebilir ve beklenen başarısızlık belirlenen zamanda gözlemlenebilmektedir. Ancak gözleme alınmış bireyler çeşitli nedenlerden dolayı çalışmadan çıkar ya da süre bitiminde hala hayatta kalan bireyler olabilir. Bu şekilde oluşan veriler sansürlü verilere örnek olarak verilmektedir. Aşağıdaki şekilde tamamlanmış veri tipi görülmektedir;

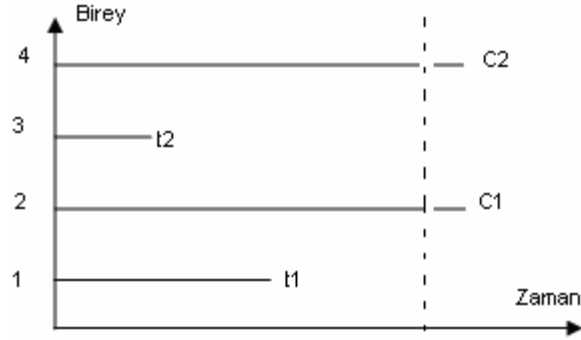


Grafik 2.1: Sansürlü Veri Seti Örneği

Şekil 1’de görüldüğü gibi, her bir birey çalışma süresi içinde ölmüştür. Yani bireylerde gözlemlenmiş başarısızlık zamanları kesindir (47).

Çoğu sağkalım verisinin tamamlanmamış veri içermesi kaçınılmaz olmaktadır. Burada bazı bireylerin ölüm süreleri tam olarak bilinmemektedir ve sadece kısmi bilgi bulunmaktadır.

Aşağıdaki şekilde sansürlü veri örneği görülmektedir;



Grafik 2.2: Sansürlü Veri Seti Örneği

Bu grafiğe bakarsak 1. ve 3. bireylerde belirlenen zaman aralığında ölüm olayı gerçekleşmiştir. Ama 2. ve 4. bireyler belirlenmiş sağkalım süresinin sonunda hala yaşamaya devam etmektedir.

Verilere sağkalım analizi uygulanırken, verinin kısıtlı olma şartının bireyin yaşam süresi ile ilgili olmadığı kabul edilmektedir. Bu varsayım, takibe alınan hastaların gözlemlenmesi ve gözlemden çıkışlarının rasgele koşullar altında gerçekleştiğini, kasıtlı bir durum olmadığını kabul etmeyi gerektirmektedir(6).

Birçok gözlemci sağkalım analizlerinde iki tartışmalı yöntem üzerinde durmaktadırlar. Araştırmacılara göre eğer sağkalım verilerinin dağılımı normal dağılıma sahipse parametrik, değilse parametrik olmayan analizler uygulanmaktadır. Bu varsayım sağkalım analizine alınan tüm verilerin sağkalım zamanları tam ve kesin olarak biliniyorsa doğru olmaktadır. Bununla birlikte sağkalım zamanları kesin ve net bir şekilde bilinmiyorsa bu varsayım doğru olmayacaktır (40).

Sağkalım analizinde veriler, diğer istatistiksel analiz yöntemlerinde ele alınan veriler gibi tamamlanmış verilerden oluşmamaktadır. Belirli bir T zamanında hastalanan ve tedaviye alınan kişilerin bazıları ölmüşken diğerleri hayatta olabilmektedir. Ayrıca gözlem süresi içinde bazı hastaların hastalık seyri ya da hastanın sağ ya da ölü olması şeklinde kesin bilgiler elde edilebilirken, bazı hastalarında takip edilemedikleri ya da başka bölgelere nakil oldukları için ölmüş ya da yaşıyor oldukları konusunda kesin bilgi elde edilememektedir. Gözlemdaki hasta gözlem altına alındığı neden dışında başka bir nedenden dolayı gözlemden çıkmış ya da ölmüş olabilir. Böyle bir olgu araştırmacı tarafından gözlem dışı bırakılabilir. Bundan dolayı, yaşam süreleri ile ilgili gözlem verilerinin bazıları, kesin ölüm zamanına ilişkin iken; bazıları, diğer nedenlerden olguların araştırma dışı bırakıldıkları zaman olarak belirlenmektedir. Bu nedenle, Sağkalım Analizine konu teşkil eden yaşam süreleri ölüm anına ilişkin veriler

“tamamlanmamış yani sansürlü veriler” ve ölüm zamanına ilişkin olmayan veriler ise “tamamlanmamış yani sansürlü veriler” olarak ifade edilmektedir (6).

Bir endüstriyel güvenilirlik çalışmasında, deneye tabi tutulan birimlerin bazıları, deney sona erdiği zaman bozulmamış olabilir ya da tıbbi bir çalışmada gözlem altına alınan hastaların bazıları deney sonunda hala yaşamlarının sürdürüyor olabilir. Ayrıca gözlem altındaki bir birey göç edebilir ya da başka nedenlerden dolayı gözlemden çıkabilmektedir. Eğer başarısızlık zamanı hakkındaki bilgi böyle nedenlerden dolayı tamamlanmamış ise, durdurulmuş durum söz konusu olmaktadır. İncelenen olayın yapısına ve elde edilen bilginin türüne bağlı olarak birçok sansürleme tipinden bahsetmek mümkün olmaktadır. Sansürleme tiplerinin sınıflandırılmasında farklı görüşler mevcut olmakla beraber en uygun sınıflandırma, sansürlemeyi planlanmış ve planlanmamış olarak iki ana grupta incelenmektedir (46). Temel sorun, incelenen konuya ilişkin olarak elde edilen verinin bir kısmının çalışmanın yapısına bağlı olmak üzere farklı sansürleme tiplerine sahip olabilmesi ve bu özelliklerin dikkate alınarak ilgili örnekleme dağılımının belirlenmesi, uygun olabilirlik fonksiyonunun türetilmesi ve istatistiksel sonuca varılması olmaktadır (7).

Bir birey için tam olarak belirlenemeyen sağkalım süreleri de kullanılmaktadır. Örneğin karaciğer nakli yapılan hastalar üzerinde yapılan 2 yıllık bir çalışma sonucunda gözleme alınan 100 hastadan 12’si hayatta ise bu 12 hastanın sağkalım süresi sansürlü olarak kabul edilmektedir. Bu hastaların sağkalım süresini bu 2 yıldan sonra bulunmaktadır. Bunun yanı sıra bu 12 hasta bu sürede gözlemden kaybolmuş da olabilmelidir. Böylece bu 12 hasta yine sansürlü veri olmaktadır.

Eğer araştırmaya alınmış sağkalım verilerinde herhangi bir sansür bulunmuyorsa o zaman bu verilerin analizinde standart regresyon modelinin kullanılmasında herhangi bir sakınca olmamaktadır.

Sağkalım analizlerini kullanarak sağkalım verileri üzerinde analiz yapmak daha doğru sonuçlar vermektedir. Bunun nedenlerini sıralamak istesek;

- Başarısızlık ya da ölüm zamanı alışılmadık bir dağılım gösterebilir ve pozitif olarak sınırlandırılmıştır. Sağkalım verisinden oluşan bu dağılım çarpık olacağından hiçbir zaman normal dağılıma sahip olamamaktadır.
- Araştırmada kullanılan sağkalım verisinde sansürlü veri sayısı arttıkça beklenen sağkalım süresini tahmin etmek zorlaşmaktadır.
- Sağkalım analizinde kullanılan Hazard fonksiyonu, sağkalım verisindeki başarısızlık oranını anlamaya yardımcı olmaktadır (60).

2.1.1.1. Sansürlü Veri Çeşitleri

Sansürlü veriler genel olarak üç şekilde gruplandırılmaktadır. Bunlar;

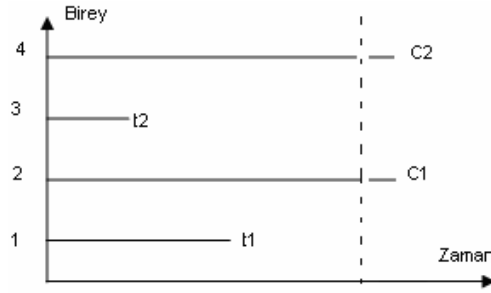
- Sağdan Sansürlü Veri Tipleri
- Soldan Sansürlü Veri Tipleri
- Aralık Sansürlü Veri Tipleri

2.1.1.1.1. Sağdan Sansürlü Veri Tipleri

Gözleme alınan birey belirlenen sağkalım süresi içerisinde belirlenmiş olan nedenden dolayı değil de başka bir nedenden dolayı ölmüşse bu veri sağdan sansürlü veri olarak adlandırılmaktadır. Örneğin karaciğer nakli yapılan bir grup hasta üzerinde yapılan iki yıllık çalışma içerisinde herhangi bir birey ya da bireyler geçirdiği bu nakille alakalı olmayan (örneğin; trafik kazası) bir nedenden dolayı ölmüşse gözlemden çıkarılmaktadır. Bu birey ya da bireyleri sağdan sansürlü veri tiplerine örnek olarak gösterebilmektedir.

Bununla beraber bazı durumlarda bireyin başka bir nedenden dolayı ölümünün tespiti zorlaşabilmektedir. Örneğin balık hastalığı ile ilgili bir çalışmada, balıkların daha az zarar vererek bayılmaları için verilen ilaç denemesinde alternatif ilaçlarla karşılaştırıldığı bir denemede bir balık aniden bayılabilir. Bu bayılma denemenin bir yan etkisi ise, bayılma deneme ile ilgisiz değildir. Bu gibi durumlarda ölüme kadar ki sağkalım süresi ya da ilk durumdan sonraki sebeplerden dolayı ölüm zamanı da sağkalım analizine tabi tutulabilmektedir (60).

Bu gibi durumların her birinde t_0 anında denemelere katılan bir hasta $t + t_0$ zamanında ölmektedir. Fakat t bilinmez, çünkü birey hala hayatta olabilir ya da izlemede kaybolmuş olabilir. Eğer son hayatta kaldığı zaman $t_0 + c$ biliniyorsa, c zamanına “*sansürlü sağkalım süresi*” adı verilir. Bu sansürleme birey çalışmaya girdikten sonra olur ve son bilinen sağkalım süresi sağda olmaktadır. Bu şekilde oluşan sansür *sağdan sansür* olarak ifade edilmektedir. Sağdan sansürlü sağkalım zamanı gerçek bilinmeyen sağkalım süresinden daha az olmaktadır.



Grafik 2.3: Sağdan Sansürlü Veri Seti Örneği

Sağdan sansürlü veri 3 türüdür (64);

- I. Tip Sansür:

Yapılan bazı çalışmalarda gözlemcinin maliyet ya da zaman kısıtı olabilmektedir. Deneye alınmış tüm gözlemlerin ölümle deneyden çıkması hem gözlemci için maliyetli hem de zaman açısından çok sorun olmaktadır. Bu gibi durumlarda deney için çalışma süresi önceden belirlenebilmektedir. Örneğin karaciğer nakli yapılan hastalarla ilgili bir çalışmada gözlem süresini 2 yıl olarak belirlemek mümkün olmaktadır. Bu zaman içerisinde gözleme alınmış tüm hastalar ölmüş olabilir. Bu durumda verilerde hiç sansür olmamaktadır. Ama gözleme alınmış hastalardan bir kısmı herhangi bir nedenden dolayı gözlemden çıkabilir ya da kaybolabilir. Bunlar sansürlü veri olarak kabul edilmektedir. Bu sansürlü verilerde sağkalım süresi gözlemden kalma süresi olarak alınmaktadır.

- II. Tip Sansür:

Bazı çalışmalar için gözlemci bir ölüm oranı belirler. Gözlemci belirlediği bu ölüm oranına ulaşıncaya sağ kalan gözlemler sansürlü gözlemleri oluşturmaktadır. Eğer gözleme alınmış bireylerden kaza sonucu kaybolan yoksa sansürlü gözlemlerin sağkalım süresi olarak sansürsüz gözlemlerden en uzun sağkalım süresi alınıp gerekli hesaplamalar yapılmaktadır.

- III. Tip Sansür:

Bazı çalışmalarda gözlem süresi sabit olarak belirlenmektedir. Bu belirlenen sürede gözlenen bireyler farklı zamanlarda çalışmaya dahil olabilmektedir. Gözleme alınan bazı bireyler gözlemcinin belirlediği süre içerisinde ölebilir. Bu ölen bireylerde sağkalım süresi bellidir. Bunun yanı sıra bazı bireyler deneyden istemli ya da istem dışı nedenlerden dolayı ayrılabilir, böylece bu bireyler kayıp verileri oluşturur. Bu veriler için sağkalım zamanı bireylerin çalışmaya katıldıktan sonra çıkış zamanına kadar geçen süre olarak alınmaktadır. Çalışma sonuna kadar hayatta kalan bireyler de olabilir. Bu durumda bu bireyler için de sağkalım süresi sansürlü olacaktır ve sağkalım süresi olarak da çalışmaya girdikten sonraki andan çalışma bitene kadar geçen süre alınır.

2.1.1.1.2. Soldan Sansürlü Veri Tipleri

Gözleme alınan birey ya da bireylerin gerçek sağkalım zamanı gözlemci tarafından belirlenmiş olan zamandan daha az ise elimizdeki veriler soldan sansürlü verileri oluşturmaktadır.

2.1.1.1.3. Aralık Sansürlü Veri Tipleri

Bireylerin belli bir zaman aralığındaki başarısızlığa sahip olmaları olarak bilinmektedir (60).

2.2. Sağkalım Zamanı Fonksiyonları

Sağkalım zamanı; kesin bir olayda ölçülen verilerin zamanını ifade etmektedir. Bu kesin olaylar, başarısızlık, ölüm, verilen bir hastalığın gelişmesi, durum kötüleşmesi, tepkiler veya boşanma (Aile Hukuku) örnek verilebilmektedir. Bu zamanlar rasgele değişimlerin ve herhangi bir dağılım konusunu oluşturmaktadır (64).

Sağkalım verilerinin dağılımı genellikle 3 fonksiyonla tanımlandığı ifade edilmektedir.

1. Sağkalım Fonksiyonu
2. Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu
3. Hazard (Risk) Fonksiyonu

Bu üç fonksiyon arasında matematiksel bir ilişki olduğundan herhangi bir fonksiyonun verilmesi durumunda diğer fonksiyonlar rahatlıkla bulunabilmektedir (60).

Uygulamada bu üç sağkalım fonksiyonu verilerin farklı görünüşünü göstermek için kullanılmaktadır. Sağkalım veri analizinde temel sorun bu üç fonksiyondan biriyle ya da birden fazlasıyla tahmin yapmak ve kitle hakkında sağkalım verilerinden sonuçlar çıkarmaktır(64).

T sağkalım zamanını ifade etmek için kullanılmaktadır(31).

2.2.1. Sağkalım Fonksiyonu (Survival Function)

Sağkalım fonksiyonu $S(t)$ ile gösterilmektedir. Bir kişinin (insan, bitki veya herhangi bir canlı) T zamanından daha uzun sürede hayatta kalma olasılığını göstermektedir. Matematiksel olarak;

$$S(t) = P(\text{bireyin } t \text{ zamanından daha uzun yaşaması}) = P(T > t)$$

T 'nin Birikimli olasılık fonksiyonu olan $F(t)$ ise;

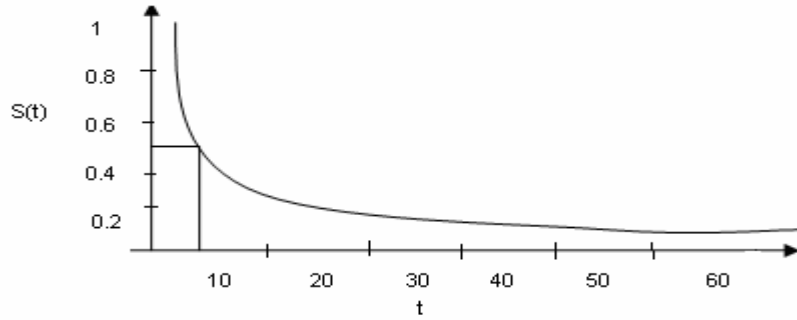
$$S(t) = 1 - P(\text{bireyin } t \text{ zamanından önce başarısız olması}) = 1 - F(t)$$

$S(t)$ t zamanında sürekli artmayan bir fonksiyondur.

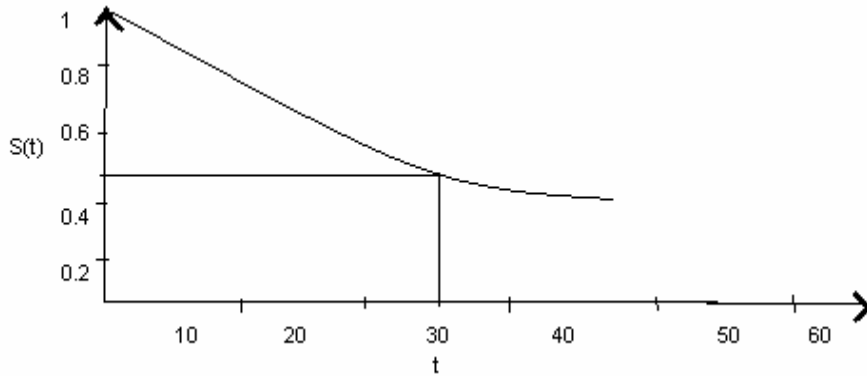
$T = 0$ iken $S(t) = 1$, $t = \infty$ iken $S(t) = 0$ olur.

En az 0 zamanında sağkalım olasılığı 1'dir ve t sonsuza giderken sağkalım olasılığı da 0'dır. Yani sağkalım fonksiyonunun değeri daima 0 ile 1 arasında yer almaktadır.

$S(t)$ fonksiyonu aynı zamanda birimli sağkalım oranı olarak da bilinmektedir. $S(t)$ 'nin grafiğine *sağkalım eğrisi* denilmektedir. Örneğin şekil 1'de medyan değeri yaklaşık 2'dir. Şekil 2'de ise medyan değeri yaklaşık olarak 28'dir (60).



Grafik 2.4: Medyan=5 Durumundaki Sağkalım Fonksiyonu



Grafik 2.5: Medyan=25 Durumundaki Sağkalım Fonksiyonu

Sağkalım fonksiyonu veya sağkalım eğrisi verilerin %50'sini yani meydanını ve diğer çeyrek değerlerini bulmak için kullanılmaktadır ve iki ya da daha fazla grubun sağkalım dağılımlarını karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Sağkalım dağılımlarında çok küçük ve çok büyük sağkalım sürelerden etkilendiği için medyan tercih edilmektedir (64).

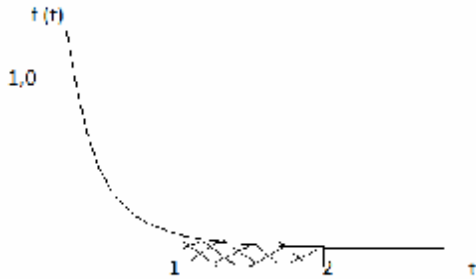
Herhangi bir rasgele değişken gibi T yani hayatta kalma zamanı da olasılık yoğunluk fonksiyonudur. Δt genişliğindeki t ve $t + \Delta t$ aralığındaki başarısız olan bir kişinin olasılıksal limitidir veya kısa bir aralığa düşen başarısızlık oranını göstermektedir (60).

$$f(t) = \lim (P \{ \text{aralıkta ölen } (t, t+\Delta t) \text{ bir birey} \}) / \Delta t$$

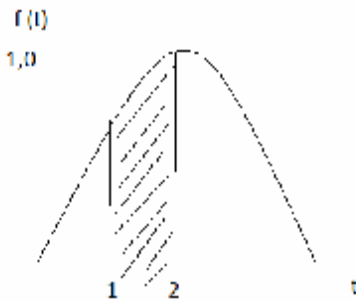
$f(t)$ eğrisi yoğunluk eğrisi olarak adlandırılmaktadır. $f(t)$ fonksiyonunun iki özelliği bulunmaktadır. Bunlar;

1. $f(t)$ negatif olmayan bir fonksiyondur.
Tüm $t \geq 0$ için $f(t) \geq 0$ ve $t < 0$ için $f(t) = 0$ olmaktadır.
2. Yoğunluk eğrisiyle x eksenini arasında kalan 1'e eşit olmaktadır. Eğer sansürlü veri yoksa olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(t)$ olarak tahminlenmektedir.

Eğer sansürlü veriler varsa $S(t)$ 'nin tahminlemesinde $f(t)$ formülü uygulanamaz. Herhangi bir zaman aralığına düşen bireylerin başarısızlık oranı ve başarısızlığın frekansları yoğunluk fonksiyonundan bulunabilir.



Grafik 2.6: Olasılık Yoğunluk Grafiği



Grafik 2.7: Olasılık Yoğunluk Grafiği

Şekil 3, bir bireyin çalışmanın başındaki yüksek başarısızlık oranını vermektedir ve zaman arttıkça başarısızlık oranının azaldığını göstermektedir. Şekil 4'deki grafik ise yüksek başarısızlık frekansı yaklaşık olarak 1.7 olarak tespit edilmiştir. 1 ve 2 zaman biriminin arasına düşen kişilerin oranı t eksenine ve yoğunluk eğrisi altında kalan alana eşit olmaktadır. Yoğunluk fonksiyonu, “eş zamanlı koşulsuz başarısızlık oranı” olarak da bilinmektedir.

2.2.2. Hazard Fonksiyonu (Koşullu Başarısızlık Oranı)

T sağkalım zamanının, hazard fonksiyonu olan $h(t)$ koşullu başarısızlık oranını vermektedir. Bu dar bir zaman aralığında süregelen başarısızlık oranı olarak tanımlanmaktadır ki bu kişi aralığın başında sağdır veya bir kişinin başarısızlık limiti (küçük zaman aralığında) t 'den $t + \Delta t$ 'ye kadar;

$$h(t) = (P \{t \text{ yaşındaki } (t, t + \Delta t) \text{ zaman aralığındaki başarısızlığı} \}) / \Delta t$$

birikimli dağılım fonksiyonu ve olasılık yoğunluk fonksiyonuyla da tanımlanmaktadır.

$$H(t) = \{f(t) / 1 - F(t)\}$$

Hazard fonksiyonu aynı zamanda ani başarısızlık oranı, ölüm oranı gücü, şartlı ölüm oranı ve belirli yaştaki başarısızlık oranı olarak da bilinmektedir.

Eğer sansürlü veri yoksa Hazard fonksiyonu;

$$h'(t) = t \text{ zamanda başlayan aralıkta ölen birim sayısı} / t \text{ 'deki sağkalan birey sayısı}$$

Hazard fonksiyonu artabilir, azalabilir, sabit kalabilir veya karışık süreç gösterebilir.

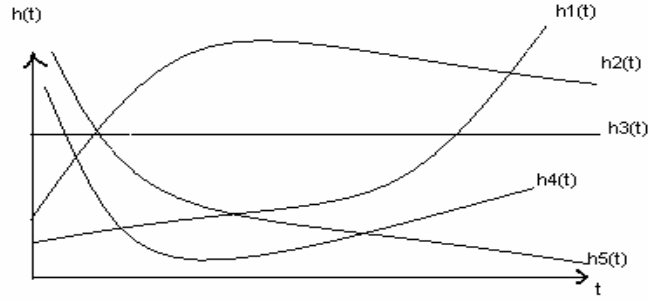
Birikimli Hazard fonksiyonu

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx$$

$$t = 0 \text{ iken } S(t) = 1 \text{ ve } H(t) = 0$$

$$t = \infty \text{ iken } S(t) = 0 \text{ ve } H(t) = \infty$$

Birikimli risk fonksiyonu 0 ile ∞ arasında herhangi bir değer alabilir. Şekil 5'te de bunu görebiliriz.



Garfik 2.8: Hazard Eğrileri

Her bireyin başarısızlık zamanına sahip olduğu homojen bir yığın dikkate alındığında ve başarısızlık zamanları negatif olmayan rassal değişken T ile gösterildiğinde, T 'nin olasılık dağılımı birçok şekilde tanımlanabilmektedir. Sağkalım analizinde özellikle kullanılanları, sağkalım fonksiyonu, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve hazard fonksiyonudur(7).

Hazard fonksiyonunu incelemenin yararları şu şekilde sıralanabilir;

1. t yaşına kadar yaşamını sürdürdüğü bilinen bir bireyin var olan başarısızlık riskini dikkate aldığı için aydınlatıcı olabilir;
2. Farklı grupların karşılaştırılması çok daha açık ve kesin olarak Hazard fonksiyonu ile kolaylıkla yapılır;
3. Hazard fonksiyonunu temel alan modeller, sansürleme ya da birçok tipte başarısızlık varken daha uygundur;
4. Başarısızlık zamanlarının bir üstel dağılıma sahip olduğu varsayılarak, farklı grupların karşılaştırılması, özellikle Hazard fonksiyonu kullanılarak yapıldığında çok daha kolaydır;
5. Hazard, “tek başarısızlık” içeren sistemler için özel bir form oluşturmaktadır (16).

2.2.3. Sağkalım Fonksiyonları Arasında İlişki

Koşullu olasılık tanımından;

1. $h(t) = f(t) / S(t)$
2. Olasılık yoğunluk fonksiyonu birikimli dağılım fonksiyonunun türevidir.

$$f(t) = d / dt [1 - S(t)] = S'(t)$$

3. $h(t) = S'(t) / S(t) = - d / dt \log_e S(t)$

4. $S(0) = 1$ kullanarak 0 ve t zamanı arasında

$$\int_0^t h(x) dx = \log_e S(t) = \exp [- H(t)]$$

yazılabilir. $H(t)$, birikimli hazard fonksiyonu olarak adlandırılmaktadır ve aşağıdaki özellikleri sağlamaktadır;

- $H(t)$ artan bir fonksiyondur.
- $\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = \infty$ 'dur.
- $H(t)$ sağdan sürekli fonksiyondur (47)

$$S(t) = \exp [- H(t)] = \exp [- \int_0^t h(x) dx]$$

5. $f(t) = h(t) \exp [- H(t)]$

Eğer $f(t)$ biliniyorsa, sağkalım fonksiyonu $S(t)$, $f(t)$, $F(t)$, $1 - F(t)$ arasındaki ilişkilerden hesaplanmaktadır(41).

Hazard fonksiyonu, özellikle Sağkalım verisinin modellenmesinde kullanılmaktadır. Birçok örnekte, zamanla başarısızlık hızının nasıl değişeceği hakkında bilgi elde edilebilir. Bu bilgi $h(t)$ modelinde kullanılabilir ve Sağkalım fonksiyonuna çevrilebilmektedir, ya da $h(t)$ hakkındaki bu bilgi başarısızlık zamanı T için modellerin seçiminde kullanılabilir.

Hazard fonksiyonunun incelenmesinin önemli olduğu durumları sıralarsak;

- Yaşamını t yaşına kadar sürdürmüş olduğu bilinen bir bireyin var olan başarısızlık riskini dikkate almasından dolayı önemlilik taşımaktadır.
- Farklı grupların karşılaştırılması çok daha açık ve kesin olarak Hazard fonksiyonu ile kolaylıkla yapılmaktadır.
- Hazard fonksiyonunu temel alan modeller, durdurma ya da birçok tipte başarısızlık varken uygun olmaktadır.
- Başarısızlık zamanlarının bir üstel dağılıma sahip olduğu varsayılarak, farklı grupların karşılaştırılması, özellikle Hazard fonksiyonu kullanılarak yapıldığında daha çok kolaylık sağlanmaktadır.
- Hazard, "tek başarısızlık" içeren sistemler için özel bir form oluşturulmaktadır (16).

2.3. Sağkalım Analizi Yöntemleri

Sağkalım analizinde, ilgilenilen problemin çözümüne ilişkin farklı yaklaşımlar vardır. Yaklaşımların ilki çeşitli parametrik yaşam dağılımlarını kullanarak tahminlerde bulunmak ve hipotez testlerini hazırlamaktır. İkinci yaklaşım, herhangi bir dağılım varsayımına dayanmayan parametrik olmayan süreçleri kullanarak tahminde bulunmaktır. Son yaklaşım ise başarısızlık zamanlarının cevap değişkeni olarak kabul edildiği ve bu değişkeni açıkladığı düşünülen diğer değişkenlerinde analizde yer aldığı regresyon modellerinin kullanıldığı yaklaşım olarak kabul edilmektedir (60).

Sağkalım analizlerinde kullanılan üç farklı yöntem vardır;

- Parametrik Analiz Yöntemi
- Parametrik Olmayan Analiz Yöntemi
- Yarı Parametrik Analiz Yöntemi

Sağkalım zamanı için parametrik olmayan tahmin yöntemleri ve parametrik olmayan test istatistikleri çoğu kez kullanışlı olmaktadır. Çünkü bu tür analiz testler örneklemelerin seçildikleri yığınların dağılımlarına ait varsayım gerektirmezler. Yani hangi dağılıma sahip olurlarsa olsunlar analizlerde başarı ile kullanılabilirlerdir. Ancak profesyonel istatistiksel analizler parametrik yöntemler gerektirdiğinden uyum iyiliği her zaman araştırmacının ilk problemi olmaktadır (20).

Bir grup hasta için sağkalım dağılımının nasıl olduğunun bulunması genellikle çok karşılaşılan bir problem olmaktadır. Hastalar aynı zaman aralıklarında ölmeyeceklerinden dolayı histogram, ortalama ve ortancaların hesaplanmasında kullanılan basit metotlar genellikle yeterli olmamaktadır. Veriler sağkalım sayısının, en az gözlenmiş yaşayan hasta sayısı kadar olmasını sağlayan sansürlü gözlemleri içermektedir (51).

2.3.1. Parametrik Analiz Yöntemi

Sağkalım analizinde, ilgilenilen problemin çözümüne ilişkin farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan ilki; çeşitli parametrik sağkalım dağılımlarını kullanarak yapılan analize ilişkin tahminlerde bulunmak ve hipotez testlerini hazırlamaktır. İkinci yaklaşım ise; herhangi bir dağılım varsayımı gerektirmeyen yani parametrik olmayan yöntemler yardımıyla tahminde bulunmaktır. Son yaklaşım ise, başarısızlık zamanlarının yanıt değişkeni olarak kabul edildiği ve bu değişkeni açıkladığı düşünülen diğer değişkenlerin de analizde yer aldığı regresyon yöntemlerinin kullanıldığı yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalar 2. Dünya Savaşı ile başlamaktadır. 1935'lere kadar bu alanda görece olarak çok küçük çalışmaların yapıldığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmaların çoğu demografide kullanılan parametrik olmayan yöntemleri içermektedir. Üstel dağılım ilk sağkalım modeli olarak çok yaygın bir şekilde kullanılmış ve sansürlü örnekten tahmin elde edebilme sorunu çok tartışılan bir konu olmuştur. Epstein ve Sobel 1953 yılında bu konuya ilişkin istatistiksel yöntemleri inceleyip ve temel bazı sonuçlar vermişlerdir. I. tip sansürleme ve buna ilişkin üstel dağılım için asimptotik yöntemler Bartholomew tarafından 1957 yılında incelenmiştir. Bartholomew 1963 yılında I. tip sansürleme için en çok olabilirlik tahmin edicilerinin kesin dağılımını vermiştir. 1940'lı yılların ikinci yarısında, yaşam sürdürme modeli ile ilgili çalışmalarda diğer dağılımlar, özellikle Weibull dağılımı daha sık görülmeye başlanmıştır. 1951'de Weibull, 1959'da Kao, 1956'da Lieblein ve Zelen bu dağılımın kullanılmasında ve istatistiksel yöntemlerin sağlanmasında etkili olmuşlardır (7).

Araştırmacının elinde bulunan veriye parametrik testlerden oluşan bir uygulama yapabilmesi için deneyde kullanabileceği verilerin belli bir dağılıma sahip olması gerekmektedir. Aynı şekilde parametrik olan sağkalım analizlerini eldeki veriye uygulamak için verilerin belli sağkalım dağılımlarına uyması gerekmektedir.

1940'ların ikinci yarısında, sağkalım modeli ile ilgili çalışmalarda diğer dağılımlar, özellikle Weibull dağılımı sıkça görülmeye başlamaktadır. Weibull (1951), Lieblein ve Zelen (1956) bu dağılımın kullanılmasında ve istatistiksel yöntemlerin sağlanmasında etkili olmuşlardır (39).

Üstel dağılım istatistiksel olarak kolaylıkla uygulanabilmesine karşın bu modelin, sabit hazard hızına sahip olması, birçok durum için uygun model olarak seçilmesini engellemektedir.

1960 ve 1970 yıllarında Weibull dağılımı, çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu model daha esnek dağılım sınıfını vermektedir ve özel bir durum olarak üstel dağılımı içine almaktadır. Kao (1958), Lieblein ve Zelen (1956) Weibull dağılımının ölçek ve şekil parametrelerinin nokta tahminlerini incelemiştir. İzleyen dönemlerde parametrelere ilişkin aralık tahmin ve hipotez testleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır (41).

Sağkalım analizinde kullanılan diğer dağılımlarla ilgili çalışmalara da rastlanmaktadır. En çok bilinenleri; Gamma (19), Genelleştirilmiş Gamma (21,38), Log-normal (49) gibi modeller olarak bilinmektedir.

Sağkalım sürelerinin dağılımları normal dağılıma yakınsıyorsa kullanılacak olan yöntem parametrik sağkalım analizi olmaktadır.

2.3.1.1. Sağkalım Dağılımları

Sağkalım analizinde, elde edilen veriye hangi dağılımın uygulanacağı çok önemli olmaktadır. Bu nedenle model seçimi yapılırken ilk olarak modelin veriye uygunluğu için gerekli test yapılmaktadır. Model veriye uygunsa parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığına bakılarak modelin geçerliliği ile ilgili gerekli analizler yapılmaktadır.

Sağkalım verilerinde çok yaygın kullanılan dağılımlar(64);

- Üstel Dağılım
- Weibull Dağılım
- Log-normal Dağılım
- Gamma Dağılımı
- Log-Lojistik Dağılım,
- Diğer Dağılımlar (Doğrusal Üstel Dağılım, Gompertz Dağılımı, Hazard Dağılımı basamak fonksiyonu olan dağılımlar)

2.3.1.1.1. Üstel Dağılım

Üstel dağılımın istatistiksel açıdan kolayca uygulanabilmesine rağmen sahip hazard hızına sahip olması birçok durum için uygun model olarak seçilmesini engellemektedir. Üstel modeli esas alan süreçlerde, modelden çok küçük ayrılışlar büyük oranda robust olmayısa doğru eğilim gösterebilmektedir. Ayrıca üstel modelin kullanıldığı, istatistiksel anlamda en etkin süreçler en az robustluğa sahip olmaktadır (7).

Sağkalım çalışmalarında kullanılan en önemli ve en basit dağılım “*üstel dağılım*” olarak ifade edilmektedir. 1940’ların sonlarında araştırmacılar üstel dağılımı elektronik sistemlerin yaşam şemalarında kullanmaya başlamışlardır. Davis 1952’de üstel dağılımı banka hesap özetlerindeki ve hesap defterlerindeki hataları tanımlamakta kullanılmıştır. Epstein ve Sobel 1953’te normal dağılımın kullanımda çok tercih edilmesine rağmen, üstel dağılımı kullanıp, 1. ve 2. tip sansürlü veriler olduğunda parametreleri üstel dağılımı kullanarak tahmin etmişlerdir (60).

Üstel dağılım için “*Tamamen Rastgele Başarısızlık Modeli*” ifadesi de kullanılmaktadır. Birçok sağkalım verisi üstel dağılım tarafından yeterli derecede tanımlanmasa da, bazı genel durumlarda anlamayı kolay hale getirmektedir (41).

Üstel dağılım tek bir parametreye sahiptir. Bu da “*Sabit Hazard Oranı*” λ ’dır. Yüksek λ değerleri yüksek risk ve kısa sağkalımı ifade ederken, düşük λ değerleri düşük risk ve yüksek sağkalımı ifade etmektedir (60).

$\lambda = 1$ olduğu zaman üstel fonksiyon “Birim Üstel Fonksiyon” haline dönüşmektedir.

- Üstel dağılımın “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t} & t \geq 0, \lambda > 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases}$$

- Üstel dağılımın “Birlikimli Dağılım Fonksiyonu”;

$$f(t) = 1 - e^{-\lambda t} \quad t \geq 0$$

- Üstel dağılımın “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = e^{-\lambda t} \quad t \geq 0$$

- Üstel dağılımın “Hazard Fonksiyonu”;

$$H(t) = \lambda \quad t \geq 0$$

Bu fonksiyondaki λ parametresi ölçek parametresidir ve $\lambda > 0$ 'dır. T , λ ölçek parametrelili bir üstel dağılımlı tesadüfi değişken ise

$$T \sim E(1/\lambda)$$

ile gösterilmektedir. Bu tesadüfi değişkenin;

- Ortalaması;

$$E(T) = \mu = (1/\lambda)$$

- Ortancası;

$$\text{Med}(T) = (1/\lambda) \log 2$$

- Standart Hatası;

$$\sigma = (1/\lambda)$$

Bu dağılıma ait integralenmiş hazard fonksiyonu ise;

$$H(t, (1/\lambda)) = ((1/\lambda) \int du) = ((1/\lambda) t)$$

eşitliği ile verilmektedir. Bu sonuç sağkalım zamanının lineer bir fonksiyonu olmaktadır. $(1/\lambda)$ ortalamalı üstel dağılımın p. Bölünü;

$$E_p(1/\lambda) = -(1/\lambda) \ln(1-p), \quad 0 < p < 1$$

ile verilmektedir (11).

2.3.1.1.2. Weibull Dağılımı

1960 ve 1970'li yıllarda Weibull dağılımı, çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu model daha esnek bir dağılım sınıfı vermektedir ve özel bir durum olarak üstel dağılımı içine almaktadır. 1958 yılında Kao, 1956 yılında Lieblein ve Zelen Weibull dağılımının ölçek ve şekil parametrelerinin nokta tahminlerini incelemişlerdir. Daha sonra parametrelere ilişkin aralık tahmin ve hipotez testleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu alanda asıl ilerleme 1966 yılında Johns ve Lieberman, 1968 yılında Mann, 1973 yılında Mann ve Ferting, 1969 yılında Thoman, Bain, Antle, 1972 yılında Billman, Antle, Bain tarafından yapılmıştır. Weibull dağılımının parametrelerinin olabirlik tahminlerini 1966 yılında Pike, 1973 yılında Peto ve Lee ayrıntılı olarak tartışmışlardır (7).

Weibull dağılımı üstel dağılımın genelleştirilmiş halidir. Sabit hazard oranına sahip olmaması üstel dağılımdan tek farkıdır. Sabit hazard oranına sahip olmadığından dolayı genelleyici uygulamaları üstel dağılımdan daha fazladır. Bu dağılım daha çok güvenilirlik çalışmalarında ve hastalık ölümlerinde kullanılmaktadır (60).

Weibull dağılımı Johnson ve Arkadaşları (1970) ve Barnett (1982) gibi birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (20).

Weibull dağılımı hem “Oransal Hazard Oranını” hem de “Erken Başarısızlık Zamanını” gösteren tek parametrik regresyon modeli olmaktadır.

Weibull dağılımı λ ve γ olmak üzere iki parametreye sahiptir. γ dağılımın şeklini belirlerken, λ ise ölçüsünü belirlemektedir. Sonuç olarak λ ve γ parametreleri sırasıyla şekil ve ölçüm parametreleri olarak adlandırılmaktadır. Zaman artarken $\gamma > 1$ olduğu zaman hazard oranı artarken, $\gamma < 1$ olduğunda hazard oranı azalmaktadır. Weibull dağılımı artan azalan veya sabit riskli kitle sağkalım modellerinde kullanılabilir. Weibull dağılımı artan azalan veya sabit riskli kitle sağkalım modellerinde kullanılabilir.

- Weibull dağılımının “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad t \geq 0, \quad \lambda, \gamma > 0$$

- Weibull dağılımının “Birikimli Dağılım Fonksiyonu”;

$$F(t) = 1 - e^{-(\lambda t)^\gamma}$$

- Weibull dağılımının “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$$

- Weibull dağılımının “Hazard Fonksiyonu”;

$$H(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}$$

Weibull dağılımında $\gamma = 1$ olduğu zaman dağılım üstel dağılıma dönüşecektir. Buradan Weibull dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(t; \gamma, (1/\lambda)) = \gamma (1/\lambda) ((1/\lambda)t)^\gamma \exp[-(t/(1/\lambda))^\gamma] \quad t \geq 0$$

olarak ifade edilmektedir.

- Weibull dağılımının ortalaması;

$$E(T) = (1/\lambda) \Gamma_1$$

- Weibull dağılımının ortancası;

$$\text{Med}(T) = ((1/\lambda) (\log 2)^{1/\gamma})$$

- Burada Γ_k gamma fonksiyonudur;

$$\Gamma_k = \Gamma(1 + (k/\gamma))$$

- Weibull dağılımının varyansı;

$$V(T) = ((1/\lambda)^2 (\Gamma_2 - \Gamma_1))$$

- Weibull dağılımının integrallenmiş hazard fonksiyonu;

$$H(t; \gamma, (1/\lambda)) = ((\lambda t)^\gamma)$$

eşitliği ile verilmektedir. $W(\gamma, (1/\lambda))$ 'nin p. bölüğü;

$$W_p(\gamma, (1/\lambda)) = ((1/\lambda) [-\ln(1-p)]^{1/\gamma}) \quad 0 < p < 1$$

eşitliği ile verilmektedir(66).

2.3.1.1.3. Log-normal Dağılım

Sağkalım analizinde, elde edilen veriye hangi dağılım şeklinin uygulanacağı konusu ayrı bir önem taşımaktadır. Bazı durumlarda belli bir dağılımı seçmek için bir neden olmaktadır. Örneğin geçmiş deneyimler modelin, daha önce incelenen benzer yığınları oldukça iyi bir şekilde tanımladığını göstermektedir ya da geçerliliğini sağlayan başarısızlık sürecine ait bir bilgi elde edilebilmektedir. Bazen model, var olan veriye iyi uyum sağlasa bile hazard fonksiyonunun formundan dolayı uygun olmayabilir. Log – normal dağılım böyle bir dağılımdır ve azalan hazard fonksiyonunun sahip olduğu forma göre uygun olmaktan uzaklaşabilmektedir (38). Benzer olasılık yoğunluk fonksiyonlarına sahip iki dağılım çok farklı hazard fonksiyonlarına sahip olabilmektedir. Bu durumda hazard fonksiyonunun yapısına ilişkin özel bir bilgi ya da varsayım, dağılımlarından biri lehine karar verilmesi sağlanabilmektedir (7).

Logaritmik normal dağılım bir değişkenin logaritmasının normal dağılımı olarak tanımlanmaktadır. Gaddum 1945’de bu dağılım ile biyoloji alanında uygulamalar yapmıştır. Boag’s (1949) ise lognormal dağılımı kullanarak kanser ile ilgili araştırmalar yapmıştır. 1957’de Aitchison ve Brown ekonomide lognormal dağılımdan faydalanmışlardır. Horner (1987) Alzheimer hastalığının başlangıç yaşı dağılımının logaritmik normal dağıldığını göstermiştir (41).

$\log_e T$ (T, sağkalım zamanı) μ ortalama ve σ^2 varyansla normal dağılmaktadır. Sonuç olarak T logaritmik normal dağılmaktadır denilebilir ve T’yi $\Lambda(\mu, \sigma^2)$ olarak yazılabilir. Ancak μ ve σ^2 logaritmik normal dağılımın ortalaması ve varyansı değildir. Parametrelerin farklı değerleri için hazard fonksiyonunun logaritmik normal dağılım göstermektedir. Hazard fonksiyonu başta hızlı artmaktadır; medyanı geçtikten sonra sonsuza yaklaşırken 0’a doğru azalmaktadır. Yani logaritmik normal dağılım, ilk başta artan, sonra azalan bir hazard oranına sahip sağkalım hastaları için uygun olmaktadır.

- Lognormal dağılımın “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = \left(\frac{1}{t \sigma \sqrt{2\pi}} \right) \exp \left[- \left(\frac{1}{2\sigma^2} \right) (\log_e t - \mu)^2 \right] \quad t > 0, \sigma > 0$$

- Lognormal dağılımın “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = \left(\frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \right) \int_0^t \frac{1}{x} \exp \left[- \left(\frac{1}{2\sigma^2} \right) (\log_e x - \mu)^2 \right] dx \quad \alpha = \exp(-\mu) \text{ ve } -\mu = \log_e \alpha$$

- Lognormal dağılımın “Hazard Fonksiyonu”;

$$h(t) = \left(\frac{1}{t \sigma \sqrt{2\pi}} \right) \exp \left[- \left(\frac{1}{2\sigma^2} \right) \left(\log_e at \right)^2 / 2\sigma^2 \right] / S(t)$$

2.3.1.1.4. Gamma Dağılımı

Gamma dağılımı Ki-kare ve Üstel dağılımı içermektedir. Brown ve Flood (1947) tarafından bir kafeteryadaki bardak kullanım zamanı için tanımlanmış ve Birnbaum ve Saunders (1958) ise materyallerin yaşam uzunluğu için bir istatistiksel model olarak tanımlamıştır. İzleyen dönemlerde de insan sağkalım problemlerinde sık bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır(40).

Başarısızlık ya da ölüm aşamadan veya başarısızlık grubundan oluşmaktadır. İlk aşamanın sonunda T_1 zamanından sonra ilk başarısızlık alt grubu meydana gelmektedir. Sonra ikinci aşama başlamaktadır ve T_2 zamanından sonra ikinci başarısızlık alt grubu meydana gelmektedir ve bu şekilde başarısızlık alt grupları oluşmaya devam etmektedir. Toplam başarısızlık veya ölüm n . Aşamanın sonunda meydana gelir. Sağkalım zamanı $T_1 + T_2 + \dots + T_n$ olur. T_1, T_2, \dots, T_n zamanlarından $\lambda \exp(-\lambda t_i)$, $i = 1, 2, \dots, n$ olasılık yoğunluk fonksiyonuyla bağımsız λ sabit oranıyla meydana gelmektedir. T 'nin dağılımı “*Erlangian Dağılımı*” olarak adlandırılmaktadır. Erlangian dağılımının genellenmesinde γ herhangi bir pozitif gerçek değer almaktadır. n ise 1,2, ... , n tamsayılarınca kısıtlanmaktadır. Bu dağılım ise “*Gamma Dağılımı*” olarak adlandırılmaktadır (60).

Gamma dağılımı λ ve γ olmak üzere iki parametreye sahiptir.

$0 < \gamma < 1$ iken, negatif azalma bulunmaktadır ve zaman 0'dan sonsuza artarken hazard oranı monoton bir şekilde sonsuzdan λ' ya doğru azalmaktadır. $\gamma > 1$ ise pozitif bir artma söz konusu olmaktadır ve hazard oranı zaman artarken λ' ya doğru artmaktadır. $\gamma = 1$ ise hazard oranı λ' ya eşit olmaktadır.

- Gamma dağılımının “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = \left(\frac{\lambda^\gamma}{\Gamma(\gamma)} \right) (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-\lambda t} \quad t > 0, \gamma > 0, \lambda > 0$$

Burada γ şekil, λ ölçüm parametresidir. Yani γ 'daki değişim grafiğin şeklini değiştirirken, λ 'daki değişim ölçümü değiştirmektedir.

- $\gamma > 1$ iken grafik tek bir tepe noktasına sahipken, bu tepe noktası;

$$t = (\gamma - 1) / \lambda \text{ ' dir.}$$

- Gamma dağılımının “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = e^{-\lambda t} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(\lambda t)^k}{k!}$$

- Gamma dağılımının “Hazard Fonksiyonu”;

$$h(t) = (\lambda t)^{n-1} e^{-\lambda t} \lambda$$

2.3.1.1.5. Log-lojistik Dağılım

Weibull dağılımının alternatifi olmaktadır. Eğer log (T) lojistik dağılıma sahipse T sağkalım zamanı log-lojistik dağılmaktadır. Bu dağılım iki parametreye sahiptir. Bunlar α ve γ 'dır. Bu dağılım ilk baştan artan daha sonra azalan bir şekle sahip olmaktadır. Lognormal dağılım ile karşılaştırıldığında benzer sağkalım fonksiyonuna ve hazard oranına sahip olmaktadır.

- Log-lojistik dağılımının “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = (\alpha \gamma t^{\gamma-1}) / (1 + \alpha t^\gamma)^2$$

- Log-lojistik dağılımının “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = 1 / (1 + \alpha t^\gamma)$$

- Log-lojistik dağılımının “Hazard Fonksiyonu”;

$$H(t) = (\alpha \gamma t^{\gamma-1}) / (1 + \alpha t^\gamma)$$

olarak ifade edilmektedir.

2.3.1.1.6. Diğer Sağkalım Dağılımları

Sağkalım analizinde kullanılan diğer dağılımlarla ilgili çalışmalara da rastlanmaktadır. Bu dağılımlardan 1978 yılında Engelhardt ve Bain tarafından kullanılan “Gamma Dağılımı”, 1977 yılında Farewell ve Prentice tarafından kullanılan “Genelleştirilmiş Gamma Dağılımı”,

1979 yılında Nelson ve Schmee tarafından kullanılan “Log-normal Dağılım”, 1973’te Gehan ve Siddiqui ve 1975’te Gross ve Clark tarafından kullanılan “Rayleigh Dağılımı” ve 1977 yılında Chikara ve Folks tarafından kullanılan “Inverse Gaussian Dağılımı” en çok kullanılan dağılımlar olarak kabul edilmektedir (7).

Doğrusal üstel dağılım, Gompertz dağılımı ve Hazard dağılımı basamak fonksiyonu olan dağılımlar olarak ifade edilmektedir.

Doğrusal üstel model ve Gompertz dağılımı üstel dağılımın bir uzantısı olmaktadır. Her iki dağılımda sabit hazard oranına sahiptir.

Eğer $\gamma > 0$ ise hazard oranı λ ’dan itibaren artmaktadır, $\gamma < 0$ ise azalmaktadır. $\gamma = 0$ olduğu zaman ise sabit kalmaktadır.

- Doğrusal üstel dağılımın “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = (\lambda + \gamma t) \exp [- (1/2) \gamma t^2]$$

- Doğrusal üstel dağılımın “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = \exp [- (\lambda t + (1/2) \gamma t^2)]$$

- Doğrusal üstel dağılımın “Hazard Fonksiyonu”;

$$H(t) = \lambda + \gamma t$$

Doğrusal üstel dağılımı özel bir durumu olan Rayleigh dağılımında γ yerine $(1/2) \gamma$ yer almaktadır.

Gompertz dağılımı λ ve γ olmak üzere iki parametresi bulunmaktadır.

- Gompertz dağılımının “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = \exp [(\lambda + \gamma t) - (1/\gamma)(e^{\lambda + \gamma t} - e^{\lambda})]$$

- Gompertz dağılımının “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = \exp [- (e^{\lambda/\gamma}) (e^{\gamma t} - 1)]$$

- Gompertz dağılımının “Hazard Fonksiyonu”;

$$H(t) = \exp(\lambda + \gamma t)$$

Hazard oranının basamak fonksiyonu olduğu durum ise genellikle Yaşam Tablosu Analizleri’nde kullanılmaktadır. Yaşam Tablosu Analizleri’nde zaman aralıkları bölünmektedir ve hazard oranı her aralıkta sabit olarak varsayılmaktadır. Ama ortalama hazard oranının sabit olması gerekmemektedir.

- Hazard dağılımının “Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu”;

$$f(t) = \begin{cases} a_1 \exp[-a_1 t] & 0 \leq t < t_1 \\ a_2 \exp[-a_1 t_1 - a_2(t - t_1)] & t_1 \leq t < t_2 \\ \dots & \dots \\ a_k \exp[-a_1 t_1 - a_2(t - t_1) - \dots - a_k(t - t_{k-1})] & t \geq t_{k-1} \end{cases}$$

- Hazard dağılımının “Sağkalım Fonksiyonu”;

$$S(t) = \begin{cases} \exp[-a_1 t] & 0 \leq t < t_1 \\ \exp[-a_1 t_1 - a_2(t - t_1)] & t_1 \leq t < t_2 \\ \dots & \dots \\ \exp[-a_1 t_1 - a_2(t - t_1) - \dots - a_k(t - t_{k-1})] & t \geq t_{k-1} \end{cases}$$

- Hazard dağılımının “Hazard Fonksiyonu”;

$$H(t) = \begin{cases} a_1 & 0 \leq t < t_1 \\ a_2 & t_1 \leq t < t_2 \\ \dots & \dots \\ a_{k-1} & t_{k-1} \leq t < t_k \\ a_k & t \geq t_{k-1} \end{cases}$$

olarak tanımlanmaktadır.

2.3.1.2. Grafik Yöntemleri ve Uyum İyiliği Testleri

Sağkalım deneylerinde olasılık modellerinin kullanımı, biyomedikal bilimlerde önemli bir rol oynamaktadır. Sağkalım dağılımlarının uyumu için iki grafik yöntemi ve istatistiksel uyum iyiliği testleri bulunmaktadır.

2.3.1.2.1. Grafik Yöntemleri

Sağkalım analizinde verilerin tanımlanmasında ve analizinde en basit ve etkin yollardan biriside serpm diyagramı kullanmaktır. Serpm diyagramı yardımıyla gözlemci elindeki verilerine uygun olduğunu düşündüğü dağılıma uygunluk testini görsel bir yolla basit bir şekilde yapabilmektedir.

Sağkalım analizinde sıklıkla kullanılan iki serpm diyagramı bulunmaktadır. Bunlar

- Olasılık Grafiği
- Hazard Grafiği

Eğer gözlemci serpm diyagramına uyumlu bir dağılım seçmişse Olasılık ve Hazard grafikleri düz bir çizgi şeklini almaktadır. Serpm diyagramındaki görüntü doğrusal değilse ya seçilen dağılımla gözlemcinin elindeki verilerin dağılımı uyumlu değildir ya da örneklemin seçildiği yığın dağılık bir yığından oluşmaktadır (60).

2.3.1.2.1.1. Olasılık Grafiği

Gözlemcinin elindeki veri seti sansürlü ise olasılık grafiği tercih edilen kullanışlı bir yöntem olmaktadır. Bu yöntemde yığından alınmış veriler oluşturulan örneklemin birikimli dağılım eğrisi çizilip, bu verilerin hangi sağkalım dağılımına uyduğuna karar verilmektedir. Daha sonra belirlenen bu dağılımın olasılık grafiği çizilmektedir.

Seçilen dağılımla eldeki verilerin dağılımı uygunsa veriler çizgi etrafında düzgün bir şekilde dağılım göstermektedir. Birikimli dağılım eksenini olasılık ölçeğinde ve gözlemlerin bulunduğu eksen ise doğrusal ya da logaritmik ölçekte olmaktadır.

2.3.1.2.1.2. Hazard Grafiği

Hazard Grafiği (46), Olasılık grafiğine benzemektedir. Aralarındaki en önemli farklılık, gözlem değerlerine karşılık; birikimli olasılık değerleri yerine hazard değerleri ile çizilmesinden kaynaklanmaktadır. Hazard grafiği sansürlü verileri de kapsayan bir grafik olarak tasarlanmıştır ve hazard oranı grafik yardımıyla kolay bir şekilde bulunmaktadır. Standart olasılık ifadeleri hazard şablonundaki bir yardımcı olasılık ölçeğinden

sağlanmaktadır. Olasılık grafiğine benzer olarak hazard grafiğinin de bilgisayar programları yardımıyla çizilebilmektedir ve parametre tahminleri de bu şekilden elde edilebilmektedir.

Hazard şablonları üstel, lognormal, normal ve aşırı uç değerli dağılımlar için çizilebilmektedir. Hazard şablonları altta birikimli hazard oranı olan yatay ölçeğe sahiptir. normal ve üstel hazard şablonları zaman için doğrusal dikey ölçeklere sahipken, Weibull ve lognormal şablonlarda bu ölçekler logaritmik olmaktadır.

Hazard grafiği altı basamaktan oluşmaktadır. Bunlar;

1. n gözlemlili (sansürlü veri olması önemli değil) küçükten büyüğe sıralanmaktadır. Sansürleri (+) ile belirtilmektedir. Eğer, bazı tam ve sansürlü gözlemler aynı değere sahipse, bunlar rasgele bir şekilde sıralanmalıdır.
2. Sıralanmış gözlemler ters olarak (n'den başlayarak) numaralandırılmaktadır. Bu numaralar K değeri olarak alınmaktadır. Sansürsüz gözlemler için K, o anda hala risk altında olan denek sayısını ifade etmektedir.
3. Sansürsüz değerler için uygun hazard değerleri oluşturulmaktadır. Sansürlü veriler hazard oranı içermemektedir. Sansürsüz gözlem için hazard oranı $100(1/K)$ ' ya kadar yaşayıp ondan sonra ölenin yüzdelik dilimi ile hesaplanmaktadır. Bu olasılık "*koşullu başarısızlık olasılığı*" olarak tanımlanmaktadır.
4. Her sansürsüz gözlem için birikimli hazard değerleri hesaplanmaktadır.
5. Verilere uygun teorik dağılıma karar verilmektedir. Uygun hazard şablonuna her sansürsüz gözleme karşılık uygun birikimli hazard değeri çizilmektedir.
6. Çizilen grafik doğrusallık açısından incelenmektedir. Eğer şekil doğrusalsa verilere düz bir çizgi uydurulmaktadır. Bu çizgiyi kullanarak parametre tahminlemesi yapılabilmektedir. Eğer doğrusal bir görüntü yoksa nedeni araştırılır ya da başka bir dağılımın hazard şablonuna uyarlanmaktadır (40).

2.3.1.2.3. Uyum İyiliği Testi

Uyum iyiliği testleri, çizilen olasılık ya da hazard grafiğinde verilerin gerçekten de seçilen dağılımlardan gelip gelmediğini kontrol için kullanılmaktadır. Her teorik dağılım için yapılmış özel testler bulunmaktadır.

$F(t)$, veri dağılımının temelindeki dağılım ise, genel olarak sıfır hipotezini şu şekilde kurabiliriz;

$$H_0 = F(t) = F_0(t)$$

$F_0(t)$, belirli bir dağılımı ifade etmektedir. Uyum iyiliği testlerinde önemli olan dört test bulunmaktadır. Bunlardan üç tanesi tamamlanmış veriler için, diğeri ise sansürlü veriler için kullanılmaktadır. Bu testler;

- Üstel Dağılım için WE Testi,
- Lognormal Dağılım için W Testi,
- Ki-kare Uyum İyiliği Testi,
- Sansürlü Veriler için Uyum İyiliği Testi.

Gözlemci sansürlü verilere sahipse ki-kare uyum iyiliği testini kullanamayacağından sansürlü veriler için geliştirilmiş olan uyum iyiliği testini kullanmalıdır. Rasgele sansürlü gözlemler içeren veriler için geliştirilen birkaç uyum iyiliği testi bulunmaktadır. Örneğin; Kozial ve Green (1976), Hyde (1977) ve Hollander ve Porschan (1979) tarafından geliştirilen testler de bulunmaktadır(60).

2.3.1.2.3.1. Skor Test İstatistiği

Gerek dağılım fonksiyonu $F(t)$ ve gerekse sağkalım fonksiyonu, $S(t)$ (0,1) aralığında düzgün dağılımlı olduklarından birikimli hazard fonksiyonu, $H(t)$ 'de ortalaması ve varyansı olan 1 olan üstel dağılıma sahip olmaktadır (1,11). $y = H(t)$ olarak tanımlanırsa y 'nin dağılımı birim üstel olduğundan olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(y) = e^{-y}, y > 0$$

şeklinde ifade edilmektedir. Skor istatistiği bu bilgilerden faydalanılarak türetilmektedir. Weibull dağılımı, üstel dağılımın bir güç ailesi olduğuna göre bu dağılımı da y 'nin bir güç ailesi olarak kabul edebilmektedir. Buradan;

$$f(y, \alpha) = \alpha * y^{\alpha-1} * e^{-y\alpha}, y > 0$$

şeklinde yazılabilmektedir. Eğer değişken değerleri düşünülen dağılıma uygunsa hipotezler şu şekilde kurulmaktadır;

- $H_0 : \alpha = \alpha_0 = 1$ (“Veriler ilgili dağılıma uygundur.”)
- $H_1 : \alpha = \alpha_0 \neq 1$ (“Veriler ilgili dağılıma uygun değildir.”)

Tanımlanan Weibull dağılımının logaritmik en çok olabilirlik fonksiyonu;

$$l(y, \alpha) = d \ln \alpha + (\alpha - 1) \sum \delta_i \ln y_j - \sum y_j^\alpha$$

ile verilmektedir. Skor fonksiyonu olarak bilinen ve son eşitlikten α 'ya göre 1. türev alınıp α_0 'da değerlendirilirse (Barndorff – Nielsen ve Cox, 1994);

$$U_{\alpha} = (\partial l(y, \alpha) / \partial \alpha) = d + \sum \delta_i \ln y_j - \sum y_i \ln y_i$$

eşitliği elde edilmektedir. $l(y, \alpha)$ 'nin α 'ya göre 2. türevinin eksi ile çarpımının tersi α 'nın varyansı olacağına göre;

$$\text{Var}(\hat{\alpha}) = [d + \sum y_j (\ln y_j)^2]^{-1}$$

eşitliği elde edilmektedir. Böylece modifiye skor test istatistiği

$$\text{MST} = U_{\alpha}^2 \text{Var}(\hat{\alpha})$$

elde edilmektedir. MST istatistiğinin serbestlik derecesi 1 olan ki-kare dağılımına sahiptir (Ersoy, 2005). Yani; $\text{MST} = U_{\alpha}^2 \text{Var}(\hat{\alpha}) \sim (\chi_1)^2$ olarak yazılmaktadır.

2.3.1.2.3.2. Olabilirlik Oran Test İstatistiği

Skor test istatistiğinde olduğu gibi $y = H(t)$ olarak tanımlanırsa;

$$H(t) = y = \ln S(t) \sim E(1) \text{ olmaktadır.}$$

Böylece Weibull dağılımını ($f(y) = \alpha \beta^{-\alpha} y^{\alpha-1} \exp[-(y/\beta)^{\alpha}]$, $y > 0$) göz önüne alırsak dağılımdaki α 'nın hipotez testi ile ilgilenilmektedir. Hipotezler aşağıdaki gibi kurulabilir;

- $H_0 : \alpha = 1$ (“Veriler üstel dağılıma sahiptir.”)
- $H_1 : \alpha \neq 1$ (“Veriler üstel dağılıma sahip değildir.”)

2.3.2. Parametrik Olmayan Analiz Yöntemleri

Sağkalım analizi çalışmalarında gözlemcinin elde ettiği verilerle oluşturduğu dağılımın herhangi bir dağılım şekline benzemediği durumlarda “*parametrik olmayan yöntemler*” uygulanmaktadır.

Sağkalım analizinde, dağılımın fonksiyonel formu için çeşitli tanımlamaların yapıldığı parametrik yöntemlerin yanı sıra, özel bir dağılım varsayımı gerektirmeyen

parametrik olmayan analiz yöntemleri de kullanılabilir. Sansürlü gözlemlerin varlığı, deneysel dağılım fonksiyonları ya da histogram gibi grafiksel süreçlerin ve ranklara dayalı klasik parametrik olmayan tekniklerin kullanılmasını engellemektedir (7).

Sağkalım analizi için parametrik olmayan tahmin yöntemleri ve parametrik olmayan test istatistikleri çoğu kez kullanışlı olmaktadır. Çünkü bu tür analiz ve testler örneklemelerin seçildikleri yığınların dağılımına ilişkin varsayımları sağlamalarını gerektirmemektedir. Yani, hangi dağılıma sahip olurlarsa olsunlar analizlerde başarı ile kullanılabilir (20).

Sağkalım analizinde, dağılımın fonksiyonel formu için çeşitli tanımlamaların yapıldığı parametrik yöntemlerin yanı sıra, özel bir dağılım varsayımına dayanmayan parametrik olmayan yöntemlerde kullanılabilir. Sansürlü gözlemlerin varlığı, deneysel dağılım fonksiyonları ya da histogram gibi grafiksel süreçlerin ve sıralara dayalı klasik parametrik olmayan yöntemlerin uygulanmasını engellemektedir (60).

Sağkalım sürelerinin dağılımının normal olduğu bilinmiyorsa “*parametrik olmayan yöntemler*” uygulanmaktadır.

Parametrik olmayan analiz yöntemleri, sağkalım analizi ve diğer analizlerde olduğu gibi temelde örneklemin seçildiği yığının dağılımı hakkında yeterli bilgi olmadığı zamanlarda tercih edilmektedir. İstatistikte birçok alanda olduğu gibi sağkalım analizi çalışmalarında da bu testlerden yararlanılmaktadır.

Bunun yanı sıra sağkalım verilerinin özel durumlarından dolayı farklı seçilme sebepleri de bulunmaktadır. Bunlar(60);

- Sağkalım süresi genelde sola çarpık, yani pozitif çarpıklığa sahip değişkenlerdir. Standart parametrik dağılımlar (normal, lognormal, gamma, vb.) ise simetrik veya sağa çarpık olduklarından sağkalım verilerinin analizinde parametrik olmayan analiz yöntemlerinin kullanılması daha uygun olmaktadır.
- Bu testlerin sansürü hesaba katmasına karşın kullanışsız olmalarıdır. Çünkü parametrik olmayan yöntemler parametre olarak konum parametreleri (medyan gibi) kullandığı için, bu parametreler uç değerlerden veya sağkalım verileri için sansürlü gözlemlerden, araştırma sonuçlarını etkileyecek ve hatta yanılgılar getirecek şekilde etkilenmemektedir.
- Parametrik olmayan tahminler sansürü daha kapsamlı hesaba kattıkları için daha uygundur ve daha çok tercih edilmektedir.

- Veri setlerinin özellikleriyle ilgilidir. Bazı veri setleri dağılım bakımından farklı özelliklere sahip olabilmektedirler.

Bu özelliklerden dolayı verilerin parametrik dağılımlara uyarlanması zorlaşmaktadır. Tüm bunların yanında parametrik olmayan modellerin birçok eksiklikleri de bulunmaktadır. Bunlar (64);

- Aynı verilere uygulanan farklı parametrik olmayan testler farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu da testlerin gücünün zayıf olduğunu göstermektedir.
- Parametrik olmayan veya dağılımsız yöntemleri anlamak ve uygulamak oldukça basit olmaktadır.
- Bu yöntemler sağkalım zamanları teorik bir dağılım izlediğinde daha az etkili, bu zamanlar bilinen teorik bir dağılıma uygun olmadığı zaman daha fazla etkin olmaktadır. Bu yüzden verileri teorik bir dağılıma uydurmaya çalışmadan önce sağkalım verilerinin analizi için parametrik olmayan yöntemler kullanılmalıdır.
- Eğer amaç, veriler için model bulmaksa, parametrik olmayan yöntemler daha kullanışlı olmaktadır.

Bu bağlamda, veriler için bir model bulmak durumunda, parametrik olmayan yöntemlerden ve grafiktekilerden elde edilen tahminler, dağılımın seçilmesine yardımcı olacaktır. En önemli parametrik olmayan analiz yöntemleri(7);

- Kaplan-Meier Yöntemi
- Yaşam Tablosu Analizleri

olarak ifade edilmektedir.

2.3.2.1. Yaşam Tablosu Analizleri

Yaşam tabloları kullanılan en eski istatistiksel tekniklerden biridir ve sigortacılar, nüfus bilimcileri tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (12). Bu yöntem yalnızca ölümlülüğün değil aynı zamanda ölçülebilir süreçlerin analizi için de uygundur. Çözümleme, gözleme alınan verilerin ömürleri ile ilgili olmaktadır. Ömür, tanımlanan herhangi bir olayın başlangıç zamanından bitiş zamanına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Bu şekilde birçok olay tanımlanabilmektedir. Örneğin demografik bir araştırmada çalışmaya konu olan bireylerin ömür süreleri incelenebildiği gibi evli çiftlerin evli kalma süreleri de (44) analiz konusu olabilmektedir. Yöntem yalnız canlı birimler için değil, cansız birimler içinde uygulanabilmektedir. Herhangi bir aletin bozulma ya da işlevini göremez duruma gelme süresi, farklı sıcaklık dereceleri altında çalışan motorların bozulma süreleri (48) de

incelenebilmektedir. Ekonomik alanda yapılmış çalışmalara rastlamak da mümkün olmaktadır. Ekonomik alanda gözleme alınan bireylerin işsiz kalma sürelerinin ölçülmesi (35) de sağkalım analizine konu olabilmektedir. Tıbbi araştırmalar, yaşam tablosu yöntemlerinin temel uygulama alanlarından biri olarak ortaya çıkmaktadır (7).

Sağkalım eğrilerini ve güven sınırlarını bulmak için iki yaygın yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi yaşam tablosu ya da aktüeryal yöntem, ikincisi 1958 yılında Kaplan Meier tarafından bulunan Kaplan Meier yöntemi olarak ifade edilmektedir.

Sağkalım verilerinin analizi ve sağkalım eğrilerinin çizilmesinde yaşam tablosu yöntemi kullanılmaktadır. Bu nedenle yaşam süresi analizi “*aktüeryal analiz*” ya da “*yaşam tablosu analizleri*” olarak adlandırılmaktadır. Tarihte ilk olarak yaşam tabloları 17. yüzyılda bir şehirde oturan insanların yaşam sürelerini bulmak için astronomi bilgini Edmund Halley (Halley Kuyruklu Yıldızını bulan astronom) tarafından kullanılmıştır (59).

Yaşam tablosu yöntemi bir yığının sağkalım denemelerinin en eski yöntemlerindedir (41). Bu yöntemde, araştırmanın veri sonuçları, araştırmacı tarafından belirlenen zaman aralıkları çerçevesinde değerlendirilmektedir. Belirli aralıklar içinde değerlendirme yapmanın getirdiği bazı varsayım sakıncalarına karşın, diğer bir analiz yöntemi olan Kaplan – Meier’e göre de getirdiği bazı özel ölçütleri bulunmaktadır. Yaşam tablosu yönteminin toplam veri sayısının fazla olduğu çalışma örnekleri için (örneğin $n \geq 100$) kullanılması tavsiye edilmektedir. Yöntem başlangıçta %100 olan yaşama olasılığının belirli süreç aralıkları ile ulaştığı yeni yaşama olasılık düzeylerini belirlemektedir (63).

1940’lı yılların sonlarından itibaren yaşam tablosu analizleri, damgalanmış ya da işaretlenmiş hayvan gruplarının yıllık belirli yaşlarındaki ölüm oranlarını tahmin etmek için kullanılmıştır. İneklerin ikiz doğurma deneylerinde embriyonun yaşam süresinin tahmininde (Morris, vd., 1988), Atlantik Som balıklarının yumurtlama periyodundaki genetik değişmelerin ve yaşam sürelerinin belirlenmesinde sağkalım analizi yöntemleri kullanılmıştır (51).

Sonraki yıllarda, bu yöntemler farklı alanlarda da kullanılmıştır. Örneğin hayat sigortası şirketleri tarafından müşterilerinin beklenen yaşam sürelerini, pirim çizelgelerini hazırlamakta kullanılmaktadır. Sigortacılar genellikle değişik yaş gruplarındaki nüfusun ne kadar yaşayacağını tahmininde “*karşıt-kesitli (cross-sectional) veriler*” kullanılmaktadır. Tıp alanında ise yapılan çalışmaların çoğunda Cohort yaşam tablosu denilen aynı grubun belirli bir süre izlendiği tablolar kullanılmaktadır (51).

Yaşam tabloları sigortacılıkta, demografide, hükümet acentelerinde, tıbbi araştırmalarda, medikal çalışma alanlarında (sağkalım, nüfus artışı, göç ve doğum oranı, evli kalma süresi, çalışma sürelerinde) kullanılmaktadır (60).

Yaşam tablosu yöntemi yaşam süresi verilerini zaman aralıklarına göre tablolaştırarak ele almayı ve bu aralıklarda yaşam fonksiyonlarını hesaplamayı amaçlayan bir yöntemdir (2, 54).

Yaşam tablosu yöntemi, ölüm düzeylerinin ölçülmesi ve belirli bir yılda doğan kuşağın (kohort) herhangi bir yaşta, beklenen yaşam süresini tahmin etmek için geliştirilmiştir. Sonraları uygulama alanı genişleyen yaşam tablosu yöntemi, nüfus yapısı ve özellikleri, iş gücü, eğitim süresi, bekar-evli-dul-öksüz kalma süreleri, çalışma süresi, sağlıklı ve hastalıklı yaşam süresi, tedaviden sonra hastanın kaç yıl yaşayacağı gibi konularda tahmin ve projeksiyon aracı olarak kullanılmaya başlanılmıştır (62).

Yaşam tablosu yöntemi, araştırmadan elde edilen yaşam sürelerini, araştırmacı tarafından belirlenen zaman aralıklarına göre gruplayarak değerlendirilen bir yöntemdir. Belirli aralıklar içinde değerlendirme yapmanın getirdiği bazı ön kabul sakıncalarına karşın, olgu sayısının 100'den büyük olduğu durumlarda yaşamsal verilerin analizinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olmaktadır (63).

Literatürde sağkalım analiz; psikiyatri ve patoloji alanlarında yayınlanan makalelerin %1'inde, cerrahi alanında yayınlanan makalelerin %12'sinde ve onkoloji alanında yayınlanan makalelerin %14'den fazlasında kullanılmıştır (59).

Yaşam tablosu yönteminin kullanımı ilk olarak Berkson ve Gage (1950) tarafından başlatılan ve daha sonra Cutler ve Ederer (1958) tarafından geliştirilen bu yöntem hasta sayısı çok olduğunda uygulanmaktadır (43).

Yaşam tablosu yöntemi, yaşam süresi aralıklara göre gruplandırıldığı ve her aralıkta ölen hastaların sayısı ölçüldüğü zaman kullanılabilir. Bu yaklaşım bir aralıkta çeşitli nedenlerle takip edilemeyen hastaların olasılıklarını da hesaba dahil etmektedir. Bu tür olaylar gözlemlenmiş sağkalım sürelerinden farklı olan sansürlü sağkalım sürelerinin artmasına sebep olur (58). Gerkson ve Gage'in metodolojilerinin temelindeki sağkalım eğrileri aktüeryaya paralel kullanılan teknikler olmasından dolayı aktüeryal eğrileri olarak da belirtilir (51).

İnsan çevresindeki birimlerin başarısızlık ya da ölüm zamanının istatistiksel çözümlemesine ilişkin çalışmalar yaşam tablosu yardımıyla başlamıştır. Bu çalışmalar daha sonra geliştirilerek başarısızlık modeli ya da "*Hazard Modeli*" olarak adlandırılmaktadır. Bu

modeller iyi tanımlanmış herhangi bir olayın olma ya da gözleme zamanının çözümlenmesinde kullanılmıştır (61).

Tıbbi kaynaklarda, yaşam tablosu yöntemi Cutler – Ederer (1958) yöntemi olarak da adlandırılmaktadır. Cutler – Ederer yönteminde hesaplamalar, gözlem süresinin aralıklara bölünmesiyle yapılmaktadır. Sağkalım süresinin bu yöntemle göre hesaplanabilmesi için çizelge 1 de bir frekans dağılım tablosu verilmiştir. Çizelgenin ilk sütunu, gözlem süresindeki zaman aralıklarını göstermektedir. 2. sütunda, her aralığın başında o aralık boyunca izlenen hasta sayıları yer almaktadır. 3. sütun, aralıkta takip edilemeyen, gözlemden çıkan veya gözlemden kayıp hastaları yani sansürlü verileri, 4. sütun ise aralıktaki ölüm sayısını göstermektedir. Yaşam tablosu yöntemi aralık boyunca takip edilemeyen hastaların aralığın yarısı için ölüm riski altında olduklarını varsaymaktadır. Bu nedenle 5. sütunda, aralığın başlangıcındaki hasta sayısından, aralık boyunca takip edilemeyenlerin yarısının çıkarılması ile aralıktaki ölüm riski altındaki hastaların yaklaşık sayısı hesaplanır. 6. sütunda, her aralıktaki ölme olasılığı, o aralıktaki ölen hasta sayısı yine o aralıktaki risk altındaki kişi sayısına bölünerek hesaplanmaktadır. Her aralıkta gözlenen hastalarla gözlemden çıkan ve kayıp hastaların aynı ölme olasılığına sahip oldukları kabul edilmektedir. 7. sütun, aralığın başlangıcındaki yaşayan hastalar için tahmin edilen sağkalım olasılığını vermektedir. 8. sütun, sağkalım dağılımının yaşam tablosu tahminini sağlamaktadır; burada her aralık için, gözlem süresinin başından o aralığa kadar olan kümülatif yaşama olasılığı, o aralıktan önceki aralıklardaki yaşama olasılıklarının birbirleriyle çarpılmasıyla bulunmaktadır.

Buradaki ölme olasılığı;

$$q_j = \lambda_j / (n_j - (1/2 w_j)) \text{ olup;}$$

- j: zaman dilimi,
- λ_j : ölen hasta sayısı,
- n_j : o zaman aralığındaki toplam hasta sayısı,
- w_j : hayatta iken gözlemden çekilme ya da kaybolma sayısıdır.

j zaman aralığında sağkalım olasılığı p_j , q_j 1'den çıkartılarak ($p_j = 1 - q_j$) hesaplanmaktadır. Bu olasılık şartlı bir olasılıktır; o zaman aralığına kadar yaşayabilenler arasından bulunur.

Kümülatif olasılık, önceki zaman aralıklarının şartlı olasılıklarının çarpımıyla bulunur;

$$S_j = p_1 \times p_2 \times p_3 \times \dots \times p_{j-2} \times p_{j-1} \times p_j$$

- Standart hata;

$$(SE) = S_j \left(\sum \left(q_j / n_j - \lambda_j - (1/2) w_j \right) \right)^{(1/2)}$$

- Güven aralığı;

$$S_j \pm 1.96 (SE) (S_j)$$

formülü ile bulunur.

Yaşam tablosu yöntemi hesaplamalarında, veri hakkında kabul edilen iki varsayım bulunmaktadır. Birinci varsayım, belirli bir zaman aralığı içerisindeki geri çekilmelerin (w_j) tesadüfi olmasıdır. Bu varsayımın önemi kısa zaman aralıkları incelendiğinde azalmaktadır; zaman aralıkları çok genişse çekilmeler fazla olabilir ve bu da önemli bir sapmaya neden olabilir. İkinci varsayım, “j” zaman aralığı içindeki sağalım olasılığı (p_j)’nin önceki zaman aralıklarından bağımsız olmasıdır.

Tablo 2. 1: Yaşam Tablosu

| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
|-----------------------------|---|---|--|--|--|---|---|
| Aralık sayısı (Interval) | Aralık başındaki hasta sayısı (No alive beginning of interval) | Aralıkta gözlemeden çıkan veya kayıp olan hasta sayısı (No lost to follow up or withdrawn alive during interval) | Aralıktaki ölüm sayısı (No died during interval) | Aralıktaki risk altındaki hasta sayısı (No exposed to risk of dying during interval) | Aralıktaki ölme olasılığı (Proportion of dying) | Aralıktaki sağkalım olasılığı (Proportion of surviving) | Kümülatif sağkalım (Cumulative proportion surviving) |
| J | O_i | w_i | λ_i | O_i' (((sütun2- 1)/2)* sütun3) | q_i (Sütun4/Sütun5) | p_i (1-sütun6) | P_i (p ₁ *p ₂ *...*p _j) |
| 1 | O ₁ | w ₁ | λ ₁ | O ₁ ' | q ₁ | p ₁ | P ₁ |
| 2 | O ₂ | w ₂ | λ ₂ | O ₂ ' | q ₂ | p ₂ | P ₂ |
| 3 | O ₃ | w ₃ | λ ₃ | O ₃ ' | q ₃ | p ₃ | P ₃ |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| n | O _n | w _n | λ _n | O _n ' | q _n | p _n | P _n |

Sağkalım fonksiyonunun en eski parametrik olmayan tahmin edicisi “Yaşam Tablosu Tahmin Edicisi”dir. Halley tarafından 1963 yılında geliştirilen yaşam tablosu, bir nüfusun ölümlük yapısını tanımlamak için kullanılan en temel araçlardan biri haline gelmiştir (7).

Önceleri nüfus yaşam tablosu olarak demograflar ve sigortacılar tarafından kullanılan yaşam tablolarının daha sonra sağkalım analizinde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Yaşam tablosu yöntemleri uzun zamandır kullanılmalarına rağmen istatistiksel özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesi çok yakın zamanda yapılmıştır (38).

Yaşam tablosu, uygun aralıklarda gruplanmış sağkalım verisinin bir özetidir. Bazı uygulamalarda veri gruplanmış olarak elde edilebilmektedir ya da daha anlaşılır olması için uygun şekilde gruplanmış olabilmektedir. Yaşam tablosu tahmin edicisi, bir aralığın başında yaşamının devam ettiği bilindiği zaman, o aralıktaki koşullu ölme olasılığının bir tahminini vermektedir. Verinin;

$$I_j = [t_{j-1}, t_j) \quad , \quad j = 1, 2, \dots, (k + 1)$$

olacak şekilde (k + 1) aralıkta gruplandığını kabul edersek burada $t_0 = 0$, $t_k = T$ gözlenen zamanların üst sınırıdır ve $t_{k+1} = \infty$ dur. N sayıda gözlem aralıklarıyla gruplanmaktadır. I_j aralığında gözlenen durdurulmuş zamanların sayısı m_j ve yine aynı aralıkta gözlenen başarısızlık zamanlarının sayısı d_j ile gösterilirse; I_j aralığının başında riskte olan bireylerin sayısını gösteren n_j ,

$$n_j = (n_{j-1}) - (d_{j-1}) - (m_{j-1}) \quad , \quad j = 2, \dots, (k + 1)$$

olarak ifade edilmektedir.

Yaşam tablosu analizinde genellikle durdurulmuş gözlemler Withdrawal lost to follow – up olarak isimlendirilmektedir (7). I_j aralığında sansürlü gözlemlerin mevcut olmayışı, koşullu olasılık q_j 'nin en uygun tahmin edicisinin

$$q'_j = (d_j / n_j)$$

olmasını sağlamaktadır. Ancak bu aralıkta sansürlü gözlemlerin var olması nedeniyle tahmin edici artık uygun olmamaktadır. En uygun tahmin edici olarak tanımlanabilen “ Standart Yaşam Tablosu Tahmin Edicisi” , I_j aralığının başında yaşamını sürdürdüğü bilinen bir bireyin, I_j aralığında ölmesinin koşullu olasılığının tahmini olmaktadır ve

$$q'_j = \begin{cases} 1 & n_j = 0 \\ d_j / (n_j - m_{(j/2)}) & n_j > 0 \end{cases}$$

şeklinde tanımlanabilmektedir.

Yaşam tablosu tahmin edicisi ile ilgili Berkson ve Gage 1950 yılında, Cutler ve Ederer 1958 yılında, Chiang 1960 ve 1968 yıllarında ayrıntılı çalışmalar yapmışlardır (30).

$(n_j - m_{(j/2)})$ ifadesi, I_j aralığında riskte olan bireylerin sayısını göstermektedir. Bu tahmin edici, I_j aralığında durdurulmuş gözlemlerin bazılarının, önce durdurulmuş olmasaydı aralık sona ermeden başarısız olabileceği ve ancak aralığın yarısı için riskte sayılacağı varsayımına dayandırılmaktadır.

Yaşam tablosu tahmin edicisi kullanılarak elde edilen yaşam tabloları, gruplanmış veriler için bireylerin yaşam sürdürme deneyiminin kısa bir resmini ve sağkalım olasılıklarının parametrik olmayan tahminlerini vermektedir. Yaşam tablosu yöntemleri uzun zamandır kullanılmasına rağmen, istatistiksel özellikleri çok yakın zamanda geliştirilmiş ve henüz tamamlanmamıştır (38).

Her bir aralıkta riskte olan bireylerin sayısı farklıdır ve her bir aralık için ayrı q'_j tahmini elde edilmektedir. Aralıklarda koşullu sağkalım olasılığı ise,

$$p'_j = 1 - q'_j$$

şeklinde yazılabileceğinden dolayı I_j aralığının sonunda, $S(t_j)$ sağkalım fonksiyonunun yaşam tablosu tahmin edicisi;

$$S'(t_j) = \prod (1 - q'_j) \quad j = 1, \dots, (k + 1)$$

olarak ifade edilebilmektedir.

Breslow ve Crowley 1974 yılında, rassal durdurma olduğu zaman yaşam tablosu tahmin edicisinin özelliklerini incelemişlerdir. q'_j , q_j ' nin tutarsız bir tahmin edicisidir ve $E(q'_j) \neq q_j$ olmaktadır. Bununla birlikte n_j ve m_j koşul konursa ve n_j yeterince büyük olursa ya da aralığın genişliği artarsa bu yanlılık küçük olmaktadır.

Sansürlü gözlem olmadığı zaman sağkalım fonksiyonu $S(t)$ ' nin varyansı için 1926 yılında Greenwood bir varyans formülü önermiştir. q'_j ' nin bir binom dağılımına sahip olduğu varsayımına dayanmaktadır. Ancak her bir aralığın başında yaşamını sürdüren birey sayısı

biliniyor olduğu için koşul koymak gerekmektedir. $[t_{j-1} , t_j)$ aralığında, n_j üzerine koşul konularak bulunan tahmin edici;

$$q'_j = d_j / n_j$$

n_j ve q_j parametreleri ile bir “binomial propotion” olarak dağılmaktadır.

$$E(q'_j | n_j) = q_j , \quad E(p'_j | n_j) = p_j ,$$

$$\text{Var}(q'_j | n_j) = \text{Var}(p'_j | n_j) = (p_j * q_j) / n_j$$

olmaktadır. q'_j ' ler bağımsız rastgele değişkenlerdir (7).

2.3.2.2. Kaplan-Meier Yöntemi

Kaplan ve Meier (1958), sağkalım ilişki fonksiyonu tahmini için Product – Limit metodunu geliştirmişlerdir. Bilgisayar kullanılabilirliğinin de artmasıyla bu metodun küçük, orta ve büyük örneklem için kullanımı zamanla uygunluk kazanmıştır (41).

Kaplan – Meier yöntemi gözlemci tarafından belirlenen örnekleme gözlemlendiği olayın (organ naklinden sonra gerçekleşen ölüm, hastanın tedaviye cevap vermesi, kullanılan ilacın sonuç vermesi, vb.) gerçekleşme sıklığının, oranının ya da olasılığının zamana bağlı değişimini analiz eden bir yöntem olarak ifade edilmektedir.

Kaplan – Meier yönteminde her olay zamanı için yeni bir olasılık tahmin edilmektedir. Sonuç olarak elde edilen şekil bir basamak gibi görünmektedir. Doğal olarak olay zamanları arası belli bir sıra izlenmemektedir. Kayıp veya tamamlanmamış olgular hesaplamada paydadan eksilmektedirler. Birçok analizde Kaplan – Meier yönteminin, son basamak olabileceği ya da bu adımın, gelişmiş analizlerde başlangıç olarak istatistiksel model seçimine yardımcı olabileceği ifade edilmektedir (25).

2.3.2.2.1. Kaplan – Meier İçin Sağkalım Fonksiyonunun Tahmini

İlk olarak analize alınan hiçbir gözlemde sansür olmadığını, tek bir örnek için sağkalım zamanlarına sahip olduğu düşünülebilmektedir. Sağkalım fonksiyonu $S(t)$, t 'den büyük ya da ona eşit zamanlar için sağ kalan bireylerin sağkalım olasılığını göstermektedir. Bu fonksiyon, deneysel sağkalım fonksiyonundan tahmin edilmektedir.

Sağkalım fonksiyonunun tahminini ifade edersek;

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{t'ye eşit ya da t'den büyük zamanda sağ kalan birey sayısı}}{\text{Veri setindeki toplam birey sayısı}}$$

şeklinde olmaktadır.

Dolayısıyla, $\hat{S}(t) = 1 - F(t)$ şeklinde ifade edilmektedir. $F(t)$, t zamanında yaşayan toplam birey sayısının, çalışmadaki toplam birey sayısına oranı olmaktadır. $\hat{S}(t)$ 'nin ikin ardışık ölüm zamanı arasında sabit olduğu varsayıldığı için $\hat{S}(t)$ 'nin t 'ye karşı grafiği basamak fonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu fonksiyon gözlenen her sağkalım zamanında da azalmaktadır (25).

Sansürlü sağkalım verisinin örneklemeden sağkalım fonksiyonunun Kaplan – Meier tahminini belirtmek için Yaşam Tablosu gibi zaman aralıkları serisi düzenlenir (Collet, 1994). Yaşam Tablosu yöntemine göre temel fark, araştırmacının belirlediği zaman aralıkları çerçevesinde değil, gerçekleşen her ölümden beliren yeni – eşit olmayan – zamanlarda kestirim yapılmasıdır (63). Her bir aralık bir ölüm zamanını içerecek şekilde yapılır ve bu ölüm zaman aralığının başında yer almaktadır.

Genel olarak, $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ sağkalım zamanlarında gözlenen n tane birey bulunmaktadır. Bunlardan bazıları sağdan sansürlü olabilir ve aynı sağkalım zamanında gözlenen birden fazla birey olabilir. Bu nedenle $r \leq n$ zamanında bireylerin kendi içinde de r ölüm olduğu düşünülür. Bu ölüm zamanlarını sıraya göre düzenledikten sonra her $i = 1, 2, \dots, r$ 'de r 'nin sırası $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$ olarak gösterilmektedir. t_i 'den önce yaşayan ve t_i 'ye gelmeden hemen önce ölen bireylerin sayısı n_i ve t_i anında ölen birey sayısı da d_i ile gösterilmektedir. $t_{(i)} - \delta$ 'den $t_{(i)}$ 'ye kadar olan zaman aralığı, δ 'nın son derece çok küçük bir aralık olduğu yer, bir ölüm zamanı içermektedir. $t_{(i)}$ 'den önce yaşayan n_i birey ve t_i 'den önce ölen d_i bireyin $t_i - \delta$ 'den t_i 'ye kadar ölüm olasılığı (d_i / n_i) 'dir. Bu aralık içinde sağkalım olasılığı da $(n_i - d_i) / n_i$ olarak bulunur. Bazen bir veya daha fazla ölümler aynı zamanda sansürlü sağkalım süreleri olabilmektedir. Bu durumda n_i değerini hesaplarken, sansürlü sağkalım süresi ölüm zamanından hemen sonra gelen zaman olarak düşünülmemektedir (11).

- d_i ; t_i anındaki ölüm sayısı,
- c_i ; t_i anındaki sansürlü gözlem sayısı, bunlardan da riske maruz kalan birey sayısı yani;
- $n_i = n_{i-1} - d_{i-1} - c_{i-1}$ elde edilmektedir.
- $P [T \geq t_i | T \geq t_{i-1}] = 1 - (d_i / n_i)$

izleyen aşamada, sağkalım fonksiyonu için Kaplan – Meier tahmini hesaplanabilmektedir.

- $P [T \geq t_i] = P [T \geq t_i | T \geq t_{i-1}] \times P [T \geq t_{i-1}]$
- $P [T \geq t_i] = \prod (1 - (d_j / n_j))$
- $\hat{S} (t) = \prod ((n_j - d_j) / n_j)$

$i = 1, 2, \dots, r$ için $t_i \leq t \leq t_{(i+1)}$

$t < t_{(1)}$ için $\hat{S} (t) = 1$ 'dir. Eğer en büyük gözlem sansürlüyse, t^* , $\hat{S} (t)$, $t > t^*$ 'da tanımlanamaz. Diğer taraftan en büyük gözlem sansürsüz ise, $n_r = d_r$ olur ve bu nedenle $\hat{S} (t)$, $t > t_{(r)}$ için sıfır olmaktadır. Kaplan – Meier sağkalım fonksiyonu tahmini, tahminin sağkalım olasılıkları bir sonraki ölüm zamanına kadar sabit ve her ölüm zamanında azalan bir basamak fonksiyonu olmaktadır.

Eğer veri setinde sansürlü veri yoksa, $j = 1, 2, \dots, i$ için $n_j - d_j = n_{j+1}$ olur. Hesaplama ise şu şekilde olmaktadır;

$$\bullet \hat{S} (t) = (n_2 / n_1) \times (n_2 / n_3) \times \dots \times (n_{i+1} / n_i)$$

$i = 1, 2, \dots, r - 1$ için (n_{i+1} / n_i) olarak sadeleşmektedir. Yine $t < t_{(1)}$ iken $\hat{S} (t) = 1$ ve $t > t_{(r)}$ iken $\hat{S} (t) = 0$ olur. n_1 , ilk zamanından önce risk altındaki bireylerin sağkalım zamanı, n_{i+1} , t_{i+1} 'den büyük ya da eşit zamandaki bireylerin sağkalım zamanı olarak ifade edilebilmektedir (11).

Bu tahminler genel olarak beş sütundan oluşan bir tablo oluşturularak hesaplanmaktadır:

1. 1. sütun tam sağkalım sürelerini içermektedir. Tam sansürlü ve sansürsüz gözlemler küçükten büyüğe doğru sıralanıp, sansürlü gözlemlere (+) işareti eklenmektedir. Eğer sansürlü bir gözlemlerle sansürsüz bir gözlem aynı değere sahipse sansürsüz olan veri öne yazılmaktadır.
2. 2. sütun, i ile tanımlanmaktadır ve 1. sütundaki her gözlemin uygun sırasını içermektedir.

3. 3. sütun, r ile tanımlanmaktadır ve sadece sansürlü gözlemlere aittir. $R = i$ yapılmaktadır.
4. $((n - r) / (n - r + 1))$ veya p_1 , her sansürlü gözlem için, 4. sütun t_i 'ye kadar olan her bir sağkalan birey oranını vermektedir.
5. 5. sütun, $\hat{S}(t)$, tüm $((n - r) / (n - r + 1))$ değerlerinin çarpımıdır ve t 'yi içermektedir. Eğer bazı sansürlü gözlemler eşitse, en küçük $\hat{S}(t)$ değeri kullanılmaktadır.

Tabloyu oluşturmak için kullanılan farklı yöntemlerde bulunmaktadır (63).

Kaplan – Meier yöntemi sağkalım dağılımlarının şekil ile gösterilmesinde çok kullanışlıdır. Sağkalım veri analizinde en çok kullanılan yöntem olmakla birlikte bazı önemli özellikleri de bulunmaktadır. Bunlar;

- Kaplan – Meier tahminleri gözlemlerin düştüğü zaman aralıklarını sınırlandırmaktadır. Eğer en büyük gözlem sansürlü ise, Product – Limit Tahmini'nin 0'a eşit olduğu ifade edilmektedir. Fakat bunun olması için örneklemeden hiçbir bireyin ayrılması gerekmektedir. Eğer en büyük gözlem sansürlü ise Product – Limit Tahmini asla 0 olmamaktadır. En büyük gözlemden sonra tanımsız olmaktadır.
- Sağkalım analizlerindeki özel istatistiklerde en çok kullanılan medyan sağkalım süresi olmaktadır. Medyanın basit bir tahmini, zamanın t , $\hat{S}(t) = 0.5$ olduğu Product – Limit yöntemiyle sağkalım eğrisinden tahmin edilebilmektedir. Buna rağmen tek çözüm değildir.
- Eğer gözlemlerin %50'den fazlası sansürlü ise ve en büyük gözlem sansürlü ise, medyan sağkalım süreleri tahmin edilememektedir. Bu durumu pratik bir şekilde kullanmak için verilen zaman uzunluğunun sağkalım olasılığı kullanılmaktadır. 1, 3, 5 yıl ya da t zamanla sınırlandırılmış sağkalım ortalaması şeklinde olabilmektedir.
- Product – Limit yöntemi, sansürlemenin sağkalım zamanlarından bağımsız olduğunu varsaymaktadır. Yani bir gözlemin sansürleme nedeni ölümünün nedeniyle ilişkilendirilemez. Örneğin, eğer çalışma için belirlenen süre sonunda karaciğer nakli yapılmış bir hasta hala yaşıyorsa doğrudur. Ama hasta hastalıktan bağımsız verilen başka bir ilaç nedeniyle ölmüşse ya da hasta gözlem dışına çıkmışsa varsayımlara uymamaktadır. Eğer uyumsuz bir sansürleme varsa Product – Limit yöntemi uygun değildir. Pratikte problemi

azaltmanın bir yolu sansürden kaçınacak önlem almak ve bunu minimuma indirmektir.

- Diğer tahminleyicilere benzer şekilde, $\hat{S}(t)$ 'nin Kaplan – Meier tahminleyicisinin standart hatası [SE], $\hat{S}(t)$ 'nin potansiyel hatasını vermektedir. Güven aralığı $\hat{S}(t)$ nokta tahmininden daha güvenilirdir. $\hat{S}(t)$ için %95 güven aralığı $\hat{S}(t) \pm 1.96 SE [\hat{S}(t)]$ 'dir.

2.3.2.2.1.2. Kaplan – Meier Yöntemi İçin Sağkalım Zamanının Yüzdelik Tahmini

Sağkalım zamanının dağılımı çarpıklığa yakınsa konum parametresi olarak medyan tercih edilmektedir. İlk olarak sağkalım fonksiyonu tahminlenmelidir. Bu şekilde medyan tahmininde güvenilir sonuç alınmaktadır. Bu zaman, bireylerin %50'sinin sağkalımının umulduğu zamandır. $T(50)$ veya $S\{t(50)\} = 0.5$ şeklinde gösterilmektedir. $S(t)$ 'nin parametrik olmayan tahmini basamak fonksiyonu olduğu için, sağkalım fonksiyonunu 0.5 yapan değeri bulmak her zaman mümkün olmamaktadır. Bunun yerine medyan sağkalım süresi $t(50)$, sağkalım fonksiyonu 0.5'den küçük olarak gözlenen en küçük sağkalım süresidir.

Matematiksel gösterimi;

- $t(50) = \min \{ t_j \mid \hat{S}(t_j) \leq 0.5 \}$ şeklinde olmaktadır. Burada;

t_j ; gözlenen sağkalım süresi

j ; birey, $i = 1, 2, \dots, r$ 'yi ifade eder.

Bazı durumlarda her t değerinin sağkalım fonksiyonu 0,5'ten büyük olabilir. Bu gibi durumlarda medyan sağkalım süresi;

$$SIQR \text{ (semi interquartile range)} = (1/2) \times \{ t(75) - t(25) \}$$

formülünden bulunur. Burada $t(25)$ ve $t(75)$ birinci ve üçüncü çeyrek değerlerdir.

2.3.2.2.1.3. Kaplan – Meier Yöntemi İçin Sağkalım Fonksiyonunun Aralık Tahmini

Kaplan – Meier sağkalım fonksiyonunun tahmini için varyans, standart sapma ve ortalama değerleri bulunmaktadır. Bunlar;

- Product – Limit tahmininin varyansı;

$$\text{Var} [\hat{S}(t)] \approx [\hat{S}(t)]^2 \sum (1 / ((n - r) / (n - r + 1))) r > 0$$

- Product – Limit ortalaması ise;

$$\mu = \int \hat{S}(t) dt$$

$\mu = 1000t^{(1)} + \hat{S}(t^{(1)}) (t^{(2)} - t^{(1)}) + \hat{S}(t^{(2)}) (t^{(3)} - t^{(2)}) + \dots + \hat{S}(t^{(m-1)}) (t^{(m)} - t^{(m-1)})$ değerine eşit olmaktadır.

Bu tahminler için sansürlü gözlemler kullanılmaktadır. Fakat en büyük gözlem sansürlüye $t^{(m)}$ alınmaktadır. Örneğin en son gözlem 15+ ise bir limit olarak μ_L ve $t^{(m)}$ için kullanılmaktadır. Sağkalım fonksiyonundaki değerler için güven aralığının, diğer istatistiksel fonksiyonların güven aralığı tahminlerindeki üst ve alt limitleri gibi oluşturulmasının kimi zorlukları bulunmaktadır. Bu güçlük sağkalım fonksiyonunun kendine özel yapısı, yani normallikten uzaklığı olmaktadır. Bu olumsuzluğu etkisizleştirmek için logaritmik değerleri kullanılmaktadır. Böylelikle aralık hem simetrik olmaktadır hem de limit 0 ile 1 değerleri arasında kalmaktadır. Yani sonuç olarak $100(1 - \alpha) \%$ 'lik güven aralığı;

- $\hat{S}(t) \exp\left[\pm z \frac{se\{\log[-\log \hat{S}(t)]\}}{\alpha/2}\right]$ olarak bulunmaktadır.

2.3.2.2.1.4. Nelson – Aalen Hazard Tahmin Edicisi

Nelson – Aalen tahmin edicisi, birikimli hazard fonksiyonun en iyi tahmin edicisi olarak önerilmektedir. Bu tahmin edici aşağıdaki gibi verilebilir;

$$\hat{H}(t) = \begin{cases} 0, & t_{\min} > t \\ \sum (d_i / n_i), & t_{\min} \leq t \end{cases}$$

- Tahmin edicinin varyansı;

$$\sigma^2_H = \sum (((n_i - d_i) * d_i) / ((n_i - 1) * n_i^2))$$

ile verilmektedir.

2.3.2.2.1.5. Nelson – Aelen İçin Sağkalım Fonksiyonunun Tahmini

Sağkalım fonksiyonun Nelson – Aelen tahmin edicisi;

$$\hat{S}_{NA} = \exp [- \sum \sum (n_j - i)^{-1}], \quad t_{(j)} \leq t < t_{(j+1)}$$

ile verilmektedir (11).

2.3.2.2.1.6. Fleming Harrington ve Altshuler İçin Sağkalım Fonksiyonunun Tahmini

Sağkalım fonksiyonunun Fleming ve Harrington tahmin edicisi, $\hat{S}_{FH}(t)$ ile gösterilir;

$$\hat{S}_{FH}(t) = [- \sum (d_j / n_j)], \quad t_{(j)} \leq t < t_{(j+1)}$$

ile verilmektedir. Altshuler tahmin edicisi ise $\hat{S}_A(t)$ ile gösterilir;

$$\hat{S}_A(t) = [\prod \exp (d_j / n_j)], \quad t_{(j)} \leq t < t_{(j+1)}$$

ile verilmektedir (22).

2.3.2.3. İki Sağkalım Dağılımının Karşılaştırılması

Sağkalım dağılımı karşılaştırma problemleri en az iki grubun yaşam sürelerini karşılaştırmayı gerektiren analizlerde kullanılmaktadır. Burada ilgilenilen sorundan kurtulma zamanı ya da sağkalım zamanının grup içi değişimi olmaktadır. Bu farklılıklar sağkalım dağılımı serpm diyagramı çizilerek gösterilebilmektedir. Ama bu gösterim yüzeysel bir tahmin olacaktır. Farkların önemini açıklamak için sansürlü verilerde kullanılan istatistiksel testlerden yararlanılmaktadır.

Yaşam tablosu ve Kaplan – Meier yöntemleri yaşam ve ölüm fonksiyonlarını hesaplamada benzerlikler ve farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar aşağıdaki gibi özetlenebilir(7):

1. Kaplan – Meier yönteminde az sayıda bireyle çalışabilir. Yaşam tablosu yönteminde aralıklara düşen birim sayısının azalması tahminleri etkilemektedir. Çok sayıda birey olduğunda yaşam tablosu ve Kaplan – Meier yöntemi benzer sonuçlar vermektedir. Yaşam tablosu yöntemi çok sayıda izlenen birim bulunduğu tercih edilmelidir. Kaplan – Meier yönteminde, izleme süresibi belirli zaman dilimlerine (gruplarına) ayırmaya gerek duyulmamaktadır (54).

2. Kaplan – Meier yönteminde tekrarlı ölçüm zamanlarına ilişkin olasılıklar hesaplanmaz. Gözlem zamanlarının küçükten büyüğe doğru dizildiği serilerde ($t_i < t_{i+1} < \dots < t_{i+k}$) tekrarlı ölçüm az ise Kaplan – Meier, Yaşam Tablosuna tercih edilmektedir.
3. Kaplan – Meier yönteminde kayıplar, eksik veriler dikkate alınmaz, sadece ölümler üzerinden sağkalım olasılığı hesaplanır. Sağkalım olasılığı ise ölüm olayının gerçekleştiği ana ilişkin hesaplanır.
4. Kaplan – Meier yönteminde kesin ölüm tarihi kullanıldığı için, nokta sağkalım olasılığını bulur. Yaşam tablosu yöntemi ise yaklaşık bir olasılık verir. Çünkü izleme aralığı gruplara ayrılmaktadır (62).

Bazı durumlarda aynı hastalığa yakalanan bireyler iki ya da daha fazla gruba ayrılarak her gruba farklı bir tedavi yöntemi uygulanabilir (Örneğin; farklı ilaç, farklı ameliyat v.b.). Farklı yöntemlerle tedavi edilen hastalar için birden fazla sağkalım fonksiyonu hesaplanabilir. Bu sağkalım fonksiyonlarının birbirleriyle olan farklılıkları test edilebilir (54).

Farklı gruplara göre elde edilen sağkalım fonksiyonlarının karşılaştırılmasını yapmak için yaygın olarak kullanılan dört test yöntemi vardır. Bunlar;

1. Mantel – Cox Testi
2. Log – Rank Testi
3. Breslow – Wilcoxon Testi
4. Tarone – Ware Testi

olarak sayılabilir (63).

Kullanılan testlerin hepsi skorlamaya dayanmaktadır. Görülen ilk 4 test kendi arasında iki gruba ayrılmaktadır. Bunları genelleştirilmiş Wilcoxon testleri (Gehan ve Peto and Peto) ve Wilcoxon olmayan testler (Cox – Mantel ve Logrank) olarak gruplandırabiliriz. Eğer Logrank testinde 2. gruptaki w skor toplamı S istatistiği ise bu Cox – Mantel testindeki U değeri ile aynı olmaktadır.

Hangi testin kullanılacağı seçilirken dikkat edilen nokta hangisinin daha güçlü olduğu yani hangisinin yanlış hipotezi daha yüksek oranda reddettiğidir. Örneklem genişliği küçük

olduğunda ($n_1, n_2 \leq 50$), örneklem Weibull ya da üstel dağılımdan geldiğinde ve sansürlü veri yoksa ya da sansürlü veriler 1. ve 2. tipse Gehan ve Thomas Cox F testinin Gehan'ın genelleştirilmiş Wilcoxon testinden daha güçlü olduğu ifade edilmektedir. Veriler sansürlü olsun olmasın eğer örnekleme dağılımı üstel dağılımdan geliyorsa tüm Cox – Mantel ve Logrank testleri Wilcoxon testlerinden daha güçlü olmaktadır. Örneklem sabit hazard oranıyla Weibull dağılımından geliyorsa tüm testler yaklaşık sonuçlar vermektedir. Ama hazard oranı sabit değilse Wilcoxon testleri diğerlerinden daha güçlü olmaktadır. Eğer Hazard fonksiyonları paralel değilse, sansürlülük yoksa sağkalım zamanının logaritması eşit varyanslı ama farklı ortalamaya sahip normal dağılıma sahipse Wilcoxon testleri daha güçlü olmaktadır(60).

Logrank testi erken ya da geç başarısızlığa eşit derecede önem verirken Wilcoxon testleri erken başarısızlığa daha fazla önem verir. Gehan'ın genelleştirilmiş Wilcoxon testi sağdan sansürlü verilerde daha kritik sonuçlar vermektedir. Eğer yüksek sansürlülük varsa test istatistiği düşük değerli erken başarısızlıklarda daha üstün olurken güçsüzleşmektedir.

Bazı durumlarda ne Logrank ne de Wilcoxon testleri olmaktadır. İki dağılım birbirinden farklıyken sağkalım ya da hazard fonksiyonları çakışiyorsa Logrank ya da Wilcoxon testlerinden daha güçlü testler kullanılmaktadır (7).

Fonksiyonu ağırlıklandırmada 10 adet seçim vardır. Bunlardan en yaygın kullanılanı kesit ağırlıklandırma yapan log rank testidir. Diğer 9 test başlangıç ve bitiş değerlerine göre farklı ağırlıklandırma yapar. Bunların hepsini bir örnekte denemek hatalı olabilir.

- 1- Log Rank Testi; ağırlık değeri 1'dir. En çok kullanılan testtir. Ağırlıklar bütün zaman sürecinde eşittir. Hazard oranları (k popülasyonun) birbiri ile oransal olduğu durumda test optimum güce sahiptir.
- 2- Gehan Testi; r_j ile ağırlıklandırır. Çalışmanın başlangıcındaki hazardlara daha çok ağırlık verir.
- 3- Tarone Ware Testi; $\sqrt{r_j}$ değeri ile ağırlıklandırır. Başlangıcındaki hazardlar daha çok ağırlıklandırılır.
- 4- Peto-Peto Testi; ağırlık değeri $\hat{S}(T_i)$ 'dir. Çalışmanın başlangıcındaki hazardlar biraz daha fazla ağırlıklandırılır.

- 5- Modifiye edilmiş Peto-Peto Testi; ağırlık değeri $\hat{S}(T_i)r_i / (r_{i+1})$ dir. Çalışmanın başlangıcı hazardlara daha çok ağırlık verir.
- 6- Fleming Harrington (0,0) Testi; ağırlık değeri $1- \hat{S}(T_{i-1})$ dir. Çalışmanın sonundaki hazardlara daha çok ağırlık verir.
- 7- Fleming – Harrington (1,0) Testi; ağırlık değeri $\hat{S}(T_{i-1})$ dir. Bütün zamanlar hemen eşit ağırlıklıdır.
- 8- Fleming – Harrington (1,1) Testi; ağırlık değeri $\hat{S}(T_{i-1})(1- \hat{S}(T_{i-1}))$ dir. Çalışmanın sonundaki hazardlara daha çok ağırlık verir.
- 9- Fleming – Harrington (0,5, 0,5) Testi; ağırlık değeri $\sqrt{\hat{S}(T_{i-1})(1- \hat{S}(T_{i-1}))}$ dir. Çalışmanın sonundaki hazardlara 8'e göre biraz daha fazla ağırlık verir.
- 10- Fleming – Harrington (0,5-2) Testi; ağırlık değeri $(1- \hat{S}(T_{i-1}))^2 \sqrt{\hat{S}(T_{i-1})}$ dir. Çalışmanın sonundaki hazardlar daha çok ağırlıklandırılır”.

2.3.2.3.1. Gehan'ın Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi

1. gruptaki her x_i veya x_i^+ gözlemi 2. gruptaki her y_i veya y_i^+ gözlemiyle karşılaştırılmaktadır ve her karşılaştırma sonucuna u_{ij} sonuç değeri verilmektedir. Burada hipotezler şu şekilde kurulmaktadır;

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t)$$

$$H_A : S_1(t) > S_2(t) \text{ olmaktadır.}$$

$$u_{ij} = \begin{cases} +1 & x_i > y_i \quad \text{veya} \quad x_i^+ \geq y_i \\ 0 & x_i = y_i \quad \text{veya} \quad x_i^+ < y_i \quad \text{veya} \quad x_i^+ > y_i \\ -1 & x_i < y_i \quad \text{veya} \quad x_i^+ \leq y_i \end{cases}$$

Test istatistiği;

$$W = \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} u_{ij}$$

olarak ifade edilmektedir. Burada;

n_1 ve n_2 büyük olduğunda W 'nin hesaplanması zorlaşmaktadır. Mantel her gözleme ait sıranın işaretlenmesiyle alternatif bir çözüm göstermektedir. Gehan hesaplamasında 1. örnekteki her gözlem 2. örnekteki her gözlemlerle karşılaştırılmaktadır. Eğer iki örneklem $n_1 + n_2$ şeklinde havuzlanmışsa $n_1 + n_2 - 1$ alınarak karşılaştırılır.

H_A hipotezi doğruysa w büyük bir pozitif değere sahip olmaktadır. Gehan tarafından formüle edilen varyans yerine Mantel tarafından bulunan permütasyonel varyans kullanılmaktadır.

$$\text{Var}(W) = \frac{\sum_{i=1}^{n_1+n_2} u_i^2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)}$$

H_0 hipotezi doğruluğu altında W sıfır ortalama ve varyansla normale yaklaştığı varsayılmaktadır.

2.3.2.3.2. Peto ve Peto'nun Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi

Logrank testine benzer olarak her gözlem için skor değerleri belirlenmektedir. Sansürlü gözlem için skor değeri $u_i = \hat{S}(t_+) + \hat{S}(t_-) - 1$ ve sansürlü gözlem T için skor değeri $\hat{S}(T) - 1$ 'dir. Buradaki \hat{S} Kaplan - Meier sağkalım fonksiyonu tahminini göstermektedir. Başka bir şekilde sansürlü gözlem için skor $u_i = \hat{S}(t_i) + \hat{S}(t_{i-1}) - 1$ ve sansürlü gözlem için skor $u_i = \hat{S}(t_i) - 1$ olarak da hesaplanabilmektedir. Skorlar atandıktan sonraki tüm işlemler logrankla aynı olmaktadır.

2.3.2.3.3. Cox - Mantel Testi

$t_1 < t_2 < \dots < t_k$ her iki grubun başarısızlık zamanı ve m_i başarısızlık zamanı sayısı olsun.

$$\sum_{i=1}^k m_i = r_1 + r_2$$

$R(t)$, t zamanındaki risk olarak adlandırılır n_1 ve n_2 $R(t)$ zamanındaki birey sayısıdır. Toplam gözlem sayısı;

$$r_t = n_{1t} + n_{2t}$$

$$U = r_2 - \sum m_i - A_i$$

$$I = \sum_{i=1}^k \frac{m_i (r_i - m_i)}{(r_i - 1) (A(1 - A_i))}$$

Burada r_i başarısızlık ya da sansürlü gözlem sayısı, A_i 2. gruba ait r_i oranını göstermektedir. Test istatistiği;

$$C = U / (\sqrt{I})$$

İle hesaplanmaktadır.

2.3.2.3.4. Logrank Testi

Gözlemlere atanan w_i skor değerlerinde dayanmaktadır. Skorlar sağkalım fonksiyonlarının logaritmik fonksiyonudur. Altshuler'in tahminlediği logaritmik sağkalım fonksiyonu;

$$-e(t_i) = - \sum_{j=1}^m \frac{m_j}{r_j}$$

Şeklinde ifade edilmektedir.

Sansürlü gözlemler için $w_i = 1 - e(t_i)$ ile skor hesaplanırken sansürlü gözlemler için $-e(T)$ kullanılmaktadır. Pratikte t_i^+ sansürlü gözlemi için skoru $w_i = 1 - e(t_i)$ formülü yardımı ile de hesaplanabilmektedir. Burada t_j en büyük sansürlü gözlemi, S iki grubun toplam skor sayısını göstermektedir.

Test istatistiği;

$$L = (S / \text{Var}(S))$$

$$\text{Var}(S) = \left\{ \sum_{j=1}^k \frac{m_j (r_j - m_j)}{r_j} \right\} (n_1 n_2 / (n_1 + n_2) (n_1 + n_2 - 1))$$

Logrank testinin benzer bir şekli gözlenen değerlerle beklenen değerleri karşılaştıran ki-kare testidir. Test istatistiği;

$$\chi^2 = ((O_1 - E_1)^2 / E_1) + ((O_2 - E_2)^2 / E_2)$$

E_1 ve E_2 beklenen değerleri hesaplanırken t zamanında ölenlerin sayısı d_t 'de hesaba katılır.

$$e_{1t} = (n_{1t} / (n_{1t} + n_{2t})) * d_t \text{ ve } e_{2t} = (n_{2t} / (n_{1t} + n_{2t})) * d_t$$

E_1 ve E_2 , e_{1t} ve e_{2t} 'nin toplamına eşit olmaktadır.

2.3.2.3.5. Cox F Testi

Üstel dağılımdan sıralanan skorlara dayanmaktadır. Bu test 1. ve 2. tip sansürlü örneklem için veya sansürlü gözleme sahip olmayan örneklem için geçerli olmaktadır. 3. tip sansürlü örneklere uygun olmamaktadır. Uygulama şekli aşağıdaki gibidir(60);

1. Örnekteki gözlemler sıralanır,
2. Birim üstel dağılımla bulunan $f(t) = e^{-t}$ değerleri ile yeniden sıralama yapılır. r . gözlemin beklenen değeri;

$$t_m = (1/n) + \dots + (1 / (n - r + 1)) \quad r = 1, \dots, n$$

3. Sansüre sahip olmayan gözlemler için hipotez testleri kurulur. F testi (t_1' / t_2') oranı ve $(2n_1, 2n_2)$ serbestlik derecesi ile hesaplanmaktadır.
4. 1. ve 2. tip sansürlü veriler için F testi hesaplaması farklı olmaktadır. Ortalama hesabı;

$$t_1' = ((r_1 t_1'' + (n_1 - r_1)t_{(p+1)n}) / r_1)$$

olarak yapılmaktadır. t_1'' başarısızlık skor ortalamasını göstermektedir. F testi (t_1' / t_2') oranı ve $(2r_1, 2r_2)$ serbestlik derecesi ile hesaplanmaktadır.

2.3.3. Yarı Parametrik Analiz Yöntemleri

Profesyonel istatistiksel araştırmanın temel amaçlarından biri, değişkenler arasındaki nedenselliği açıklamak olarak ifade edilmektedir. Araştırılan unsuru etkileyen tek bir neden var ise, neden-sonuç ilişkisinin sınanmasında tek yönlü istatistiksel analizler uygun olmaktadır. Çoğu bilimsel çalışmada olayların gelişimini etkileyen nedenler çok sayıdadır. Bu durumda tek bir neden- sonuç ilişkisinin değerlendirildiği istatistiksel analizlerin uygulanması ve yorumlanması yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olacağından, olayların çok değişkenli istatistikler uygulanarak çözümlenmesi en uygun olan yöntem olarak kabul edilmektedir (7).

Uygulamada rastlanan pek çok durumda incelenen yığın, heterojen bir yapıya sahip olmaktadır. Bununla birlikte sağkalım zamanı başka faktörlerinde etkisi altında kalmaktadır. Konuyla ilgili verilerin toplanma aşamasında her bir birime ya da bireye ait başka özelliklerde elde edilebilmektedir. Bu özelliklerden bir kısmının ya da hepsinin, başarısızlık zamanının ya

da sağkalım zamanının üzerinde etkili olacağı düşünülmektedir. Sağkalım süresini etkilediği varsayılan bu tür değişkenler bağımsız değişkenler olarak adlandırılmaktadır(6).

Bağımsız değişkenler niteliksel (kalitatif-kesikli) ya da niceliksel (kantitatif-sürekli) olarak sınıflandırılmaktadır(60).

Sağkalım analizinde bağımsız değişkenlere ilişkin bilgi elde edilip, bu değişkenlerle nasıl bir model kurulacağı ve yorumlanacağı önemli olmaktadır. Yaşam zamanının birlikte değişen değişkenlere bağlı bir dağılıma sahip olduğu regresyon modelleri, zaman değişkeni ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi açıklamakta önemli bir yere sahip olmaktadır.

Regresyon modellerinden ilki, bağımsız değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerine çarpımsal bir etkiye sahip olduğu oransal hazard modeli olarak ifade edilmektedir. İkincisi, bağımsız değişkenlerin sağkalım zamanı üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu log-linear modeller olarak ifade edilmektedir (34).

Sağkalım süresi üzerinde birlikte değişen değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için kullanılan model “*Cox Regresyon Modeli*” kullanılmaktadır (12).

Sağkalım analizi istatistiklerinin küçük ve büyük örneklem özelliklerini ortaya koyabilmek için birleşik yapı sağlayan “*Sayma Süreci Martingale Kuramı*” (41) ile başlamış ve günümüze kadar gelmiştir (23).

Sağkalım analizi, her biri için genellikle başarısızlık olarak adlandırılan bir nokta olayı olan bireyler ya da birey grupları ile ilgilenmektedir. Başarısızlık belirli bir zaman aralığından sonra oluşmaktadır ve buna “*başarısızlık zamanı (failure time)*” denilmektedir. Yaşayan bir organizmanın ya da cansız bir nesnenin belirli başlangıç zamanı ile ölümü(başarısızlığı) arasında geçen zamana “*yaşam / sağkalım süresi*” ya da “*başarısızlık süresi*” adı verilmektedir ve genellikle “*T*” ile gösterilmektedir. Başarısızlık süresine örnek olarak, makine bileşenlerinin yaşam süreleri, ekonomide işsizlik dönemleri, psikolojik bir deneyde deneğin belirlenen görevi tamamlama süresi ve klinik bir deneyde hastaların yaşam süreleri gösterilmektedir. Sağkalım analizinde temel olan, gözlenen başarısızlık sürelerinin incelenmesi olduğundan, bu değişkenin iyi tanımlanması gerekmektedir. İlgilenilen olaya göre farklı şekillerde ortaya çıkabilen bu değişkenin duyarlı bir şekilde ölçülebilmesi için gerekenler;

- Başlangıç zamanı her bir birim ya da birey için kuşkuya yer vermeyecek şekilde tanımlanmalıdır.
- Geçen süreyi ölçmek için belirli bir zaman ölçeği kabul edilmelidir.
- Her bir birim ya da birey için ömrün sona erdiği veya başarısızlığın meydana geldiği an tamamen net olmalıdır. Diğer bir deyişle, başarısızlığın tam olarak tanımlanması gerekmektedir (16).

Sağkalım analizinin amaçları; farklı zamanlarda yaşam olasılığı tahminlerinin elde edilmesi, farklı hasta gruplarının yaşam süresi dağılımlarının karşılaştırılması olarak sıralanabilmektedir (11). Sağkalım verilerinin analizinde karşılaşılan temel güçlük, gözlem altına alınan bazı birim ya da bireylerin başarısızlık zamanlarının gözlenememiş olmasıdır. Örneğin, karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası yaşam sürelerinin araştırıldığı bir çalışmada belirlenen gözlem süresi sonunda hala yaşayan hastalar bulunabilmektedir. Bununla birlikte gözlem altındaki hasta herhangi bir nedenden dolayı gözlemden çıkmış olabilir. Gözlemcinin istediği başarısızlık zamanı böyle nedenlerden dolayı tamamlanamamış ise sansürlü veriler oluşmaktadır.

Sağkalım analizlerinde yaşam süresini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Sağkalım analizinde bağımlı değişken olarak belirlenen yaşam süresini etkileyen ve yaşam süresindeki değişimlerle değişen bağımsız değişkenler bulunmaktadır. Yapılan analiz çalışmalarında bağımlı değişkenle birlikte değişen bağımsız değişkenlerinde etkilerinin modellendiği regresyon modellerli sağkalım analizleri açısından önemli bir yere sahip olmaktadır. Örneğin, karaciğer nakli yapılmış hastalardan nakilden sonra yaşam süresini hastanın cinsiyeti, donör tipi, hastanın yaşı, vericinin ve hastanın kan grubu gibi değişkenler sağkalım süresi ile birlikte değişen değişkenler yani bağımsız değişkenler olarak nitelendirilmektedir.

Sağkalım analizlerinde en çok kullanılan regresyon modeli “*Cox Regresyon Modeli*”dir. 1972 yılında Cox tarafından geliştirilen regresyon modeli ile sağkalım analizinde önemli adımlar atılmış, Cox’un önerileri Kalbfleisch ve Prentice’in (34) katkıları ile bugünkü önemini kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Cox Regresyon Modeli sabit, birlikte değişen değişkenlerin yanı sıra zamana bağlı birlikte değişen değişkenleri de içeren modellere dönüştürülmüştür (60).

2.3.3.1. Cox Regresyon Modeli

Regresyon analizleri, bağımlı değişkenler üzerinde etkide bulunduğu varsayılan açıklayıcı değişkenlerin, etki düzeylerini ve etki biçimlerini matematiksel olarak ortaya koymayı amaçlayan yöntemlerdir (50).

Gözlemlenen bir araştırmada incelenen bağımlı değişken, bir hastalığa yakalanan bireylerin ölüm zamanlarına kadar geçen gözlem süreleri ise; açıklayıcı değişkenler, bağımlı değişken üzerinde etkide bulunan faktör değişkenler (yaş, ırk, cinsiyet v.b.) olur (6).

Çoklu regresyon analizi, sonuç değişken ve bu değişkenin değişimi, üzerinde etkili olan bağımsız değişkenlerin etki düzeylerini ortaya koymayı amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntemin uygulanacağı veri yapılarının uyması gereken bir takım varsayımlar bulunmaktadır. Bu varsayımlardan en önemlisi bağımlı ve bağımsız değişkenlerin normal dağılım göstermesi ve bağımsız değişkenlerin birbirleriyle bağlantılı olmaması, etkilerinin birbirlerine orantısal bir bağımlılık göstermemesi koşuludur. Faktör değişken olduğu düşünülen etmenler, normal dağılım göstermemekte, birbirleri ile korelasyon göstermekte ve aralarında orantısal ilişkiler bulunmaktadır. Bu nedenle yaşamsal verilerin neden sonuç ilişkilerini araştırırken çoklu regresyon analizi uygulanmamaktadır. Eğer yaşamsal veri setlerinde neden – sonuç ilişkilerinin ortaya konması isteniyorsa Cox regresyon yöntemleri adı verilen özgün regresyon modellerinden yararlanılması gerekmektedir (62).

Sağkalım verilerine çoklu regresyon analizi uygulanamamasının en önemli iki nedeni aşağıdaki gibi belirtilebilir.

1. Sağkalım süresi olan bağımlı değişkenin normal dağılım göstermemesidir. Sağkalım süresi genellikle Üstel ya da Weibull dağılım göstermektedir.
2. Gözlemlerin gözlem zamanı içerisinde kesim ölüm ya da yaşama biçiminde sonuca ulaşmamalarıdır (Kısıtlılıktan kaynaklanan sorunlar)(6).

Zamana bağlı izlenerek bir sonucun ortaya çıktığı olguların değerlendirildiği ve bu sonucun meydana gelmesinde etki edebilecek 2’den fazla değişkenin etkilerinin araştırıldığı model Cox Regresyon Modelidir (20).

İngiliz istatistikçi Cox (1972) sağkalım verilerinin analizi için Cox Regresyon (Oransal Hazard) Modelini geliştirmiştir. Cox bu genişletmeyi parametrik olmayan modelleri

kullanarak yapmıştır. Bu süreçte olabilirlik fonksiyonu için tartışmalı bir durum ortaya çıkarmıştır. Sonraları zamana bağlı değişkenlerde analize dahil edilmiştir. Aynı zamanda; Cox Regresyon Modelinin kullanımı ile iki veya daha fazla tedavi grubunun karşılaştırılabileceği gösterilmiştir. Cox makalesinde Peto ve Peto (1972) tarafından uygulanan rank testlerinin yakın ilişkili olduğunu da ifade etmektedir (20).

Sağkalım analizinde en çok kullanılan regresyon modeli Cox Regresyon Modeli olarak kabul edilmektedir. 1972 yılında Cox tarafından geliştirilen regresyon modeli ile sağkalım analizinde önemli adımlar atılmış, Cox'un önerileri Kalbfleisch ve Prentice'in katkıları bugünkü önemini kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Cox Regresyon Modeli sabit açıklayıcı değişkenlerin yanında zamana bağlı açıklayıcı değişkenleri de içeren Cox Regresyon Modeline genişletilmiştir (61).

Yaşam analizi yöntemleri içinde Cox Regresyon Yöntemi ölüm risklerinin ortaya konması açısından güçlü bir istatistiksel yöntemdir(6).

Cox'un çalışmasında; yaşam sürecinde bireylerin karakteristik özellikleri araştırılıp, ele alınmaktadır (20).

Sağkalım süresine ilişkin etkenlerin hazard fonksiyonu üzerindeki etkilerinin çarpımsal olduğu modeller, sağkalım süresi verilerinin analizinde önemli rol oynamaktadır. T, bir birimin sağkalım süresini temsil eden sürekli raslantı değişkeni ve x bu birimle bilinen birlikte değişen değişkenler vektörü olmak üzere orantılı hazard varsayımı altında x verildiğinde T'nin hazard fonksiyonu;

$$h (t, x) = h_0 (t) \psi (x)$$

şeklindedir. Burada, $\psi (x)$ değişik biçimlerde ifade edilebilmektedir. Cox'un 1972'de incelediği model;

$$h (t, x) = H_0 (t) \exp (\beta'x)$$

şeklinde olmaktadır. Burada, x ortak değişkenler vektörü $(x_1, x_2, \dots, x_p)'$, β regresyon katsayıları vektörü ve $h_0(t)$ ise $x = 0$ olan bir birimin temel hazard fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (12).

Cox Regresyon modelinde iki temel varsayım bulunmaktadır. Bunlar;

1. Bağımsız değişkenlerin sağkalım fonksiyonu üzerine etkileri logaritmik olarak doğrusaldır.
2. Bağımsız değişkenlerin log-linear fonksiyonu ile sağkalım fonksiyonu arasında çarpımsal ilişki vardır.

Bu varsayımlara göre, farklı bağımsız değişken setlerine sahip olan iki birimin sağkalım fonksiyonları oranı zamana bağlı olmayıp, ölüm riskleri de orantısal olmaktadır.

Sağkalım verilerinde neden – sonuç ilişkilerinin ortaya konmasında Cox tarafından önerilen;

$$h(t, x) = H_0(t) \exp(\beta'x)$$

regresyon modeli kullanılmaktadır.

X ortak değişkenler matrisinin tek ya da çok değişkenli olmasına göre regresyon katsayıları aşağıdaki modellere göre tahmin edilmektedir.

Tek değişkenli Cox Regresyon Modeli;

$$h(t) = [h_0(t)] * e^{\beta x_1}$$

şeklinde yazılmaktadır.

Çoklu regresyon modeli ise;

$$h(t) = [h_0(t)] * e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)}$$

şeklinde yazılmaktadır.

Bu modelde iki bilinmeyen bileşen bulunmaktadır. Bunlar regresyon parametresi β ve temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ ' dir. Eğer ortak değişkenler setinde kategorik değişkenler varsa bunların orijinal kategorileri göz önüne alınıp, yeni değişken veri setleri varsa oluşturularak dönüştürülmesi gerekir. Kategorik değişkeni ifade eden yeni dönüştürülmüş değişkenin kategori sayısı orijinal kategori sayısından az olması gerekmektedir. Buna eşdeğer olarak temel sağkalım fonksiyonu;

$$S_0(t) = \exp[-\int h_0(u) du] = [-H_0(t)]$$

şeklinde yazılmaktadır. Burada $H_0(t)$ temel birikimli hazard fonksiyonudur. x verildiğinde T 'nin yaşam fonksiyonu;

$$S(t, x) = \exp\left(-\int_0^t h(u, x) du\right) = S_0(t) \exp(-\beta'x)$$

olmaktadır (50).

Çoklu Cox Modelinde β katsayılarının hesaplanması için, gözlenen n tane yaşam süresi arasından p tanesi sıralanmış olarak ($t_1 < t_2 < \dots < t_p$) ölüm sonucu verileri gösterebiliriz. Bir R_i setinde, t_i zamanında değerleri saptanan x_i ortak değişken vektörü belirlenmiş olsun. Bir ortak değişkenin, yaşam süresi, üzerine etkiye bulunan tüm değişkenler dikkate alınarak belirlenecek genel risk içindeki oranı riskler oranı

$$\left(\exp(\beta'x_i) \right) / \left(\sum \exp(\beta'x_j) \right)$$

şeklinde belirlenmektedir.

p farklı ölüm zamanlarının bu oranla çarpımı, “kısmi benzerlik fonksiyonu”nu vermektedir. Regresyon katsayıları bu kısmi benzerlik fonksiyonu yardımı ile tahmin edilmektedirler. “Kısmi Benzerlik Fonksiyonu $L(\beta)$ ”;

$$L(\beta) = \left(\prod \exp(\beta'x_i) \right) / \left(\sum \exp(\beta'x_i) \right)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

β katsayılarının en büyük benzerlik tahminleri, logaritmik benzerlik fonksiyonunu en büyükleyerek şu şekilde hesaplanmaktadır;

$$\ln L(\beta) = \sum \left\{ \sum \ln r(\beta; x_j(t_j)) - m_i \ln \left[\sum r(\beta; x_i(t_i)) \right] \right\}$$

m_i : t_i zamanındaki cevapların sayısı,

R_i : t_i zamanında canlı olan bireylerin setini,

$X_i(t_i)$: t_i zamanında i . birey için p ortak değişken vektörü,

$r(\beta, x_i(t_i))$: $\exp(\beta, x_i(t_i))$ log-linear riskini belirtmektedir.

β katsayılarının hesaplanmasında Newton-Raphson algoritması kullanılmaktadır ve ardışık tekrarlanan analizler ile (iterative parameter estimation) β 'nin tahminleri yapılmaktadır (50).

Veri setinde benzer süre gözlemleri olduğunda $L(\beta)$ 'nin maksimizasyonu Breslow (1974) tarafından ileri sürülen yaklaşım;

$$L(\beta) = \left\{ \left(\prod \exp(\beta'x_i) \right) / \left[\sum \exp(\beta'x_i) \right]^m \right\}$$

ile hesaplanmaktadır.

β katsayılarının önemliliğinin test edilmesi için üç test yöntemi ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. Wald Testi,
2. Benzerlik Oranı (Likelihood, LR) Testi
3. Score Testi'dir.

2.3.3.1.1. Wald Testi

Wald testi en büyük benzerlik tahminlerini normal dağıldığı varsayımına dayanmaktadır. Regresyon katsayısının, standart hatasına oranı "Wald İstatistiği" olarak adlandırılmaktadır ve aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmaktadır;

$$z = (\beta / SH_{\beta})$$

Bu durumda, Wald istatistiği Standart Normal Dağılım gösterir ve standart normal dağılımın değerleri ile karşılaştırılıp, önemliliği belirlenmektedir. Aynı zamanda Wald istatistiği;

$$w = z^2 = (\beta / SH_{\beta})^2$$

olarak da kullanılabilir. Bu durumda ise Wald test istatistiği 1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımı göstermektedir ve 1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değerleri ile karşılaştırılarak önemliliği belirlenmektedir.

2.3.3.1.2. Olabilirlik Oran Testi (LRATIO)

LRATIO testi Wald testinden daha genel bir testtir. Kategorik değişkenlerin iki ve daha fazla sınıfı bulunduğunda ve Cox modeline aynı anda birçok değişkenin alındığı durumlarda tercih edilen bir test olmaktadır.

Cox regresyonda regresyon katsayılarının önemliliği

$$H_0 : \beta_i = 0 , i = 1, 2, \dots, p$$

varsayımı test edilerek belirlenmektedir. Modelin en büyük benzerlik istatistiği I_0 değeri ile modelde v tane birbirinden farklı sağkalım süresi üzerine önemli etkide bulunan başka bir modelin en büyük benzerlik istatistiği I_v belirlenerek LRATIO test istatistiği hesaplanmaktadır.

Modelde, v farklı regresyon katsayısı olduğunda bu modelin maksimum benzerliği I_v ile gösterilmektedir. Her modelin $\beta = 0$ olduğu durumuna göre benzerlik oranı (LR) test edilmektedir.

$$LR = - 2 \log (I_0 / I_v)$$

$$LR = - 2 \log (L_0 / L_v)$$

Burada L_v istatistiği v serbestlik dereceli ($sd = v$) ki-kare dağılımını göstermektedir. Önemliliğin belirlenmesinde $sd = v$ serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değerlerinden yararlanılmaktadır (54).

2.3.3.1.3. Skor (Score) Testi

Skor testi S ile gösterilmektedir. Logaritmik benzerlik istatistiklerinden yararlanılarak hesaplanır. İkili değer alabilen değişkenin p gözlenme oranına göre r kez gözlenme olasılığından yararlanılarak logaritmik benzerlik istatistiği;

$$L = \log I = r \log \pi + (n - r) \log (1 - \pi)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

Skor test istatistiği, paya L 'nin birinci türevinin karesi, paydaya ise L 'nin ikinci türevi alınarak belirlenmektedir. S istatistiği payın paydaya oranı olarak bulunan bir değeri ifade etmektedir. Skor test istatistiği ki-kare dağılımını yardımıyla hesaplanmaktadır.

Modeldeki değişkenler sürekli olduğunda ya da birden fazla değişken bulunduğunda Skor testi “*Mantel – Hanzel Logrank Testi*”nin bir genellemesini göstermektedir.

2.3.3.2. Zamana Bağlı Bağımsız Değişkenler Olduğu Zaman Cox Regresyon Modeli

Tedavi sonrası izlem araştırmalarında, ölçülen değişkenlerin dağılım şekilleri ve sağkalım süresi üzerinde oluşturdukları risk yanında bu değişkenlerin zaman – sabit ve zaman – bağımlı olmalarına göre de incelenmesi önem taşımaktadır. Araştırmanın seyrinde bir ortak değişken, zaman ile birlikte değişim göstermiyorsa bu değişkene “zaman – sabit ortak değişken”, zaman ile birlikte bir değişim gösteren bir değeri kapsıyorsa bu değişkene “zaman – bağımlı ortak değişken” denilmektedir. Örneğin; yaş zaman – bağımlı bir ortak değişkendir. Tedaviye alınan hastaların fizyolojik ya da laboratuvar ölçümleri gözlem süresi içinde iki ve daha fazla kez ölçüldüğünde değişkenler zamana – bağımlı değişken olarak alınabilmektedir. Eğer hasta çalışma esnasında birden fazla tedaviye alınırsa zamana – bağımlı ortak değişkenleri dikkate almak gerekmektedir (6).

Tedavi sonrası izlem verileninin, zaman – bağımlı, zaman – sabit değişkenleri dikkate alınarak değişik modeller aracılığı ile incelenmesi, uygulanan tedavi yönteminin etkinliğini doğru bir şekilde ortaya koymayı amaçlamaktadır. Değişkenlerin dağılım şekillerinin modele katılması; geçerli, tutarlı, etkin ve minimum varyanslı parametre tahminlerinin yapılmasını sağlamaktadır. Uygulanan tedavi yöntemlerinin geçerliliğinin analizinde değişik modellerin sınanması ve bu modellerin parametre tahminlerinin geçerli istatistiksel yöntemlerle yapılması tutarlı kararların alınması bakımından büyük önem taşımaktadır (16).

Verilen Cox regresyon modelinde temel hazard fonksiyonu zamanın bir fonksiyonunu içerirken, üstel kısımda yer alan değişkenler zamanın bir fonksiyonu olmamaktadır, yani zamandan bağımsız olmaktadır. Modelde zamanı içeren değişkenlerde bulunabilmektedir. Bu değişkenler zamana bağlı bağımsız değişkenler olarak adlandırılmaktadır. Zamana bağlı değişken, incelenen birey için değeri zamanla değişebilen herhangi bir değişken olarak tanımlanmaktadır. Zamandan bağımsız değişken ise incelenen birey için değeri zaman içinde sabit kalan değişkendir. En yaygın tanımlanan zamana bağlı değişken, zamandan bağımsız bir değişken ile zamanın ya da zamanın bir fonksiyonunun çarpımı biçiminde hesaplanmaktadır (60).

Zamana bağlı açıklayıcı değişkeninin üç türü bulunmaktadır;

1. Tanımlanmış zamana bağlı açıklayıcı değişken; sabit bir açıklayıcı değişken ile zamanın bir fonksiyonunun çarpımı şeklinde elde edilen değişkendir.
2. İçsel değişken; değişkenin değerindeki değişimin nedeni içsel özelliklere, yani bireyin kendi davranışlarına ve özelliklerine dayanmaktadır. Bu gibi değişkenlere örnek olarak, t zamanındaki sigara içme durumu ve t zamanındaki obezite seviyesi verilebilmektedir. İçsel değişkenler için değişken değerindeki değişimin nedeni içsel özelliklere, yani bireyin kendi davranışlarına ve özelliklerine dayanmaktadır.
3. Zamana bağlı yardımcı değişken; değişkenin değerindeki değişimin nedeni dışsal, çevreye ait özelliklerdir. Özel bir coğrafi alan için t zamanındaki hava kirliliği indeksi dışsal değişkene örnek olarak gösterilebilmektedir (34).

Kısmen içsel, kısmen dışsal olabilecek değişkenler de bulunmaktadır. Buna örnek olarak karaciğer rahatsızlığı olan hastanın karaciğer nakli için uygun olup olmadığı verilebilmektedir. Karaciğer nakli durumuna ilişkin değişken, bireyin ayırt edici özelliklerinden dolayı içsel olarak, tıbbi vericinin elde edilebilirliğinden dolayı yardımcı değişken olarak adlandırılmaktadır. Birçok durumda açıklayıcı değişken verisi uzun dönemde elde edilmektedir. Örneğin, cinsiyet, boy, ağırlık periyodik zaman noktalarında elde edilebilmektedir. Bu sayılan faktörler zaman içerisinde değişebilmektedir. Uygun istatistiksel modelde zamanla değişen açıklayıcı değişken bilgisini kullanmak gerekmektedir. Bunu yapmanın yollarından biri de zamana bağlı açıklayıcı değişkenli Cox regresyon modelini kullanmaktır (34). Zamana bağlı birlikte değişen değişkenler olduğu durumda, Cox regresyon modeli zamandan bağımsız değişkenleri ve zamanın bazı fonksiyonları ile bu değişkenlerin çarpımını içeren bir modele genişlemektedir. x_1, x_2, \dots, x_p zamandan bağımsız değişkenler ve $x_1(t), x_2(t), \dots, x_p(t)$ zamana bağlı değişkenler olmak üzere birlikte değişen değişkenler,

$$x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_p, x_1(t), x_2(t), \dots, x_p(t))$$

biçiminde gösterilmektedir. Buna göre β ve δ birlikte değişen değişkenlerin katsayılar vektörü olmak üzere Cox regresyon modeli;

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp [(\beta'x) + \delta' xg(t)]$$

biçiminde yazılmaktadır. Burada $g(t)$ zamanın bir fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. $g(t)$ 'nin seçimi kullanılan değişkenlerin durumuna göre ve araştırmacının bilgisine göre değişkenlik göstermektedir. Bu fonksiyon genellikle t , $\log t$ ($\ln t$) ya da adım fonksiyonları

biçiminde tanımlanmaktadır (Kleinbaum and Klein, 2005). Cox regresyon modeli, zamanla birlikte değişen değişkenlerle de kullanılabilir. Uygulamada kullanımları sabit (zamandan bağımsız) birlikte değişen değişkenlere göre daha karmaşıktır. Ayrıca hatalı çıkarılma ve modelleme için potansiyel gittikçe artmaktadır (34).

İzlenen, n tane hastanın yaşam sürelerine; hastaların yaşları, cinsiyetleri gibi kişisel özellikleri ile birlikte, değişik fizyolojik özellikleri ve dışsal faktörleri de etkide bulunmaktadır. Bu değişkenlerin yaşam süresi üzerine etkilerini bir regresyon problemi olarak ele alıp incelemek mümkün olmaktadır. Bir hastalığa yakalanmış, ameliyat edilmiş bir kişinin, bir riske maruz kaldığı ve bu riskin T zaman süresinin herhangi bir t_i zamanında, ölüm olarak sonuçlanacağı varsayılmaktadır. Böylece ister hastalıktan isterse prognostik faktörlerden dolayı bireylerin t_0 zamanındaki sağkalım süreleri, logaritmik olarak azalan bir fonksiyona sahip olmaktadır.

Eğer z_i kadar prognostik değişken, yaşam süresinin logliner bir fonksiyonu olarak ele alınarak, logliner modellerle incelemeye alınabiliyorsa, Cox'un Proportional Hazard Regression yönteminden yararlanarak her bir prognostik değişkenin yaşam süresi üzeri etkisi incelenebilir (62).

z_i prognostik değişkenler vektörü z ve sağkalım süresi t olsun. Bir bireyin z_i ortak değişkenlerine göre ölüm fonksiyonu $h(t; z)$ olarak alınabilmektedir. Buna göre orantısal ölüm modeli;

$$h(t; z) = h_0(t) \exp(\beta' z)$$

olarak yazılmaktadır. Bu modelde;

β : Regresyon katsayıları vektörü

$h_0(t) : z$ (değişkenler vektörü) = 0 olduğu zaman bir bireyin ölüm fonksiyonu

olarak ifade edilmektedir (6).

Bu regresyon modelinde iki varsayım vardır. Bunlar;

1. Prognostik değişkenlerin logliner fonksiyonu ile ölüm fonksiyonu arasında çarpımsal bir ilişki vardır. Buna göre, farklı ortak değişken setlerine sahip olan iki kişinin ölüm fonksiyonları zamana bağlı değildir. Hazardlar orantısaldır.

2. Prognostik değişkenlerin ölüm fonksiyonu üzerine etkileri loglinerdir (6).

Sağkalım verilerinde neden sonuç ilişkilerinin ortaya konmasında Cox tarafından önerilen $h(t; z) = h_0(t) \exp(\beta' z)$ regresyon modelinin kullanılması doğru tahminlerin yapılmasını sağlamaktadır. Bu modelde parametre tahminleri değişik yollardan hesaplanabilmektedir. Sadece bir tahmini değişkenle göz önüne alınacak olursa (örneğin; yaş);

$$h(t) = [h_0(t)]^p$$

$$p = e^{(\beta \times \text{yaş})}$$

olarak hesaplanmaktadır (60).

Modelden yaş değişkeninin herhangi bir değeri için, t zamanındaki yaşam oranının iki niceliğe bağlı olduğu görülmektedir. Birincisi; eşitlikteki $h_0(t)$ ' dir ve buna her yaştaki etmenler dışında var ölüm riski adı verilmektedir. Ana ölüm fonksiyonu yaşa bağlı değil, sadece zamana bağlıdır. Eşitliğin ikinci parçasında bulunan p tahmini ise zamana bağlı olmayan (β katsayısı * yaş) regresyonudur (60).

Cox yöntemi ile ölüm olasılıları

$$h(t) = [h_0(t)] e^{(\beta x)}$$

şeklinde yazılmaktadır (6).

Bu denklemden $h_0(t)$ ' ye t zamanındaki doğal olarak var olan ölüm fonksiyonu adı verilmektedir. Bu fonksiyon her yaşın taşıdığı doğal ölüm riskidir. $e^{(\beta x)}$ ise ortak değişkenlerin değerlerine ve regresyon katsayılarına bağlı olarak değişen ölüm riskini ifade etmektedir (6).

İki birikimli risk (hazard) oranı arasındaki fark sabit değildir. Zaman arttıkça aradaki farkta artmaktadır. Sabit olan ise iki risk oranının birbirine oranıdır. Buna "Oransal Hazard Regresyonu" adı verilmektedir. "Hazard'lar orantısaldır" varsayımı Cox Regresyon analizinin uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu varsayımın gerçekleşmediği durumlar olmaktadır. Örneğin, bir koşulun cerrahi ve tıbbi tedavileri karşılaştırılacak olursa, ilk zaman dilimlerinde cerrahi ile ilgili riskler tıbbi tedavi ile ilgili risklerden daha fazla olmaktadır. Bununla birlikte daha sonraki zaman dilimlerinde risk eğrisi karşılaştırılabilir. Risk

fonksiyonları tüm zaman noktalarında sabit olmaz ve bu fonksiyonlar ilk zaman dilimlerinde daha geniş, daha sonraki zaman dilimlerinde ise 1'e yaklaşmaktadır. İki ya da daha fazla grup için orantısal riskler varsayımı, gruplar için birikimli sağkalım eğrileri ve risk eğrilerinin kesişmeyeceği belirtilmektedir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 2002 yılı Mart ayı ve 2012 yılı Kasım ayı arasında Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakil Enstitüsünde karaciğer nakli yapılan 894 hastaya ait bilgiler kullanılmıştır. Hastaların nakil sürelerinden sonra sağkalım süreleri 127 ay boyunca gözlemlenmiştir. Gözlem altına alınan hastalardan elde edilen verilerle belirlenen değişkenler kullanılarak Yaşam Tablosu, Kaplan – Meier ve Cox Regresyon Yöntemleri ile yapılan hesaplamalarda karşılaştırmalar yapılmıştır. Hangi yöntemde hangi sonucun elde edildiği tartışılmıştır.

Bu uygulama yapılırken tıbbi bir yorumdan çok, tıbbi bir veri grubunda sağkalım yöntemlerinin sonuçları ve bu yöntemlerin birbirine göre farklarını göstermek amaçlanmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirilirken, istatistiksel analizleri yapmak için, SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. Çalışmada sonuçlar değerlendirilirken %95'lik güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi dikkate alınmıştır.

3.1. Ele Alınan Değişkenlerle İlgili Bilgiler

Çalışmada hastaların sağkalım süresi, son durumu, donör tipi, donörle akrabalık ilişkisi olup olmaması, alıcının yaşı, alıcının kan gruplaması (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-)), alıcının hangi grupta olduğu (A, B, 0, AB), vericinin kan gruplaması (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-)), vericinin hangi grupta olduğu (A, B, 0, AB), alıcı ve verici arasındaki yaş karşılaştırması, alıcı ve verici arasındaki cinsiyet karşılaştırması, alıcının ve vericinin kan gruplarının karşılaştırması (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-)), alıcı ve vericinin hangi grupta olduğunun karşılaştırması (A, B, 0, AB), alıcının cinsiyeti ve vericinin cinsiyeti değişkenleri ele alınıp gerekli analizler yapılmıştır.

Çalışmada ele alınan verilerin sayısal ve yüzdesel dağılımı tablolar ile aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 3. 1: Nakil Yapılan Hastalardaki Son Durumun Dağılımı

| Hastanın Yaşama Durumu | Sayı | Yüzde |
|------------------------|------|-------|
| Yaşamıyor | 368 | 41.2 |
| Yaşıyor | 526 | 58.8 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.1 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastaların %41,2'si (368) ölmüştür. Hastaların %58.8'i (526) hayattadır.

Tablo 3. 2: Nakil Yapılan Hastalarda Donörle Akrabalık İlişkisinin Dağılımı

| Donörle Akrabalık | Sayı | Yüzde |
|-------------------|------|-------|
| Yok | 312 | 34.9 |
| Var | 580 | 64.9 |
| Bilinmeyen | 2 | 0.2 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.2 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastaların %34.9'unda (312) donörle akrabalık ilişkisi yoktur. Hastaların %64.9'unun (580) ise donörle akrabalık ilişkisi vardır. Bununla birlikte hastaların %2'si (2) için de yeterli kayıtlar bulunmamaktadır.

Tablo 3. 3: Nakil Yapılan Hastalarda Donör Tipinin Dağılımı

| Donör tipi | Sayı | Yüzde |
|------------|------|-------|
| Canlı | 686 | 76.7 |
| Kadavra | 208 | 23.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.3 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastalarda donörlerin %76.7'si (686) canlı verici iken, %23.3'ü (208) ise kadavradan oluşmuştur.

Tablo 3. 4: Nakil Yapılan Hastalarda Yaş Gruplaması Dağılımı

| Alicının Yaşı | Sayı | Yüzde |
|---------------|------|-------|
| 0 – 19 Yaş | 169 | 18.9 |
| 20 – 39 Yaş | 215 | 24.0 |
| 40 – 59 Yaş | 417 | 46.6 |
| 60 – 79 Yaş | 93 | 10.4 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.4 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastalardan %18.9'u (169) 0-19 yaş grubunu, %24.0'ı (215) 20-39 yaş grubunu, %46.6'sı (471) 40-59 yaş grubunu ve %10.4'ü (93) ise 60-79 yaş grubunu oluşturmaktadır.

Tablo 3. 5: Nakil Yapılan Hastalarda Cinsiyet Dağılımı

| Alicının Cinsiyeti | Sayı | Yüzde |
|--------------------|------|-------|
| Erkek | 604 | 67.6 |
| Bayan | 290 | 32.4 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.5 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastaların % 67.7'si (604) erkek hasta iken %32.4'ü (290) ise bayan hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. 6: Vericilerde Cinsiyet Dağılımı

| Vericinin Cinsiyeti | Sayı | Yüzde |
|---------------------|------|-------|
| Erkek | 517 | 57.8 |
| Bayan | 374 | 41.8 |
| Bilinmiyor | 3 | 0.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.6 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastalarda vericilerin % 57.8'i (517) erkek ve %41.82'i (374) bayandır. Ancak vericilerin %3'ü (3) hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Tablo 3. 7: Alıcı ve Vericide Cinsiyet Karşılaştırmasının Dağılımı

| Cinsiyet Karşılaştırma | Sayı | Yüzde |
|------------------------|------|-------|
| Farklı | 430 | 48.1 |
| Aynı | 461 | 51.6 |
| Bilinmiyor | 3 | 0.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.7 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastalar ile vericilerin % 48.1'inde (430) cinsiyetler aynı iken % 51.6'sında (461) cinsiyetler farklıdır.

Tablo 3. 8: Nakil Yapılan Hastaların Ayrıntılı Kan Grublaması Dağılımı

| Ayrıntılı Kan Grublaması | Sayı | Yüzde |
|--------------------------|------|-------|
| A Rh (+) | 370 | 41.4 |
| A Rh (-) | 23 | 2.6 |
| B Rh (+) | 158 | 17.7 |
| B Rh (-) | 12 | 1.3 |
| 0 Rh (+) | 237 | 26.5 |
| 0 Rh (-) | 29 | 3.2 |
| AB Rh (+) | 60 | 6.7 |
| AB Rh (-) | 5 | 0.6 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.8 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastaların % 41.4'i (370) A Rh (+), % 2.6'sı (23) A Rh(-), %17.7'si (158) B Rh(+), %1.3'ü (12) B Rh(-), %26.5'i (237) 0 Rh(+), %3.2'si (29) 0 Rh(-), %6.7'si (60) AB Rh(+) ve %0.6'sı (5) da AB Rh (-) kan gruplu hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. 9: Nakil Yapılan Hastalarda Kan Grublamasının Dağılımı

| Kan Grupları | Sayı | Yüzde |
|--------------|------|-------|
| A Grubu | 393 | 44.0 |
| B Grubu | 170 | 19.0 |
| 0 Grubu | 264 | 29.5 |
| AB Grubu | 67 | 7.5 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.9 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastaların %44.0'ı (393) A grubu, %19.0'ı (170) B grubu, %29.5'i (264) 0 grubu ve %7.5'i (67) AB gruplu hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. 10: Vericilerin Ayrıntılı Kan Grublamasının Dağılımı

| Ayrıntılı Kan Grublaması | Sayı | Yüzde |
|--------------------------|------------|------------|
| A Rh (+) | 323 | 36.3 |
| A Rh (-) | 21 | 2.4 |
| B Rh (+) | 120 | 13.5 |
| B Rh (-) | 10 | 1.1 |
| 0 Rh (+) | 352 | 39.5 |
| 0 Rh (-) | 29 | 3.5 |
| AB Rh (+) | 31 | 3.5 |
| AB Rh (-) | 5 | 0.6 |
| Bilinmiyor | 3 | 0.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.10 incelendiğinde; karaciğer nakli vericilerinin % 36.3'ü (323) A Rh (+), % 2.4'ü (21) A Rh(-), %13.5'i (120) B Rh(+), %1.1'i (10) B Rh(-), %39.5'i (352) 0 Rh(+), %3.5'i (29) 0 Rh(-), %3.5'i (31) AB Rh(+) ve %0.6'sı (5) da AB Rh (-) kan gruplu hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. 11: Vericilerin Kan Grublamasının Dağılımı

| Kan Grupları | Sayı | Yüzde |
|---------------|------------|------------|
| A Grubu | 344 | 38.5 |
| B Grubu | 127 | 14.2 |
| 0 Grubu | 384 | 43.0 |
| AB Grubu | 36 | 4.0 |
| Bilinmiyor | 3 | 0.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.11 incelendiğinde; karaciğer nakli vericilerinin %38.5'i (344) A grubu, %14.2'si (127) B grubu, %43.0'ı (384) 0 grubu ve %4.0'ı (36) AB gruplu hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. 12: Alıcı ve Vericinin Ayrıntılı Kan Grublamasının Karşılaştırılması

| Ayrıntılı Kan Grubu Karşılaştırması | Sayı | Yüzde |
|-------------------------------------|------|-------|
| Gruplar Aynı | 249 | 27.9 |
| Grupları Farklı | 642 | 71.8 |
| Bilinmeyen | 3 | 0.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.12 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastalarla vericilerde yapılan ayrıntılı kan gruplamaları karşılaştırıldığında yapılan nakillerin %27.9'u (249) aynı gruplu ve %71.8'i (642) ise farklı grupludur.

Tablo 3. 13: Alıcı ve Vericinin Kan Grublamasının Karşılaştırılması

| Kan Grupları Karşılaştırması | Sayı | Yüzde |
|------------------------------|------|-------|
| Farklı | 188 | 21.1 |
| Aynı | 703 | 78.6 |
| Bilinmeyen | 3 | 0.3 |
| TOPLAM | 894 | 100 |

Tablo 3.13 incelendiğinde; karaciğer nakli yapılan hastalarla vericilerde yapılan kan gruplamaları karşılaştırıldığında yapılan nakillerin %21.1'i (188) aynı gruplu ve %78.6'sı (703) ise farklı grupludur.

4. BULGULAR

Değişkenlere sırasıyla Yaşam Tablosu Analizi, Kaplan – Meier Analizi ve Cox Regresyon Analizi uygulanmıştır. “Alıcının Yaşı” değişkeni için Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenli Cox Regresyon Analizi uygulanmıştır.

4.1. Donör Tipine Uygulanan Sağlıkım Testleri

Burada “donör tipi” “canlı ve kadavra” olarak iki farklı kategoriye ayrılarak gerekli hesaplamalar yapılmıştır. Nakilde kullanılan 7 farklı donör tipi olmasına rağmen iki farklı kategoride ele alınma nedeni ise; diğer donör tiplerinde nakil sayısı az olduğu için yapılan testler yanlı çıktığından sonuçların sağlıklı olarak değerlendirilememesidir. Örneğin “canlı mono” kategorisinde nakil yapılan hasta sayısı 1 tane dir. 894 hastada 1 tane olması ise hesaplanan sonucun yanlı çıkmasına neden olacaktır. Dolayısıyla yapılan analiz iki kategoriyle sınırlandırılmıştır.

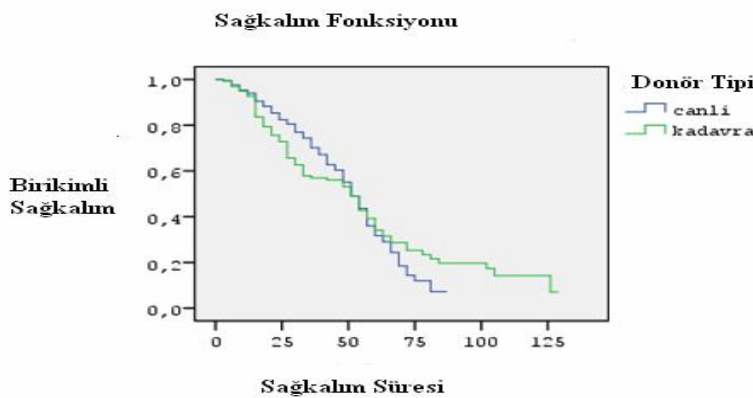
- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4.1: Donör Tipine Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Donör Tipi | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|------------|------------------|------------------------|----------|
| Canlı | 50.47 | 6.123 | 0.013 |
| Kadavra | 50.30 | | |

Tablo 4.1 incelendiğinde; canlıdan yapılan nakilde sağlıkım süresinin medyanı 50.47 ve kadavradan yapılan nakillerde sağlıkım süresinin medyanı 50.30 olarak bulunmuştur. Yaşam süresi yönünden donörün canlı ya da kadavradan seçilmesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.013$).

- Sağlıkım Grafiği;



Grafik 4. 1: Donör Tipi İçin Yaşam Tablosu Analizi Sağlıkım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4.2: Donör Tipi İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Donör Tipi | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Canlı | 684 | 267 | 417 | 61.0 | 50 | 1.380 | 47.296 | 52.704 |
| Kadavra | 207 | 101 | 106 | 51.2 | 49 | 3.952 | 41.255 | 56.745 |
| Toplam | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.2 incelendiğinde; canlı donörden nakil yapılan hasta sayısı 684 iken bu hastaların 267’si ölmüştür. Bireylerin %61’i (417) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Kadavradan yapılan nakil sayısı 207 iken bu hastaların 101’i ölmüştür. Bireylerin %51.2’si (106) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Canlıdan yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 50 ve kadavradan yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 49 olarak bulunmuştur. Toplamda 891 hastaya nakil yapılmış bunların 368’ölürken bireylerin %58.7’si (523) sansürlü veri kısmını oluşturmuştur. Nakillerde toplam sağkalım medyanı 50 olarak bulunmuştur.

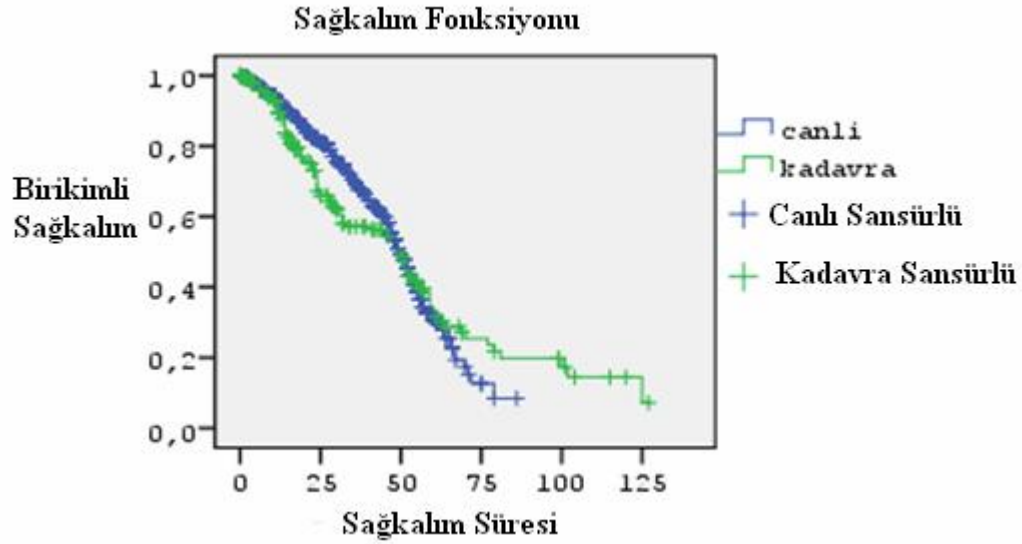
Tablo 4.3: Donör Tipi İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 0.407 | 0.524 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 6.265 | 0.012 |
| Tarone – Ware | 3.640 | 0.056 |

Canlıdan ve kadavradan yapılan nakillerde sağkalım süresinin eşitliğini karşılaştırmak için hesaplanan Kaplan – Meier Analizinde üç test değeri bulunmaktadır. Bunların üçü de iki sağkalım dağılımının eşitliğinin karşılaştırılmasında kullanılır.

Tablo 4.3 incelendiğinde; Breslow (Generalized Wilcoxon) testine göre canlı ve donörden yapılan nakillerin sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.012$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 2: Donör Tipi İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

- Cox Regresyon Analizi;

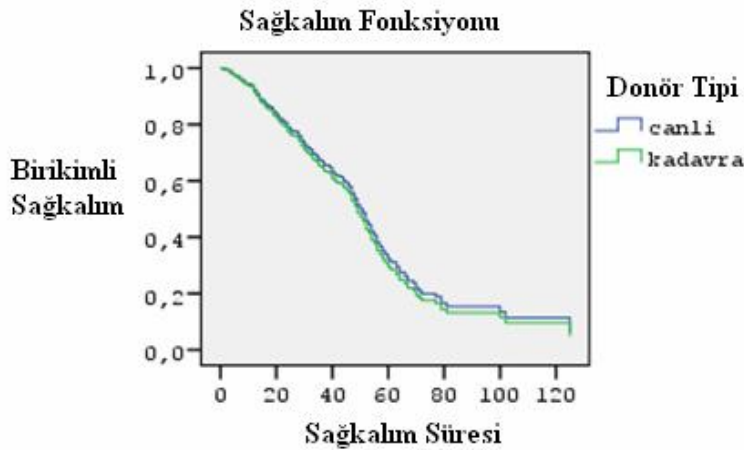
Tablo 4.4: Donör Tipi İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|-------------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Donör Tipi | 0.394 | 0.528 | — 0.076 | 0.926 | 0.731 | 1.174 |

Cox Regresyon Analizinde ele alınan değişkenin modele katkısının olup olmadığı test edilir. Burada B değerinin pozitif ya da negatif değer alması ele alınan değişkenin sağkalım süresine göre ne kadar riskli olduğunu gösterir. B değerinin pozitif olması daha fazla riski ifade ederken, negatif değer alması daha az riski ifade etmektedir. Exp (β) değeri ise Hazard Fonksiyonunu göstermektedir ve model için önemli bulunan düzeyin referans kategorisine göre kaç kat (% ne kadar) daha riskli olduğunun yorumlanması için kullanılır.

Tablo 4.4 incelendiğinde; naklin canlı ya da donörden yapılmasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.528).

- Sağkalım Grafiği



Grafik 4. 3: Donör Tipi İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.2. Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Uygulanan Sağkalım Testleri

Donörle akrabalık ilişkisinin sağkalım üzerine etkisini araştırmak için bu değişken “akrabalık ilişkisi var” ve “akrabalık ilişkisi yok” şeklinde iki kategorili olarak alınmış ve gerekli analizler yapılmıştır.

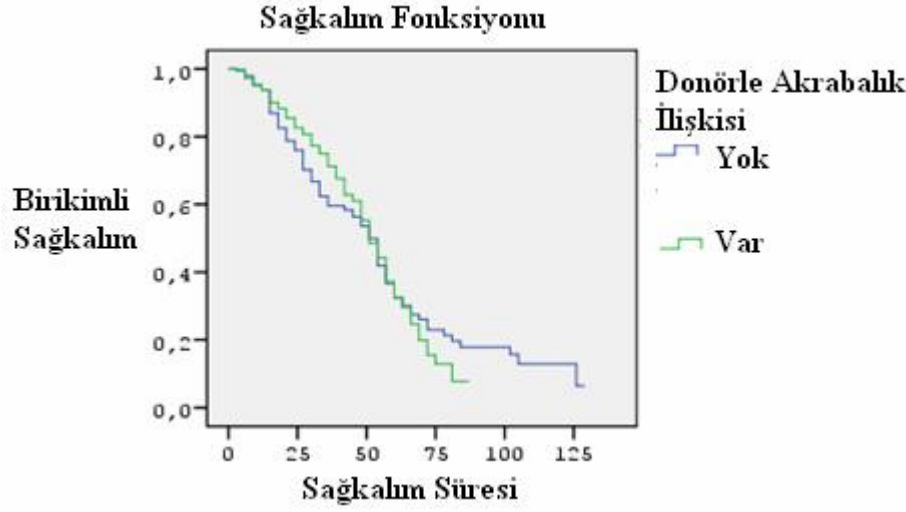
- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 5: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Yaşam Tablosu Test Değerleri

| Akrabalık İlişkisi | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--------------------|------------------|------------------------|----------|
| Yok | 50.95 | 3.651 | 0.056 |
| Var | 50.34 | | |

Tablo 4.5 incelendiğinde; akrabalık ilişkisi olmayan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 50.95 ve akrabalık ilişkisi olan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 50.34 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden nakil yapılan hasta ile donörün akrabalık ilişkisinin olup olmaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.056$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 4: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4.6: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Akrabalık İlişkisi | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|--------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Yok | 311 | 141 | 170 | 54.7 | 51 | 2.144 | 46.797 | 55.203 |
| Var | 578 | 226 | 352 | 60.9 | 50 | 1.581 | 46.901 | 53.099 |
| Toplam | 889 | 367 | 522 | 58.7 | 50 | 1.091 | 47.862 | 52.138 |

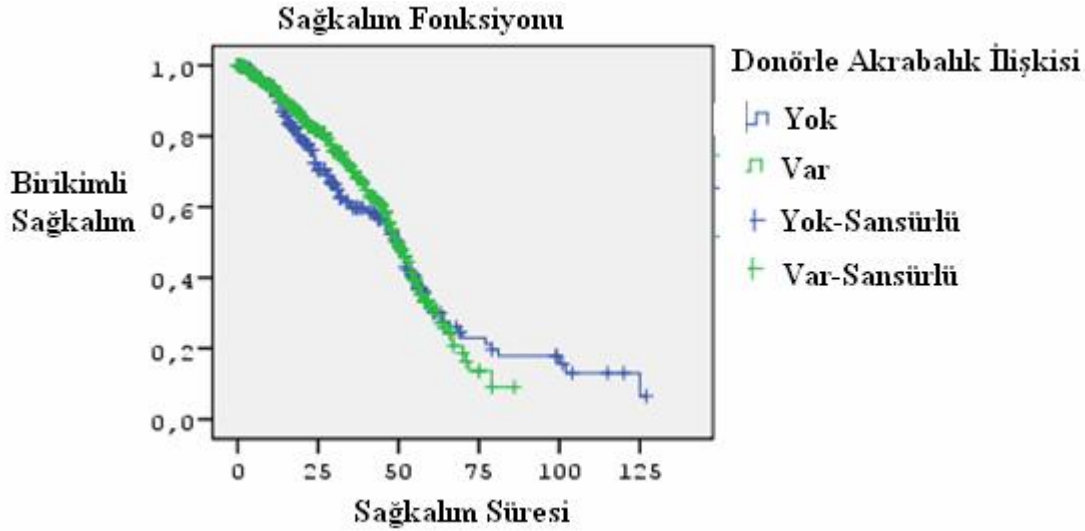
Tablo 4.6 incelendiğinde; akrabalık ilişkisi olmadan nakil yapılan hasta sayısı 311 iken bu hastaların 141'i ölmüştür, bireylerin %54.7'si (170) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Akrabalık ilişkisi olup nakil yapılan hasta sayısı 578 iken bu hastaların 226'sı ölmüştür, bireylerin %60.9'u (352) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Akrabalık ilişkisi olmadan yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 51, akrabalık ilişki varken yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 50'dir. Toplamda 889 hastaya nakil yapılmış bunların 367'si ölürken bireylerin %58.7'si (367) ise sansürlü veri kısmını oluşturmuştur. Nakillerde toplam sağkalım medyanı 50 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 0.581 | 0.446 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 3.673 | 0.055 |
| Tarone – Ware | 2.521 | 0.112 |

Tablo 4.7 incelendiğinde; hesaplanmış olan üç test istatistiğine göre nakil yapılan hasta ile donör arasında akrabalık ilişkisinin olduğu ve olmadığı durumlarda sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p_1 = 0.446$, $p_2 = 0.055$, $p_3 = 0.12$).

- Sağkalım Grafiği



Grafik 4. 5: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

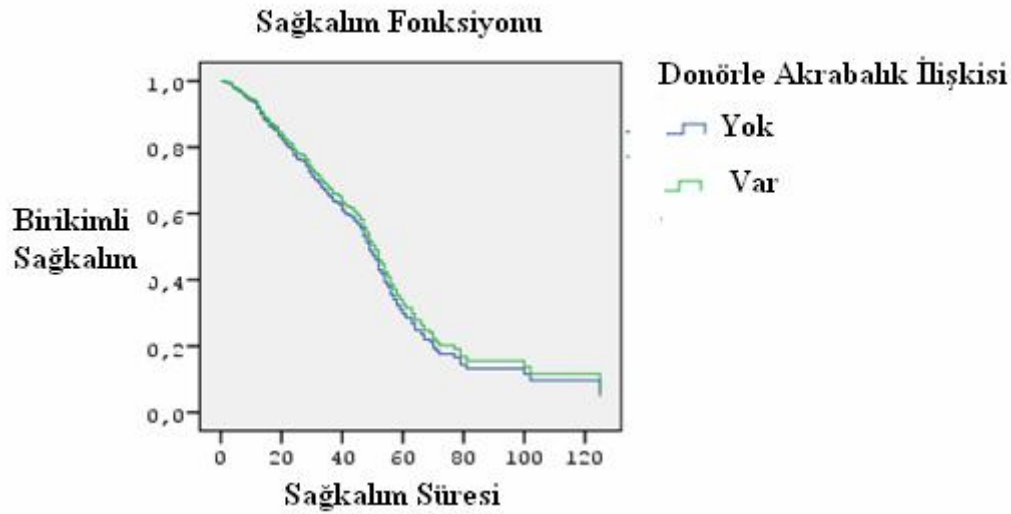
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 8: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|-----------------------------------|--------------------------|----------|----------|-----------------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Donörle Akrabalık İlişkisi | 0.569 | 0.451 | 0.082 | 1.086 | 0.877 | 1.345 |

Tablo 4.8 incelendiğinde; nakil yapılan hasta ile donör arasında akrabalık ilişkisinin olup olmasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.451$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 6: Donörle Akrabalık İlişkisi İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.3. Alıcının Yaş Gruplaması İçin Uygulanan Sağkalım Testleri

Nakil yapılan hastalarda alıcının yaşının sağkalım üzerine etkisini araştırmak için alıcının yaşı 0 – 19, 20 – 39, 40 – 59, 60 – 79 olarak dört kategoriye ayrılmış ve gerekli analizler bu şekilde yapılmıştır.

- Yaşam Tablosu Analizi Sonuçları;

Tablo 4. 9: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sonuçları

| Yaş Grupları | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | Önemlilik Değeri |
|--------------|------------------|------------------------|------------------|
| 0 – 19 | 41.15 | 18.829 | 0.001 |
| 20 – 39 | 57.66 | | |
| 40 – 59 | 51.25 | | |
| 60 – 79 | 42.44 | | |

Tablo 4.9 incelendiğinde; 0 – 19 yaş grubu nakillerde sağkalım süresinin medyanı 41.15, 20 – 39 yaş grubu nakillerde sağkalım süresinin medyanı 57.66, 40 – 59 yaş grubu nakillerde 51.25 ve 60 – 79 yaş grubu nakillerde ise 42.44 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden dört yaş grubuna da yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

Tablo 4. 10: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırmalar

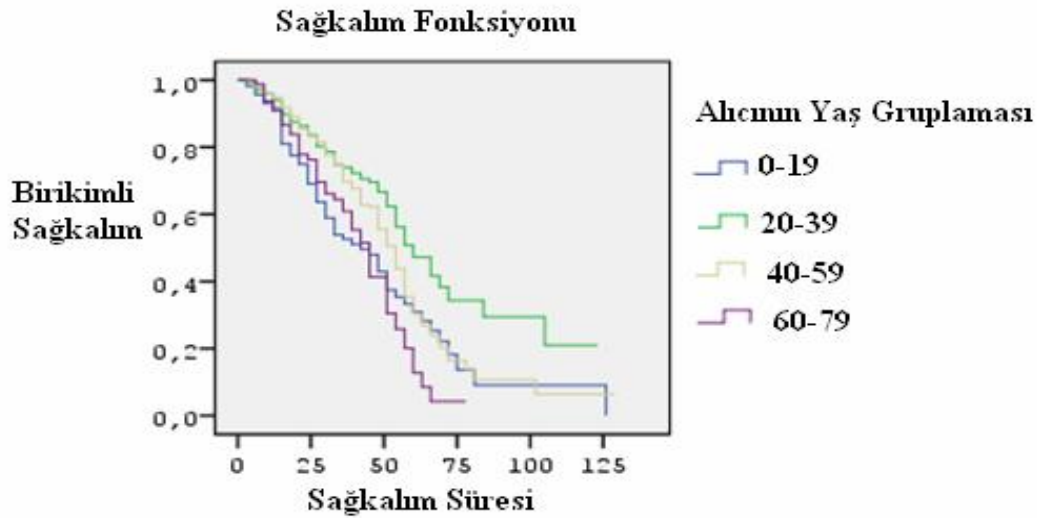
| Yaş Grupları | | Wilcoxon (Gehan) Testi Değeri | p Değeri |
|--------------|---------|-------------------------------|----------|
| 0 – 19 | 20 – 39 | 11.125 | 0.001 |
| | 40 – 59 | 11.883 | 0.001 |
| | 60 – 79 | 0.462 | 0.497 |
| 20 – 39 | 0 – 19 | 11.125 | 0.001 |
| | 40 – 59 | 0.886 | 0.347 |
| | 60 – 79 | 7.036 | 0.008 |
| 40 – 59 | 0 – 19 | 11.883 | 0.001 |
| | 20 – 39 | 0.886 | 0.347 |
| | 60 – 79 | 5.297 | 0.021 |
| 60 – 79 | 0 – 19 | 0.462 | 0.497 |
| | 20 – 39 | 7.036 | 0.008 |
| | 40 – 59 | 5.297 | 0.021 |

Tablo 4.10 incelendiğinde; her yaş grubunun diğeri ile karşılaştırması ve karşılaştırmanın önemliliği gösterilmektedir.

Tablo 4.10'a göre sağkalım süresi yönünden;

- 0–19 yaş grubu ile 20–39 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).
- 0–19 yaş grubu ile 40–59 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).
- 20–39 yaş grubu ile 60–79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.008$).
- 40–59 yaş grubu ile 60–79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.021$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 7: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 11: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Yaş Grupları | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| 0 – 19 | 167 | 73 | 94 | 56.3 | 44 | 6.799 | 30.674 | 57.326 |
| 20 – 39 | 215 | 72 | 143 | 66.5 | 58 | 4.076 | 50.011 | 65.989 |
| 40 – 59 | 416 | 174 | 242 | 58.2 | 51 | 1.529 | 48.003 | 53.997 |
| 60 – 79 | 93 | 49 | 44 | 47.3 | 43 | 2.778 | 37.555 | 48.445 |
| TOPLAM | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.11 incelendiğinde; 0–19 yaş grubu nakil yapılan hasta sayısı 167 iken bu hastaların 73’ü ölmüştür ve bireylerin %56.3’ü (94) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 20–39 yaş grubu nakil yapılan hasta sayısı 215 iken bu hastaların 72’si ölmüştür ve bireylerin %66.5’i (143) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 40–59 yaş grubu nakil yapılan hasta sayısı 416 iken bu hastaların 174’ü ölmüştür ve %58.2 ‘si (242) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 60–79 yaş grubu nakil yapılan hasta sayısı 93 iken bu hastaların 49’u ölmüştür ve bireylerin %47.3’ü (44) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0–19 yaş grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 58, 20-39 yaş grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 51, 40-59 yaş

grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 43 ve 60-79 yaş grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 50 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 12: Alıcının Yaş Gruplaması İçin Kaplan - Meier Test Sonuçları

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 25.795 | 0.001 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 20.464 | 0.001 |
| Tarone – Ware | 23.032 | 0.001 |

Tablo 4.12 incelendiğinde; hesaplanan üç test içinde alıcının yaş grupları arasında sağkalım süreleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p_1 = 0.001$, $p_2 = 0.001$, $p_3 = 0.001$).

- Kaplan – Meier Analizinde ikili Karşılaştırma test sonuçları için tablo oluşturulursa;

Tablo 4. 13: Alıcının Yaş Gruplaması için Kaplan - Meier Testi ile Yapılan İkili Karşılaştırmalar

| Testler | | 0 – 19 Yaş Grubu | | 20 – 39 Yaş Grubu | | 40 – 59 Yaş Grubu | | 60 – 79 Yaş Grubu | |
|---------------------------------------|-------|------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| | | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri |
| Log Rank (Mantel – Cox) | 0-19 | - | - | 13.697 | 0.001 | 5.968 | 0.015 | 0.470 | 0.493 |
| | 20-39 | 13.697 | 0.001 | - | - | 6.040 | 0.014 | 18.831 | 0.001 |
| | 40-59 | 5.968 | 0.015 | 6.040 | 0.014 | - | - | 8.998 | 0.003 |
| | 60-79 | 0.470 | 0.493 | 18.331 | 0.001 | 8.998 | 0.003 | - | - |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 0-19 | - | - | 11.483 | 0.001 | 13.081 | 0,001 | 0.457 | 0.499 |
| | 20-39 | 11.493 | 0.001 | - | - | 0.886 | 0.346 | 7.431 | 0.006 |
| | 40-59 | 13.081 | 0.001 | 0.886 | 0.346 | - | - | 5.798 | 0.016 |
| | 60-79 | 0.457 | 0.499 | 7.431 | 0.006 | 5.798 | 0.016 | - | - |
| Tarone – Ware | 0-19 | - | - | 13.158 | 0.001 | 10.734 | 0.001 | 0.032 | 0.858 |
| | 20-39 | 13.158 | 0.001 | - | - | 2.537 | 0.111 | 11.857 | 0.001 |
| | 40-59 | 10.734 | 0.001 | 2.537 | 0.111 | - | - | 7.362 | 0.007 |
| | 60-79 | 0.032 | 0.858 | 11.857 | 0.001 | 7.362 | 0.007 | - | - |

Tabloda her yaş grubunun diğer yaş grubu ile ikili karşılaştırmasının istatistiksel olarak önemliliği sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 4.13 incelendiğinde sağkalım süresi yönünden;

- Logrank Testi için;

0-19 yaş grubu ile 20-39 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.021$).

0-19 yaş grubu ile 40-59 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.015$).

20-39 yaş grubu ile 40-59 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.014$).

20-39 yaş grubu ile 60-79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

40-59 yaş grubu ile 60-79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$).

- Breslow yani genelleştirilmiş Wilcoxon Testi için;

0-19 yaş grubu ile 20-39 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

0-19 yaş grubu ile 40-59 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

20-39 yaş grubu ile 60-79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.006$).

40-59 yaş grubu ile 60-79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.016$).

- Tarone – Ware Testi için;

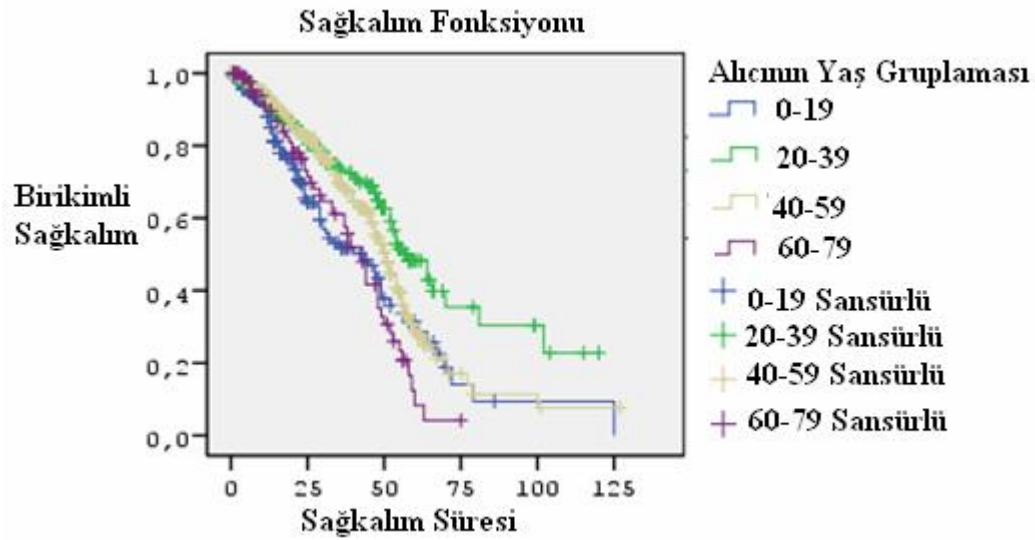
0-19 yaş grubu ile 20-39 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

0-19 yaş grubu ile 40-59 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

20-39 yaş grubu ile 60-79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

40-59 yaş grubu ile 60-79 yaş grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.007$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4.8: Alicının Yaş Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

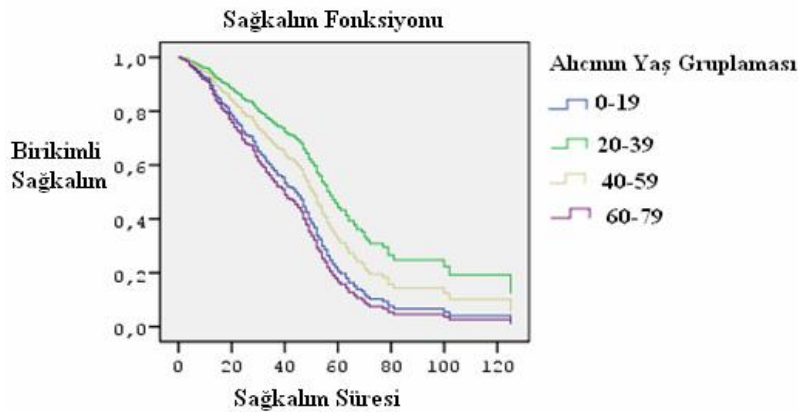
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 14: Alicının Yaş Gruplaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|------------------------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Alicının Yaş Grupları | 0.367 | 0.545 | 0.038 | 1.038 | 0.919 | 1.173 |

Tablo 4.14 incelendiğinde; nakil yapılan hastalar arasında yapılan yaş gruplamasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.545$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 9: Alicının Yaş Gruplaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.4. Alıcının Detaylı Kan Gruplaması Uygulanan Sağkalım Testleri

Alicının kan grupları detaylı bir şekilde ayrılarak gerekli analizler yapılmıştır. Alicının Kan Grupları A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-) olarak gruplandırılma yapılmıştır.

- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 15: Alicının Ayrıntılı Kan Gruplamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Kan Grupları (Ayrıntılı) | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--------------------------|------------------|------------------------|----------|
| A Rh (+) | 53.98 | | |
| A Rh (-) | 25.93 | | |
| B Rh (+) | 48.88 | | |
| B Rh (-) | 14.45 | 37.367 | 0.001 |
| 0 Rh (+) | 49.02 | | |
| 0 Rh (-) | 34.43 | | |
| AB Rh (+) | 41.72 | | |
| AB Rh (-) | 35.25 | | |

Tablo 4.15 incelendiğinde; A Rh (+) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 53.98, A Rh (-) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 25.93, B Rh (+) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde 48.88, B Rh (-) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde 14.45, 0 Rh (+) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde 49.02, 0 Rh (-) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde 34.43, AB Rh (+) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde 41.72, AB Rh (-) kan gruplu hastalara yapılan nakillerde 35.25 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden nakil yapılan hastalarda yapılan ayrıntılı kan gruplamasındaki sekiz grup (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-)) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

Tablo 4. 16: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1

| Kan Grupları (Ayrıntılı) ve Karşılaştırmaları | | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| A Rh (+) | A Rh (-) | 5.688 | 0.017 |
| | B Rh (+) | 3.081 | 0.079 |
| | B Rh (-) | 22.560 | 0.001 |
| | 0 Rh (+) | 1.736 | 0.188 |
| | 0 Rh (-) | 8.013 | 0.005 |
| | AB Rh (+) | 2.617 | 0.106 |
| | AB Rh (-) | 0.015 | 0.903 |
| | A Rh (-) | A Rh (+) | 5.688 |
| B Rh (+) | | 2.605 | 0.107 |
| B Rh (-) | | 2.310 | 0.129 |
| 0 Rh (+) | | 4.932 | 0.026 |
| 0 Rh (-) | | 0.182 | 0.670 |
| AB Rh (+) | | 2.424 | 0.119 |
| AB Rh (-) | | 1.763 | 0.184 |
| B Rh (+) | | A Rh (+) | 3.081 |
| | A Rh (-) | 2.605 | 0.107 |
| | B Rh (-) | 13.064 | 0.001 |
| | 0 Rh (+) | 0.270 | 0.603 |
| | 0 Rh (-) | 2.934 | 0.087 |
| | AB Rh (+) | 0.210 | 0.647 |
| | AB Rh (-) | 0.122 | 0.727 |
| | B Rh (-) | A Rh (+) | 22.560 |
| A Rh (-) | | 2.310 | 0.129 |
| B Rh (+) | | 13.064 | 0.001 |
| 0 Rh (+) | | 19.951 | 0.001 |
| 0 Rh (-) | | 3.665 | 0.056 |
| AB Rh (+) | | 11.205 | 0.001 |
| AB Rh (-) | | 3.121 | 0.077 |

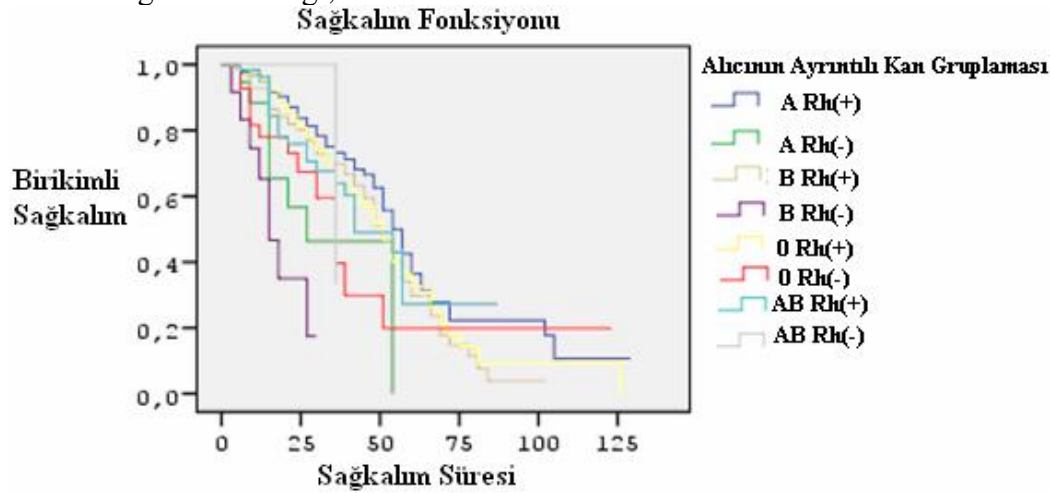
Tablo 4.16'nın Devamı: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2

| Kan Grupları (Ayrıntılı) ve Karşılaştırmaları | | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|---|-------------|------------------------|----------|
| 0 Rh (+) | A Rh (+) | 1.736 | 0.188 |
| | A Rh (-) | 4.932 | 0.026 |
| | B Rh (+) | 0.270 | 0.603 |
| | B Rh (-) | 19.951 | 0.001 |
| | 0 Rh (-) | 5.052 | 0.025 |
| | AB Rh (+) | 0.822 | 0.365 |
| | AB Rh (-) | 0.096 | 0.757 |
| 0 Rh (-) | A Rh (+) | 8.013 | 0.005 |
| | A Rh (-) | 0.182 | 0.670 |
| | B Rh (+) | 2.934 | 0.087 |
| | B Rh (-) | 3.665 | 0.056 |
| | 0 Rh (+) | 5.052 | 0.025 |
| | AB Rh (+) | 1.584 | 0.208 |
| | AB Rh (-) | 1.172 | 0.279 |
| AB Rh (+) | A Rh (+) | 2.617 | 0.106 |
| | A Rh (-) | 2.424 | 0.119 |
| | B Rh (+) | 0.210 | 0.647 |
| | B Rh (-) | 11.205 | 0.001 |
| | 0 Rh (+) | 0.822 | 0.365 |
| | 0 Rh (-) | 1.584 | 0.208 |
| | AB Rh (-) | 0.248 | 0.619 |
| AB Rh (-) | A Rh (+) | 0.015 | 0.903 |
| | A Rh (-) | 1.763 | 0.184 |
| | B Rh (+) | 0.122 | 0.727 |
| | B Rh (-) | 3.121 | 0.077 |
| | 0 Rh (+) | 0.096 | 0.757 |
| | 0 Rh (-) | 1.172 | 0.279 |
| | AB Rh (+) | 0.248 | 0.619 |

Tablo 4.16 incelendiğinde; alıcıya ait her kan grubunun diğeri ile karşılaştırması ve karşılaştırmanın önemliliği için yapılan hesaplamalarda sağkalım süresi yönünden;

- A Rh (+) kan grubu ile A Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.017).
- A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.001).
- A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.005).
- A Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.026).

- B Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).
- B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).
- B Rh (-) kan grubu ile AB Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).
- 0 Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.025$).
- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 10: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 17: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Kan Grupları (Ayrıntılı) | Gözle- me Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayı- sı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|-----------------------------|---|------------------------------|-------------------------------|--|--|------------------|-------------------|---------------|
| | | | Sansür- lü Birey Sayısı | Sansürlü Bireyle- rin Yüzdesi | Med- yan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| A Rh (+) | 368 | 137 | 231 | 62.8 | 54 | 1.709 | 50.651 | 57.349 |
| A Rh (-) | 23 | 8 | 15 | 65.2 | 25 | 8.635 | 8.076 | 41.924 |
| B Rh (+) | 158 | 74 | 84 | 53.2 | 48 | 2.354 | 43.387 | 52.613 |
| B Rh (-) | 12 | 8 | 4 | 33.3 | 14 | 2.404 | 9.287 | 18.713 |
| 0 Rh (+) | 236 | 104 | 132 | 55.9 | 49 | 2.056 | 44.971 | 53.029 |
| 0 Rh (-) | 29 | 13 | 16 | 55.2 | 34 | 4.104 | 25.956 | 42.044 |
| AB Rh (+) | 60 | 23 | 37 | 61.7 | 40 | 8.913 | 22.531 | 57.469 |
| AB Rh (-) | 5 | 1 | 4 | 80.0 | 34 | - | - | - |
| Toplam | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.17 incelendiğinde; A Rh (+) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 368 iken bu hastaların 137'si ölmüş ve hastalardan %62.8'i (231) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. A Rh (-) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 23 iken bu hastaların 8'i ölmüş ve hastalardan %65.2'si (15) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. B Rh (+) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 158 iken bu hastaların 74'ü ölmüş ve hastalardan %53.2'si (84) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. B Rh (-) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 12 iken bu hastaların 8'i ölmüş ve hastalardan %33.3'ü (4) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0 Rh (+) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 236 iken bu hastaların 104'ü ölmüş ve hastalardan %55.9'u (132) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0 Rh (-) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 29 iken bu hastaların 13'ü ölmüş ve hastalardan %55.2'si (16) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. AB Rh (+) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 60 iken bu hastaların 23'ü ölmüş ve hastalardan %61.7'si (37) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. AB Rh (-) kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 5 iken bu hastaların 1'i ölmüş ve hastalardan %80'i (4) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

A Rh(+) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 54, A Rh(-) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 25, B Rh(+) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 48, B Rh(-) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 14, 0 Rh(+) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 49, 0 Rh(-) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 34, AB Rh(+) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 40, AB Rh(-) kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 34 olarak hesaplanmış fakat birey sayısı çok az olduğundan standart hatası hesaplanamamıştır.

Tablo 4.18: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 49.231 | 0.001 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 52.011 | 0.001 |
| Tarone – Ware | 52.180 | 0.001 |

Tablo 4.18 incelendiğinde; hesaplanmış olan üç test istatistiğine göre nakil yapılan hastalarda ayrıntılı olarak gruplanmış kan grupları (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-)) sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_1 = 0.001$, $p_2 = 0.001$, $p_3 = 0.001$).

Tablo 4. 19: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1

| | | A Rh (+) | | A Rh (-) | | B Rh (+) | | B Rh (-) | |
|---|--------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|
| Testler | | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri |
| Log Rank (Mantel – Cox) | A Rh+ | - | - | 10.960 | 0.001 | 3.919 | 0.048 | 40.617 | 0.001 |
| | A Rh- | 10.960 | 0.001 | - | - | 5.004 | 0.025 | 2.472 | 0.116 |
| | B Rh+ | 3.919 | 0.048 | 5.004 | 0.025 | - | - | 20.919 | 0.001 |
| | B Rh- | 40.617 | 0.001 | 2.472 | 0.116 | 20.919 | 0.001 | - | - |
| | 0 Rh+ | 2.490 | 0.115 | 7.797 | 0.005 | 0.148 | 0.700 | 34.987 | 0.001 |
| | 0 Rh- | 4.711 | 0.030 | 0.379 | 0.538 | 1.062 | 0.303 | 5.265 | 0.022 |
| | AB Rh+ | 1.836 | 0.175 | 3.638 | 0.056 | 0.003 | 0.953 | 13.585 | 0.001 |
| | AB Rh- | 0.092 | 0.762 | 1.075 | 0.300 | 0.001 | 0.985 | 3.849 | 0.050 |
| Breslow (Generali zed Wilcoxon) | A Rh+ | - | - | 9.840 | 0.002 | 3.078 | 0.079 | 39.515 | 0.001 |
| | A Rh- | 9.840 | 0.002 | - | - | 3.913 | 0.048 | 2.212 | 0.137 |
| | B Rh+ | 3.078 | 0.079 | 3.913 | 0.048 | - | - | 19.016 | 0.001 |
| | B Rh- | 39.515 | 0.001 | 2.212 | 0.137 | 19.016 | 0.001 | - | - |
| | 0 Rh+ | 1.744 | 0.187 | 8.788 | 0.003 | 0.269 | 0.604 | 36.530 | 0.001 |
| | 0 Rh- | 9.821 | 0.002 | 0.190 | 0.663 | 3.361 | 0.067 | 3.861 | 0.049 |
| | AB Rh+ | 2.791 | 0.092 | 3.122 | 0.077 | 0.218 | 0.641 | 14.511 | 0.001 |
| | AB Rh- | 0.021 | 0.886 | 1.581 | 0.209 | 0.159 | 0.690 | 3.115 | 0.078 |
| Tarone – Ware | A Rh+ | - | - | 10.458 | 0.001 | 3.277 | 0.070 | 40.291 | 0.001 |
| | A Rh- | 10.458 | 0.001 | - | - | 4.408 | 0.036 | 2.401 | 0.121 |
| | B Rh+ | 3.277 | 0.070 | 4.408 | 0.036 | - | - | 20.028 | 0.001 |
| | B Rh- | 40.291 | 0.001 | 2.041 | 0.121 | 20.028 | 0.001 | - | - |
| | 0 Rh+ | 2.258 | 0.133 | 8.424 | 0.004 | 0.140 | 0.708 | 35.940 | 0.001 |
| | 0 Rh- | 8.816 | 0.003 | 0.295 | 0.587 | 3.017 | 0.082 | 4.551 | 0.033 |
| | AB Rh+ | 2.750 | 0.097 | 3.239 | 0.072 | 0.172 | 0.678 | 14.147 | 0.001 |
| | AB Rh- | 0.003 | 0.955 | 1.528 | 0.216 | 0.047 | 0.829 | 3.524 | 0.060 |

Tablo 4.19'un devamı: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2

| Testler | 0 Rh (+) | | 0 Rh (-) | | AB Rh (+) | | AB Rh (-) | | |
|---------------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------|
| | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | |
| Log Rank (Mantel – Cox) | A Rh+ | 2.490 | 0.115 | 4.711 | 0.030 | 1.836 | 0.175 | 0.092 | 0.762 |
| | A Rh- | 7.797 | 0.005 | 0.379 | 0.538 | 3.638 | 0.056 | 1.075 | 0.300 |
| | B Rh+ | 0.148 | 0.700 | 1.062 | 0.303 | 0.003 | 0.953 | 0.001 | 0.985 |
| | B Rh- | 34.987 | 0.001 | 5.265 | 0.022 | 13.585 | 0.001 | 3.849 | 0.050 |
| | 0 Rh+ | - | - | 2.161 | 0.142 | 0.059 | 0.809 | 0.001 | 0.995 |
| | 0 Rh- | 2.161 | 0.142 | - | - | 1.631 | 0.202 | 0.724 | 0.395 |
| | AB Rh+ | 0.059 | 0.809 | 1.631 | 0.202 | - | - | 0.002 | 0.961 |
| | AB Rh- | 0.001 | 0.995 | 0.724 | 0.395 | 0.002 | 0.961 | - | - |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | A Rh+ | 1.744 | 0.187 | 9.821 | 0.002 | 2.791 | 0.095 | 0.021 | 0.886 |
| | A Rh- | 8.788 | 0.003 | 0.190 | 0.663 | 3.122 | 0.077 | 1.581 | 0.209 |
| | B Rh+ | 0.269 | 0.604 | 3.361 | 0.067 | 0.218 | 0.641 | 0.159 | 0.690 |
| | B Rh- | 36.530 | 0.001 | 3.861 | 0.049 | 14.511 | 0.001 | 3.115 | 0.078 |
| | 0 Rh+ | - | - | 6.052 | 0.014 | 0.861 | 0.353 | 0.133 | 0.716 |
| | 0 Rh- | 6.052 | 0.014 | - | - | 1.646 | 0.200 | 1.213 | 0.271 |
| | AB Rh+ | 0.861 | 0.353 | 1.646 | 0.200 | - | - | 0.302 | 0.583 |
| | AB Rh- | 0.133 | 0.716 | 1.213 | 0.271 | 0.302 | 0.583 | - | - |
| Tarone – Ware | A Rh+ | 2.258 | 0.133 | 8.816 | 0.003 | 2.750 | 0.097 | 0.003 | 0.955 |
| | A Rh- | 8.424 | 0.004 | 0.295 | 0.587 | 3.239 | 0.072 | 1.528 | 0.216 |
| | B Rh+ | 0.140 | 0.708 | 3.017 | 0.082 | 0.172 | 0.678 | 0.047 | 0.829 |
| | B Rh- | 35.940 | 0.001 | 4.551 | 0.033 | 14.147 | 0.001 | 3.524 | 0.060 |
| | 0 Rh+ | - | - | 4.879 | 0.027 | 0.534 | 0.465 | 0.040 | 0.842 |
| | 0 Rh- | 4.879 | 0.027 | - | - | 1.686 | 0.194 | 1.074 | 0.300 |
| | AB Rh+ | 0.534 | 0.465 | 1.686 | 0.194 | - | - | 0.118 | 0.731 |
| | AB Rh- | 0.040 | 0.842 | 1.074 | 0.300 | 0.118 | 0.731 | - | - |

Tablo 4.19 incelendiğinde sağkalım süresi yönünden;

- Logrank Testi için;

A Rh (+) kan grubu ile A Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.001).

A Rh (+) kan grubu ile B Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.048).

A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.001).

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.030$).

A Rh (-) kan grubu ile B Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.025$).

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.005$).

B Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (-) kan grubu ile AB Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

- Breslow yani genelleştirilmiş Wilcoxon Testi için;

A Rh (+) kan grubu ile A Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.002$).

A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.002$).

A Rh (-) kan grubu ile B Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.048$).

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$).

B Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.049$).

B Rh (-) kan grubu ile AB Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

0 Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.014$).

- Tarone – Ware Testi için;

A Rh (+) kan grubu ile A Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$).

A Rh (-) kan grubu ile B Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.036$).

A Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.004$).

B Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

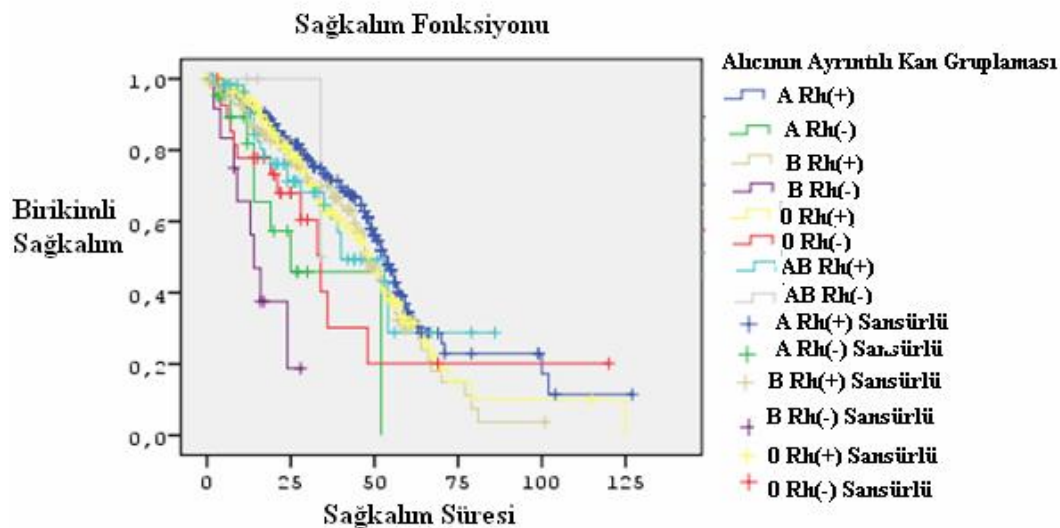
B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.033$).

B Rh (-) kan grubu ile AB Rh (+) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

0 Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.027$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4.11: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

- Cox Regresyon Analizi;

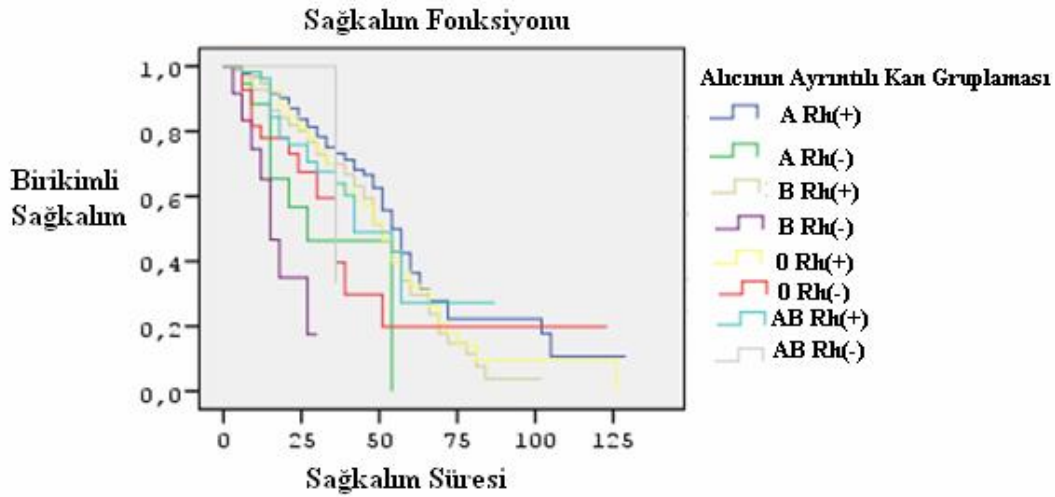
Tablo 4. 20: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve Önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|-------------------------------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Alıcının Kan Grubu (Detaylı) | 4.444 | 0.035 | 0.053 | 1.055 | 1.004 | 1.108 |

Tablo 4.20 incelendiğinde; nakil yapılan hastanın ayrıntılı kan grublamasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p = 0.035).

B değerinin pozitif olması ayrıntılı olarak gruplandırılmış olan hastanın kan grubunun sağkalım süresi üzerinde riskinin fazla olduğunu göstermektedir. Exp (β) değerine bakarsak; ayrıntılı olarak gruplandırılmış olan hastanın kan grubundaki bir birimlik değişimin hazard fonksiyonunda 1.055 kat değişime neden olmaktadır.

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 12: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.5. Vericinin Detaylı Kan Grublaması Uygulanan Sağkalım Testleri ve Yorumları

Vericinin kan grupları A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-) olarak sekiz gruba ayrılıp gerekli analizler ve hesaplamalar bu gruplara göre yapılmıştır.

- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 21: Alıcının Ayrıntılı Kan Grublamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Kan Grupları (Ayrıntılı) | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--------------------------|------------------|------------------------|----------|
| A Rh (+) | 53.15 | | |
| A Rh (-) | 27.25 | | |
| B Rh (+) | 48.30 | | |
| B Rh (-) | 25.27 | | |
| 0 Rh (+) | 49.63 | | |
| 0 Rh (-) | 31.11 | 18.964 | 0.008 |
| AB Rh (+) | 54.28 | | |
| AB Rh (-) | 33.00 | | |

Tablo 4.21 incelendiğinde A Rh (+) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 53.15, A Rh (-) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 27.25, B Rh (+) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 48.30, B Rh (-) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 25.27, 0 Rh (+) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 49.63, 0 Rh (-) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 31.11, AB Rh (+) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 54.28, AB Rh (-) kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 33.00 olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süresi yönünden donörler için yapılan ayrıntılı kan grublamasındaki sekiz grup (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-)) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.008).

Tablo 4. 22: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1

| Kan Grupları (Ayrıntılı) ve Karşılaştırmaları | | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--|------------------|-------------------------------|-----------------|
| A Rh (+) | A Rh (-) | 3.346 | 0.067 |
| | B Rh (+) | 2.218 | 0.136 |
| | B Rh (-) | 7.364 | 0.007 |
| | 0 Rh (+) | 1.955 | 0.162 |
| | 0 Rh (-) | 9.230 | 0.002 |
| | AB Rh (+) | 1.086 | 0.297 |
| | AB Rh (-) | 1.592 | 0.207 |
| | A Rh (-) | A Rh (+) | 3.346 |
| B Rh (+) | | 1.364 | 0.243 |
| B Rh (-) | | 0.997 | 0.318 |
| 0 Rh (+) | | 2.340 | 0.126 |
| 0 Rh (-) | | 0.142 | 0.706 |
| AB Rh (+) | | 0.619 | 0.432 |
| AB Rh (-) | | 0.244 | 0.621 |
| B Rh (+) | | A Rh (+) | 2.218 |
| | A Rh (-) | 1.364 | 0.243 |
| | B Rh (-) | 3.985 | 0.046 |
| | 0 Rh (+) | 0.200 | 0.655 |
| | 0 Rh (-) | 3.589 | 0.058 |
| | AB Rh (+) | 0.032 | 0.857 |
| | AB Rh (-) | 0.589 | 0.443 |
| | B Rh (-) | A Rh (+) | 7.364 |
| A Rh (-) | | 0.997 | 0.318 |
| B Rh (+) | | 3.985 | 0.046 |
| 0 Rh (+) | | 5.947 | 0.015 |
| 0 Rh (-) | | 1.284 | 0.257 |
| AB Rh (+) | | 2.244 | 0.134 |
| AB Rh (-) | | 0.660 | 0.417 |

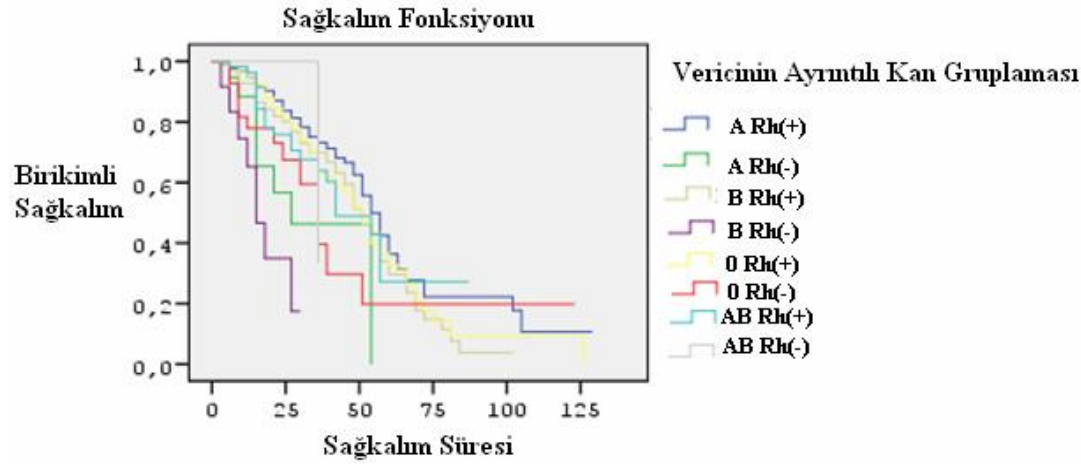
Tablo 4. 22'nin Devamı: Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2

| Kan Grupları (Ayrıntılı) ve Karşılaştırmaları | | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|---|------------------|------------------------|----------|
| 0 Rh (+) | A Rh (+) | 1.955 | 0.162 |
| | A Rh (-) | 2.340 | 0.126 |
| | B Rh (+) | 0.200 | 0.655 |
| | B Rh (-) | 5.947 | 0.015 |
| | 0 Rh (-) | 5.254 | 0.022 |
| | AB Rh (+) | 0.258 | 0.611 |
| | AB Rh (-) | 0.966 | 0.326 |
| | 0 Rh (-) | A Rh (+) | 9.230 |
| A Rh (-) | | 0.142 | 0.706 |
| B Rh (+) | | 3.589 | 0.058 |
| B Rh (-) | | 1.284 | 0.257 |
| 0 Rh (+) | | 5.254 | 0.022 |
| AB Rh (+) | | 1.324 | 0.250 |
| AB Rh (-) | | 0.029 | 0.865 |
| AB Rh (+) | | A Rh (+) | 1.086 |
| | A Rh (-) | 0.619 | 0.432 |
| | B Rh (+) | 0.032 | 0.857 |
| | B Rh (-) | 2.244 | 0.134 |
| | 0 Rh (+) | 0.258 | 0.611 |
| | 0 Rh (-) | 1.324 | 0.250 |
| | AB Rh (-) | 0.183 | 0.669 |
| | AB Rh (-) | A Rh (+) | 1.592 |
| A Rh (-) | | 0.244 | 0.621 |
| B Rh (+) | | 0.589 | 0.443 |
| B Rh (-) | | 0.660 | 0.417 |
| 0 Rh (+) | | 0.966 | 0.326 |
| 0 Rh (-) | | 0.029 | 0.865 |
| AB Rh (+) | | 0.183 | 0.669 |

Tablo 4.22 incelendiğinde; veriye ait her kan grubunun diğeri ile karşılaştırması ve karşılaştırmanın önemliliği için yapılan hesaplamalarda sağkalım süresi yönünden;

- A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.007).
- A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.002).
- B Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.046).
- B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.015).

- 0 Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.022).
- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 13: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 23: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Kan Grupları (Ayrıntılı) | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|---------------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| A Rh (+) | 323 | 126 | 197 | 61.0 | 52 | 1.318 | 49.416 | 54.584 |
| A Rh (-) | 21 | 6 | 15 | 71.4 | 29 | 7.085 | 15.114 | 42.886 |
| B Rh (+) | 120 | 52 | 68 | 56.7 | 48 | 2.102 | 43.880 | 52.120 |
| B Rh (-) | 10 | 5 | 5 | 50.0 | 25 | 13.695 | 0.001 | 51.842 |
| 0 Rh (+) | 351 | 147 | 204 | 58.1 | 49 | 1.506 | 46.048 | 51.952 |
| 0 Rh (-) | 29 | 15 | 14 | 48.3 | 32 | 3.230 | 25.670 | 38.330 |
| AB Rh (+) | 31 | 14 | 17 | 54.8 | 54 | 7.616 | 39.073 | 68.927 |
| AB Rh (-) | 5 | 2 | 3 | 60.0 | - | - | - | - |
| Toplam | 890 | 367 | 523 | 58.8 | 50 | 1.213 | 47.623 | 52.377 |

Tablo 4.23 incelendiğinde; A Rh (+) kan grubu donörlerin sayısı 323 iken bunlardan yapılan nakillerin 126'sı ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %61.0'ı (197) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. A Rh (-) kan grubu donörlerin sayısı 21 iken bu donörlerden yapılan nakillerin 6'sı ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %71.4'ü (15) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. B Rh (+) kan grubu donörlerin sayısı 120 iken bu hastaların 52'si ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %56.7'si (68) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. B Rh (-) kan

grubu donörlerin sayısı 10 iken bu donörlerin 5'i ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %50.0'si (5) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0 Rh (+) kan grubu donörlerin sayısı 351 iken bu donörlerin 147'si ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %58.1'i (204) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0 Rh (-) kan grubu donörlerin sayısı 29 iken bu donörlerden nakil alan 15 hasta ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %48.3'ü (14) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. AB Rh (+) kan grubu donörlerin sayısı 31 iken bu donörlerden nakil yapılan 14 hasta ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %61.7'si (17) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. AB Rh (-) kan grubu donörlerin sayısı 5 iken bu donörlerden nakil yapılan 2 hasta ölmüştür. Geriye kalan nakillerden %60.0'ı (3) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

A Rh(+) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 52, A Rh(-) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 29, B Rh(+) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 48, B Rh(-) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 25, 0 Rh(+) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 49, 0 Rh(-) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 32, AB Rh(+) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 54, AB Rh(-) kan grubu donörlerden yapılan nakillerde birey sayısı çok az olduğundan medyanı ve standart hatası hesaplanamamıştır.

Tablo 4.24: Alıcının Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 12.778 | 0.078 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 23.579 | 0.001 |
| Tarone – Ware | 21.094 | 0.004 |

Tablo 4.24 incelendiğinde; hesaplanmış olan Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone Ware test istatistiklerine göre donörler için yapılan ayrıntılı olarak gruplanmış kan gruplarının (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-)) sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_1 = 0.001$, $p_2 = 0.004$).

Tablo 4. 25: Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-1

| | | A Rh (+) | | A Rh (-) | | B Rh (+) | | B Rh (-) | |
|---|---------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|
| Testler | | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri |
| Log Rank (Mantel – Cox) | A Rh+ | - | - | 3.084 | 0.079 | 1.492 | 0.222 | 1.929 | 0.165 |
| | A Rh- | 3.084 | 0.079 | - | - | 1.228 | 0.268 | 0.158 | 0.691 |
| | B Rh+ | 1.492 | 0.222 | 1.228 | 0.268 | - | - | 0.886 | 0.346 |
| | B Rh- | 1.929 | 0.165 | 0.158 | 0.691 | 0.886 | 0.346 | - | - |
| | 0 Rh+ | 0.508 | 0.476 | 2.413 | 0.120 | 0.349 | 0.555 | 0.936 | 0.333 |
| | 0 Rh- | 11.181 | 0.001 | 0.046 | 0.831 | 5.801 | 0.016 | 0.005 | 0.941 |
| | AB Rh+ | 0.202 | 0.653 | 0.638 | 0.424 | 0.048 | 0.826 | 0.975 | 0.323 |
| | AB Rh- | 2.018 | 0.155 | 0.202 | 0.653 | 0.776 | 0.378 | 0.440 | 0.507 |
| Breslow (Generali zed Wilcoxon) | A Rh+ | - | - | 5.993 | 0.014 | 2.232 | 0.135 | 10.762 | 0.001 |
| | A Rh- | 5.993 | 0.014 | - | - | 2.011 | 0.156 | 0.978 | 0.323 |
| | B Rh+ | 2.232 | 0.135 | 2.011 | 0.156 | - | - | 5.191 | 0.023 |
| | B Rh- | 10.762 | 0.001 | 0.978 | 0.323 | 5.191 | 0.023 | - | - |
| | 0 Rh+ | 1.952 | 0.162 | 3.848 | 0.050 | 0.195 | 0.659 | 8.072 | 0.004 |
| | 0 Rh- | 11.092 | 0.001 | 0.154 | 0.694 | 3.977 | 0.046 | 1.401 | 0.236 |
| | AB Rh+ | 1.125 | 0.289 | 0.707 | 0.400 | 0.033 | 0.856 | 2.553 | 0.110 |
| | AB Rh- | 2.035 | 0.154 | 0.190 | 0.663 | 0.643 | 0.423 | 0.599 | 0.439 |
| Tarone – Ware | A Rh+ | - | - | 5.363 | 0.021 | 1.967 | 0.161 | 7.234 | 0.007 |
| | A Rh- | 5.363 | 0.021 | - | - | 1.995 | 0.158 | 0.582 | 0.446 |
| | B Rh+ | 1.967 | 0.161 | 1.995 | 0.158 | - | - | 3.652 | 0.056 |
| | B Rh- | 7.234 | 0.007 | 0.582 | 0.446 | 3.652 | 0.056 | - | - |
| | 0 Rh+ | 1.435 | 0.231 | 3.542 | 0.060 | 0.207 | 0.649 | 5.011 | 0.025 |
| | 0 Rh- | 12.723 | 0.001 | 0.157 | 0.691 | 5.547 | 0.019 | 0.609 | 0.435 |
| | AB Rh+ | 0.702 | 0.402 | 0.777 | 0.378 | 0.001 | 0.973 | 1.908 | 0.167 |
| | AB Rh- | 2.073 | 0.150 | 0.163 | 0.687 | 0.725 | 0.395 | 0.514 | 0.473 |

Tablo 4. 25'in Devamı: Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu-2

| Testler | 0 Rh (+) | | 0 Rh (-) | | AB Rh (+) | | AB Rh (-) | | |
|---------------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------|
| | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | |
| Log Rank (Mantel – Cox) | A Rh+ | 0.508 | 0.476 | 11.181 | 0.001 | 0.202 | 0.653 | 2.018 | 0.155 |
| | A Rh- | 2.413 | 0.120 | 0.046 | 0.831 | 0.638 | 0.424 | 0.202 | 0.653 |
| | B Rh+ | 0.349 | 0.555 | 5.801 | 0.016 | 0.048 | 0.826 | 0.776 | 0.378 |
| | B Rh- | 0.936 | 0.333 | 0.005 | 0.941 | 0.975 | 0.323 | 0.440 | 0.507 |
| | 0 Rh+ | - | - | 5.981 | 0.014 | 0.004 | 0.950 | 0.995 | 0.318 |
| | 0 Rh- | 5.981 | 0.014 | - | - | 3.351 | 0.067 | 0.029 | 0.866 |
| | AB Rh+ | 0.004 | 0.950 | 3.351 | 0.067 | - | - | 0.225 | 0.635 |
| | AB Rh- | 0.995 | 0.318 | 0.029 | 0.866 | 0.225 | 0.635 | - | - |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | A Rh+ | 1.952 | 0.162 | 11.092 | 0.001 | 1.125 | 0.289 | 2.035 | 0.154 |
| | A Rh- | 3.848 | 0.050 | 0.154 | 0.694 | 0.707 | 0.400 | 0.190 | 0.663 |
| | B Rh+ | 0.195 | 0.659 | 3.977 | 0.046 | 0.033 | 0.856 | 0.643 | 0.423 |
| | B Rh- | 8.072 | 0.004 | 1.401 | 0.236 | 2.553 | 0.110 | 0.599 | 0.439 |
| | 0 Rh+ | - | - | 5.825 | 0.016 | 0.254 | 0.614 | 1.068 | 0.301 |
| | 0 Rh- | 5.825 | 0.016 | - | - | 1.344 | 0.246 | 0.027 | 0.870 |
| | AB Rh+ | 0.254 | 0.614 | 1.344 | 0.246 | - | - | 0.180 | 0.671 |
| | AB Rh- | 1.068 | 0.301 | 0.027 | 0.180 | 0.180 | 0.671 | - | - |
| Tarone – Ware | A Rh+ | 1.435 | 0.231 | 12.723 | 0.001 | 0.702 | 0.402 | 2.073 | 0.150 |
| | A Rh- | 3.542 | 0.060 | 0.157 | 0.691 | 0.777 | 0.378 | 0.163 | 0.687 |
| | B Rh+ | 0.207 | 0.649 | 5.547 | 0.119 | 0.001 | 0.973 | 0.725 | 0.395 |
| | B Rh- | 5.011 | 0.025 | 0.609 | 0.435 | 1.908 | 0.167 | 0.514 | 0.473 |
| | 0 Rh+ | - | - | 7.015 | 0.008 | 0.110 | 0.740 | 1.078 | 0.299 |
| | 0 Rh- | 7.015 | 0.008 | - | - | 2.290 | 0.130 | 0.003 | 0.953 |
| | AB Rh+ | 0.110 | 0.740 | 2.290 | 0.130 | - | - | 0.211 | 0.646 |
| | AB Rh- | 1.078 | 0.299 | 0.003 | 0.953 | 0.211 | 0.646 | - | - |

Tablo 4.25 incelendiğinde sağkalım süresi yönünden;

- Logrank Testi için;

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.010$).

B Rh (-) kan grubu ile AB Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

- Breslow yani genelleştirilmiş Wilcoxon Testi için;

A Rh (+) kan grubu ile A Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.014$).

A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.023$).

B Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.046$).

B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.004$).

0 Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.016$).

- Tarone – Ware Testi için;

A Rh (+) kan grubu ile A Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.021$).

A Rh (+) kan grubu ile B Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.007$).

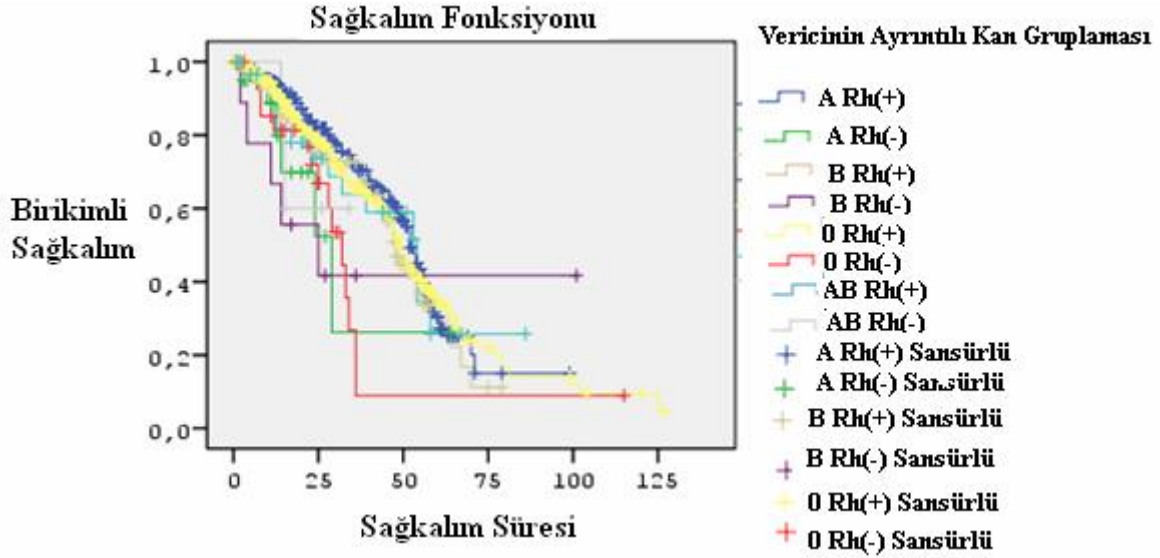
A Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

B Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.019$).

B Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.010$).

0 Rh (+) kan grubu ile 0 Rh (-) kan grubundan yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.008$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 14: Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

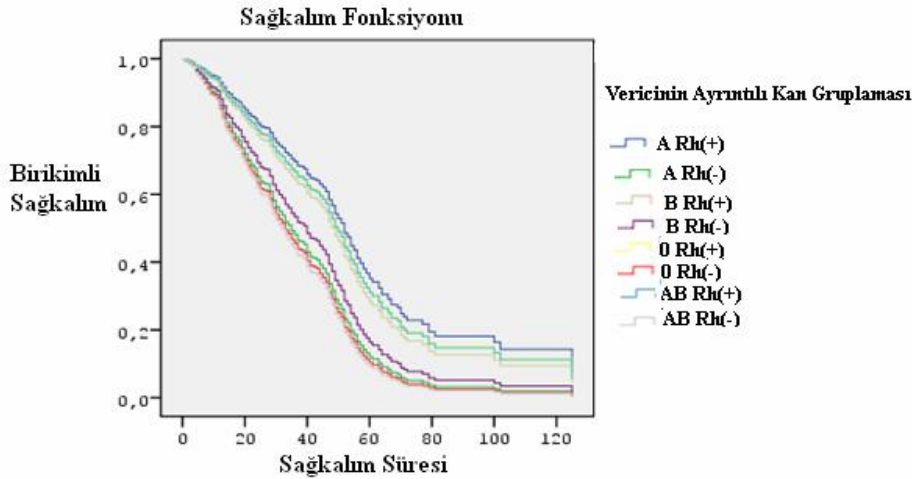
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 26: Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | Önemlilik | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Vericinin Kan Grubu (Detaylı) | 1.800 | 0.180 | 0.035 | 1.036 | 0.984 | 1.091 |

Tablo 4.26 incelendiğinde; vericileri ayrıntılı kan grublamasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.180$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 15: Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.6. Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublamasının Karşılaştırılması İçin Uygulanan Sağkalım Testleri

Alıcı ile vericinin kan grublamasının detaylandırılması A Rh(+), A Rh(-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh(-), AB Rh (+) ve AB Rh (-) olarak yapılmıştır. Hem alıcı hem de vericinin bu detaylandırılmış kan grupları birbirleriyle karşılaştırılıp “kan grupları aynı” ve “kan grupları farklı” olmak üzere iki kategoriye ayrılıp gerekli hesaplamalar yapılmıştır.

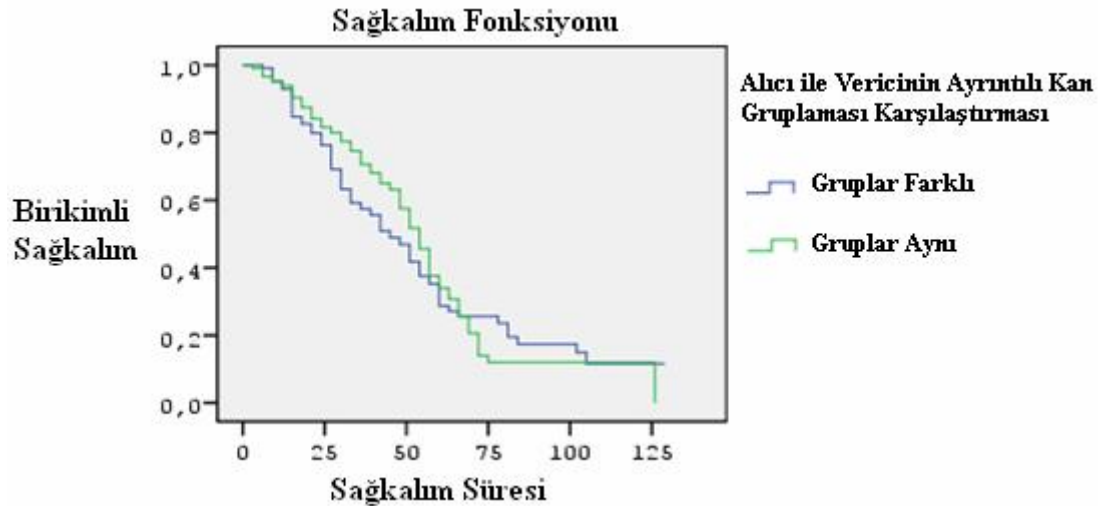
- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 27: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması Karşılaştırmasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Karşılaştırma Sonucu | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|----------------------|------------------|------------------------|----------|
| Farklı | 43.38 | 6.176 | 0.013 |
| Aynı | 51.85 | | |

Tablo 4.27 incelendiğinde; kan gruplarının farklı olduğu nakillerde sağkalım süresinin medyanı 43.38, kan gruplarının aynı olduğu nakillerde ise 51.85 olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süresi yönünden alıcı ile vericinin ayrıntılı olarak gruplanmış kan grubunun (A Rh(+), A Rh(-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh(-), AB Rh (+) ve AB Rh (-)) aynı ya da farklı olması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.013$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 16: Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublamasının Karşılaştırılması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi Sonuçları;

Tablo 4. 28: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Karşılaştırma Sonucu | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Farklı | 248 | 109 | 139 | 56.0 | 44 | 4.314 | 35.544 | 52.456 |
| Aynı | 642 | 258 | 384 | 59.8 | 52 | 1.239 | 49.571 | 54.429 |
| Toplam | 890 | 890 | 523 | 58.8 | 50 | 1.213 | 47.623 | 52.377 |

Tablo 4.28 incelendiğinde; alıcı ile vericinin kan grubunun farklı olduğu durumda yapılan nakillerdeki hasta sayısı 248 iken bu hastaların 109'u ölmüş ve geriye kalan hastaların %56.0'ı (139) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Alıcı ile vericinin kan grubunun aynı olduğu durumda yapılan nakillerdeki hasta sayısı 642 iken bu hastaların 258'u ölmüş ve geriye kalan hastaların %59.8'i (384) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

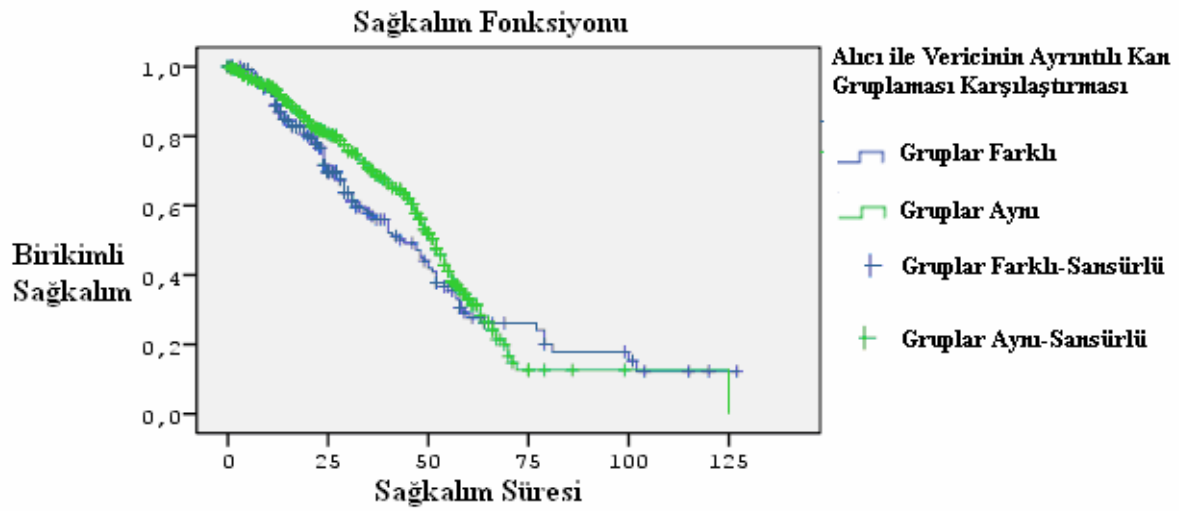
Alıcı ile vericinin kan grubunun farklı olduğu zaman yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 44 ve alıcı ile vericinin kan gruplarının farklı olduğu zaman yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 52 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 29: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublaması Karşılaştırması için Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 2.516 | 0.113 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 6.439 | 0.011 |
| Tarone – Ware | 5.852 | 0.016 |

Tablo 4.29 incelendiğinde; Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone Ware testlerine göre alıcı ile vericinin ayrıntılı olarak gruplanmış kan gruplarının (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+) ve AB Rh (-)) aynı ve farklı olduğu durumlardaki sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_1 = 0.011$, $p_2 = 0.016$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 17: Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplamasının Karşılaştırması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

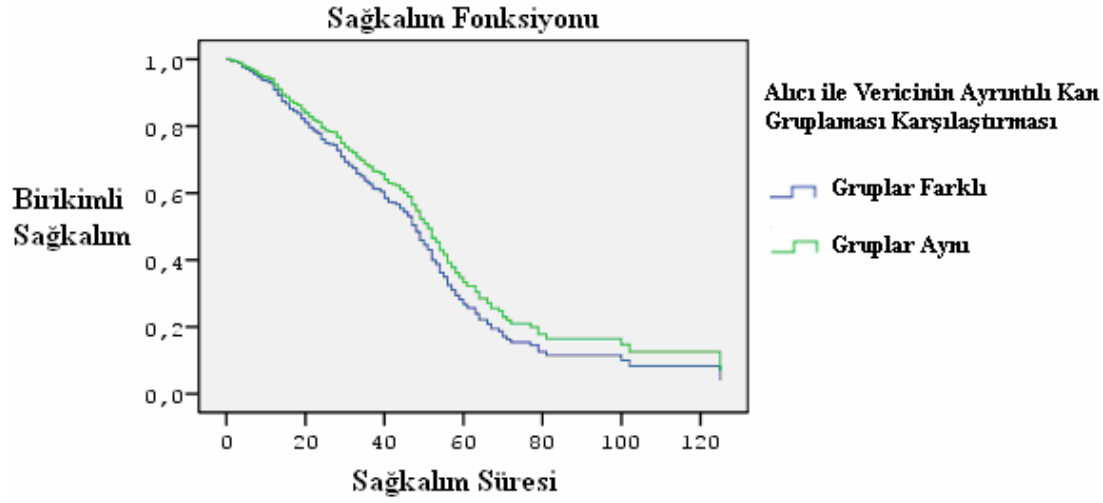
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 30: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması Karşılaştırması için Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|--|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Kan Grubu Karşılaştırması (Detaylı) | 2.468 | 0.116 | 0.183 | 1.201 | 0.955 | 1.508 |

Tablo 4.30 incelendiğinde; nakil yapılan hasta ile vericinin ayrıntılı olarak yapılan kan gruplamasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.116$).

- Sağkalım grafiği;



Grafik 4. 18: Alıcı ile Vericinin Ayrıntılı Kan Grublamaşının Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.7. Alıcının Kan Grublamaş Uygulanan Sağkalım Testleri

Alıcının Kan Grubları A, B, 0 ve AB şeklinde grublandırılarak gerekli analizler ve hesaplamalar yapılmıştır.

- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 31: Alıcının Kan Grublamaşına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Kan Grubları | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--------------|------------------|------------------------|----------|
| A Grubu | 53.34 | | |
| B Grubu | 47.57 | | |
| 0 Grubu | 48.11 | 6.720 | 0.081 |
| AB Grubu | 41.21 | | |

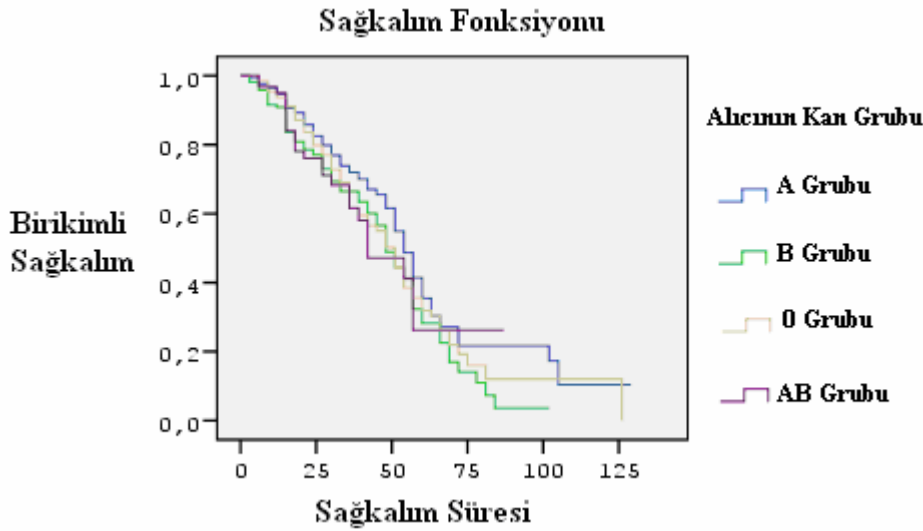
Tablo 4.31 incelendiğinde; A kan grublu hastalara yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 54.34, B kan grublu hastalara yapılan nakillerde 47.57, 0 kan grublu hastalara yapılan nakillerde 48.11, AB kan grublu hastalara yapılan nakillerde 41.21 olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süresi yönünden nakil yapılan hastalar için dört grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.081$).

Tablo 4. 32: Alıcının Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu

| Kan Grupları ve Karşılaştırmaları | | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|-----------------------------------|----------|------------------------|----------|
| A Grubu | B Grubu | 5.485 | 0.019 |
| | 0 Grubu | 1.984 | 0.159 |
| | AB Grubu | 2.433 | 0.119 |
| B Grubu | A Grubu | 5.485 | 0.019 |
| | 0 Grubu | 1.055 | 0.304 |
| | AB Grubu | 0.001 | 0.978 |
| 0 Grubu | A Grubu | 1.984 | 0.159 |
| | B Grubu | 1.055 | 0.304 |
| | AB Grubu | 0.637 | 0.425 |
| AB Grubu | A Grubu | 2.433 | 0.119 |
| | B Grubu | 0.001 | 0.978 |
| | 0 Grubu | 0.637 | 0.425 |

Tablo 4.32 incelendiğinde her kan grubunun diğeri ile karşılaştırması ve karşılaştırmannın önemliliği gösterilmektedir. Sağkalım süresi yönünden;

- A kan grubu ile B kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.019$).
- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4.19: Alıcının Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 33: Alıcının Kan Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Kan Grupları | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| A Grubu | 391 | 145 | 246 | 62.9 | 53 | 1.614 | 49.836 | 56.164 |
| B Grubu | 170 | 82 | 88 | 51.8 | 47 | 2.095 | 42.894 | 51.106 |
| 0 Grubu | 263 | 116 | 147 | 55.9 | 48 | 2.279 | 43.534 | 52.466 |
| AB Grubu | 67 | 25 | 42 | 62.7 | 40 | 8.146 | 24.034 | 55.966 |
| Toplam | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.33 incelendiğinde A kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 391 ve bu hastaların 145'i ölmüştür. Geriye kalan hastaların %62.9'u (246) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. B kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 170 ve bu hastaların 82'si ölmüştür. Geriye kalan hastaların %51.8'i (88) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0 kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 263 ve bu hastaların 116'sı ölmüştür. Geriye kalan hastalardan %55.9'u (147) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. AB kan grubu nakil yapılan hasta sayısı 67 ve bu hastaların 25'i ölmüştür. Geriye kalan hastalardan %62.7'si (42) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

A kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 53, B kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 47, 0 kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 48, AB kan grubu yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 40 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 34: Alıcının Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 6.319 | 0.097 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 6.757 | 0.080 |
| Tarone – Ware | 6.793 | 0.079 |

Tablo 4.34 incelendiğinde; hesaplanan üç test içinde alıcı için yapılan kan gruplamasındaki her bir grup (A, B, 0, AB) arasında sağkalım süreleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p_1 = 0.097$, $p_2 = 0.080$, $p_3 = 0.079$).

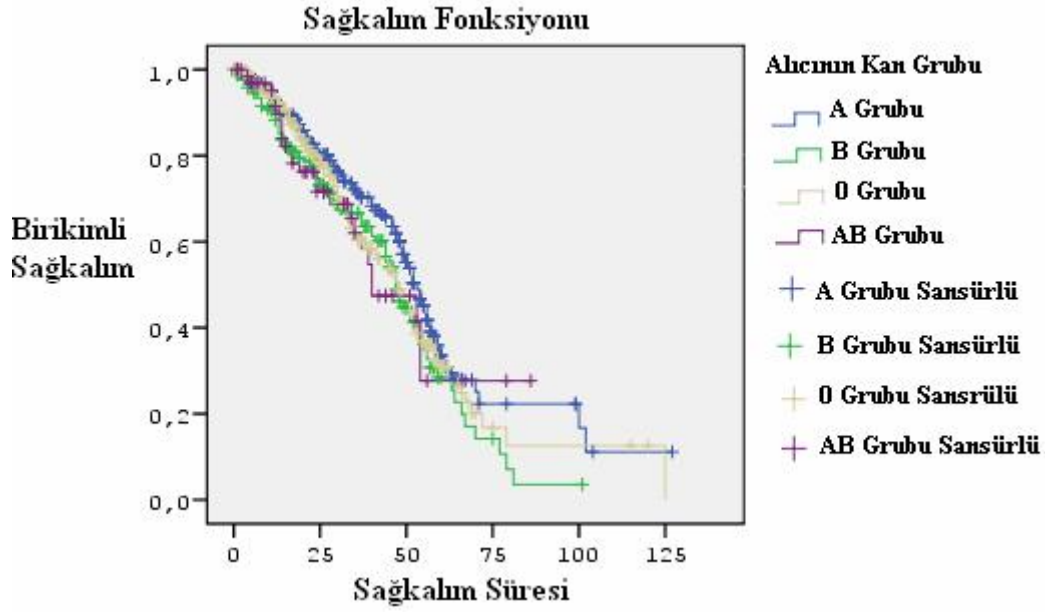
Tablo 4. 35: Alıcının Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu

| Testler | | A Grubu | | B Grubu | | 0 Grubu | | AB Grubu | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|
| | | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri |
| Log Rank (Mantel Cox) | A | - | - | 5.643 | 0.018 | 2.472 | 0.116 | 1.888 | 0.169 |
| | B | 5.643 | 0.018 | - | - | 0.639 | 0.424 | 0.083 | 0.774 |
| | 0 | 2.472 | 0.116 | 0.639 | 0.424 | - | - | 0.071 | 0.790 |
| | AB | 1.888 | 0.169 | 0.083 | 0.744 | 0.071 | 0.790 | - | - |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | A | - | - | 5.485 | 0.019 | 1.987 | 0.159 | 2.605 | 0.107 |
| | B | 5.485 | 0.019 | - | - | 1.053 | 0.305 | 0.001 | 0.977 |
| | 0 | 1.987 | 0.159 | 1.053 | 0.305 | - | - | 0.676 | 0.411 |
| | AB | 2.605 | 0.107 | 0.001 | 0.977 | 0.676 | 0.411 | - | - |
| Tarone – Ware | A | - | - | 5.435 | 0.020 | 2.504 | 0.114 | 2.660 | 0.103 |
| | B | 5.435 | 0.020 | - | - | 0.687 | 0.407 | 0.003 | 0.960 |
| | 0 | 2.504 | 0.114 | 0.687 | 0.407 | - | - | 0.436 | 0.509 |
| | AB | 2.660 | 0.103 | 0.003 | 0.960 | 0.436 | 0.509 | - | - |

Tablo 4.35 incelendiğinde; sağkalım süresi yönünden;

- Logrank Testi için;
A kan grubu ile B kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.018$).
- Breslow yani genelleştirilmiş Wilcoxon Testi için;
A kan grubu ile B kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.019$).
B kan grubu ile AB kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).
- Tarone – Ware Testi için;
A kan grubu ile B kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.020$).
B kan grubu ile AB kan grubuna yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 20: Alıcının Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

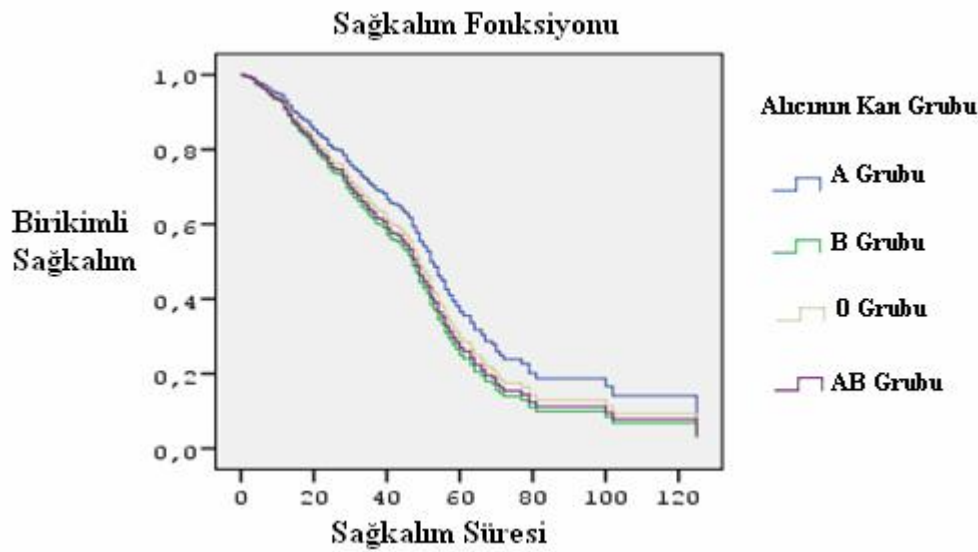
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 36: Alıcının Kan Gruplaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|-----------------------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Alıcı Kan Gruplaması | 3.146 | 0.076 | 0.091 | 1.096 | 0.990 | 1.212 |

Tablo 4.36 incelendiğinde; Tablo nakil yapılan hastalarda yapılan kan gruplamasının (A, B, 0, AB) sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.076).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 21: Alıcının Kan Gruplaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.8. Vericinin Kan Gruplaması Uygulanan Sağkalım Testleri ve Yorumları

Vericinin kan grupları A, B, 0 ve AB olarak dört gruba ayrılmış ve gerekli analizler ve hesaplamalar bu gruplara göre yapılmıştır.

- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 37: Vericinin Kan Gruplamasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Kan Grupları | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--------------|------------------|------------------------|----------|
| A Grubu | 52.91 | | |
| B Grubu | 48.49 | 4.231 | 0.238 |
| 0 Grubu | 48.25 | | |
| AB Grubu | 54.06 | | |

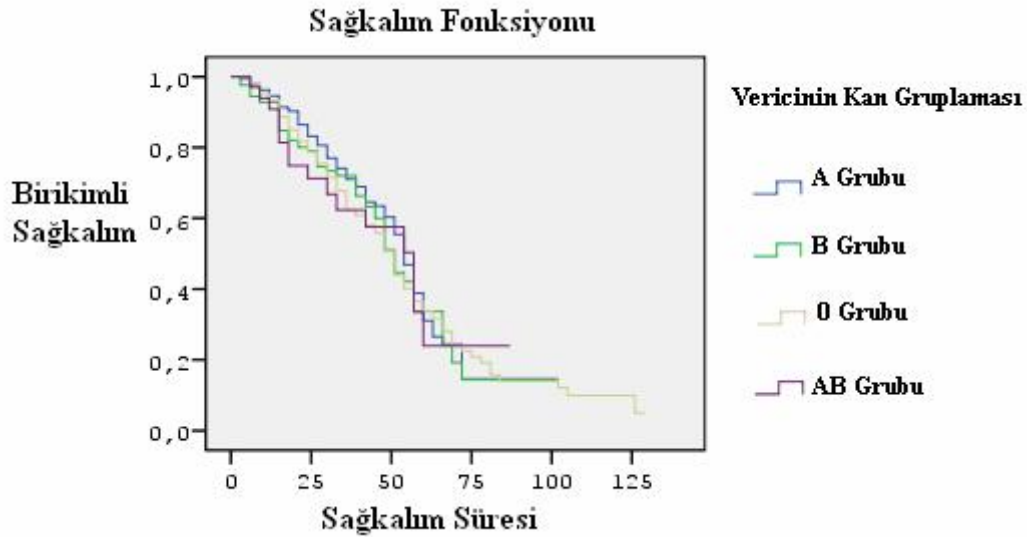
Tablo 4.37 incelendiğinde; A kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 52.91, B kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 48.49, 0 kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 48.25, AB kan gruplu donörlerden yapılan nakillerde 54.06 olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süresi yönünden vericilerdeki dört grup kan grubu (A, B, 0, AB) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,238$).

Tablo 4. 38: Vericinin Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu

| Kan Grupları ve Karşılaştırmaları | | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|-----------------------------------|----------|------------------------|----------|
| A Grubu | B Grubu | 2.151 | 0.142 |
| | 0 Grubu | 2.973 | 0.085 |
| | AB Grubu | 1.589 | 0.208 |
| B Grubu | A Grubu | 2.151 | 0.142 |
| | 0 Grubu | 0.041 | 0.840 |
| | AB Grubu | 0.094 | 0.769 |
| 0 Grubu | A Grubu | 2.973 | 0.085 |
| | B Grubu | 0.041 | 0.840 |
| | AB Grubu | 0.305 | 0.581 |
| AB Grubu | A Grubu | 1.589 | 0.208 |
| | B Grubu | 0.094 | 0.759 |
| | 0 Grubu | 0.305 | 0.581 |

Tablo 4.38 incelendiğinde; yapılan ikili karşılaştırmaları yorumlarsak; herhangi bir ikili karşılaştırma istatistiksel açıdan önemli değildir. Yani gruplardaki sağkalım dağılımları ve süreleri benzerlik göstermektedir.

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 22: Vericinin Kan Grublaması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 39: Vericinin Kan Gruplaması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Kan Grupları | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| A grubu | 344 | 132 | 212 | 61.6 | 52 | 1.363 | 49.328 | 54.672 |
| B Grubu | 127 | 54 | 73 | 57.5 | 48 | 2.609 | 42.887 | 53.113 |
| 0 Grubu | 383 | 165 | 218 | 56.9 | 48 | 1.717 | 44.635 | 51.365 |
| AB Grubu | 36 | 16 | 20 | 55.6 | 54 | 7.560 | 39.182 | 68.818 |
| Toplam | 890 | 367 | 523 | 58.8 | 50 | 1.213 | 47.623 | 52.377 |

Tablo 4.39 incelendiğinde; A kan gruplu donörlerden yapılan nakil sayısı 344 iken bu hastaların 132’si ölmüş ve geriye kalan hastaların %61.6’sı (212) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. B kan gruplu donörlerden yapılan nakil sayısı 127 iken bu hastaların 54’ü ölmüş ve geriye kalan hastaların %57.5’i (73) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. 0 kan gruplu donörlerden yapılan nakil sayısı 383 iken bu hastaların 165’i ölmüş ve geriye kalan hastaların %56.9’u (218) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. AB kan gruplu donörlerden yapılan nakil sayısı 36 iken bu hastaların 16’sı ölmüş ve geriye kalan hastaların %55.6’sı (20) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

A kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 52, B kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 48, 0 kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 48, AB kan grubu donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 54 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 40: Vericinin Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 1.683 | 0.641 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 4.194 | 0.241 |
| Tarone – Ware | 3.348 | 0.341 |

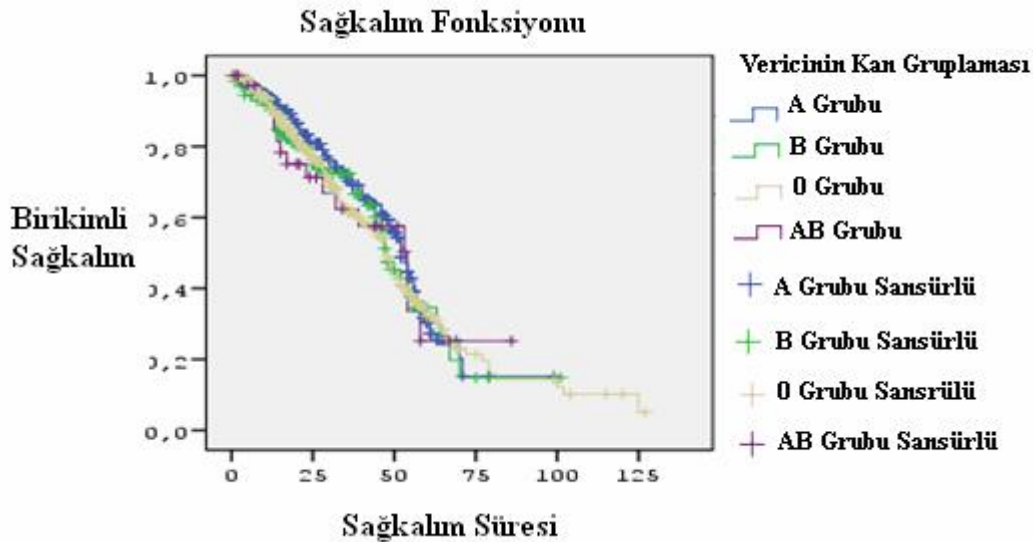
Tablo 4.40 incelendiğinde; hesaplanan üç test içinde verici için yapılan kan gruplamasındaki her bir grup (A, B, 0, AB) arasında sağkalım süreleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p_1 = 0.641$, $p_2 = 0.241$, $p_3 = 0.341$).

Tablo 4. 41: Vericinin Kan Gruplaması İçin Kaplan Meier Analizinde Yapılan İkili Karşılaştırma Tablosu

| Testler | | A Grubu | | B Grubu | | 0 Grubu | | AB Grubu | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|
| | | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri | Test Değeri | p Değeri |
| Log Rank (Mantel Cox) | A | - | - | 0.989 | 0.320 | 1.340 | 0.247 | 0.444 | 0.505 |
| | B | 0.989 | 0.320 | - | - | 0.001 | 0.997 | 0.002 | 0.969 |
| | 0 | 1.340 | 0.247 | 0.001 | 0.997 | - | - | 0.004 | 0.950 |
| | AB | 0.444 | 0.505 | 0.002 | 0.969 | 0.004 | 0.950 | - | - |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | A | - | - | 2.153 | 0.142 | 2.968 | 0.085 | 1.635 | 0.201 |
| | B | 2.153 | 0.142 | - | - | 0.040 | 0.842 | 0.095 | 0.758 |
| | 0 | 2.968 | 0.085 | 0.040 | 0.842 | - | - | 0.301 | 0.583 |
| | AB | 1.635 | 0.201 | 0.095 | 0.758 | 0.301 | 0.583 | - | - |
| Tarone Ware | A | - | - | 1.671 | 0.196 | 2.583 | 0.108 | 1.144 | 0.285 |
| | B | 1.671 | 0.196 | - | - | 0.003 | 0.959 | 0.052 | 0.820 |
| | 0 | 2.583 | 0.108 | 0.003 | 0.959 | - | - | 0.126 | 0.723 |
| | AB | 1.144 | 0.285 | 0.052 | 0.820 | 0.126 | 0.723 | - | - |

Tablo 4.41 incelendiğinde; yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda hiçbir karşılaştırma istatistiksel açıdan önemli değildir. Yani grupların sağkalm dağılımları ve sağkalm süreleri benzerlik göstermektedir.

- Sağkalm Grafiği;



Grafik 4. 23: Vericinin Kan Gruplaması İçin Kaplan - Meier Sağkalm Grafiği

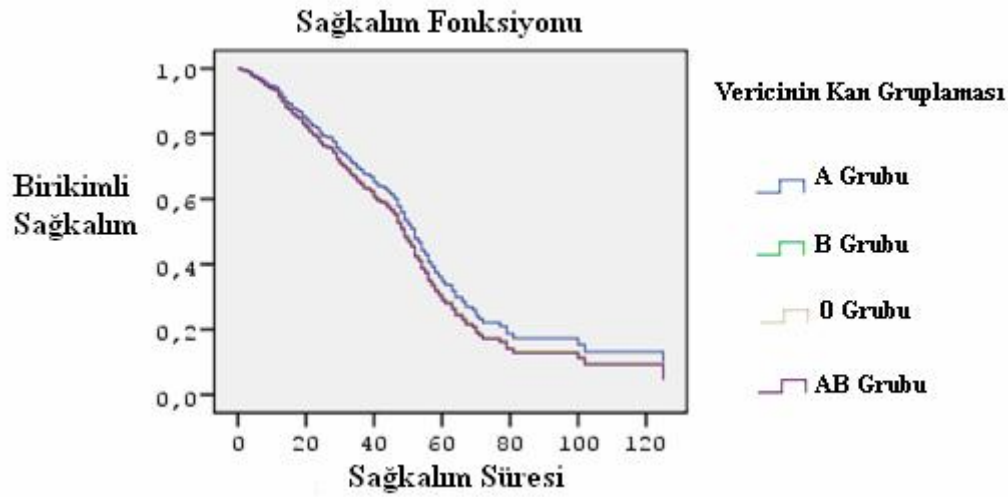
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 42: Vericinin Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Hesaplanan İstatistikler | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Verici Kan Grublaması | | 1.332 | 0.248 | 0.062 | 1.064 | 0.958 | 1.181 |

Tablo 4.42 incelendiğinde; vericilerde yapılan kan grublamasının (A, B, 0, AB) sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.248$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 24: Vericinin Kan Grublaması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.9. Alıcı ile Verici Kan Grublaması Karşılaştırması için Uygulanan Sağkalım Testleri

Alıcı ile vericinin kan grupları A, B, 0 ve AB olmak üzere dört kategoriye ayrılıp bunların karşılaştırılması sonucu “gruplar aynı” ve “gruplar farklı” olmak üzere iki kategoride alıcı ile vericinin gruplarının farklı ya da aynı olmasının sağkalım dağılımı ve süresi üzerinde etkisi araştırılmıştır.

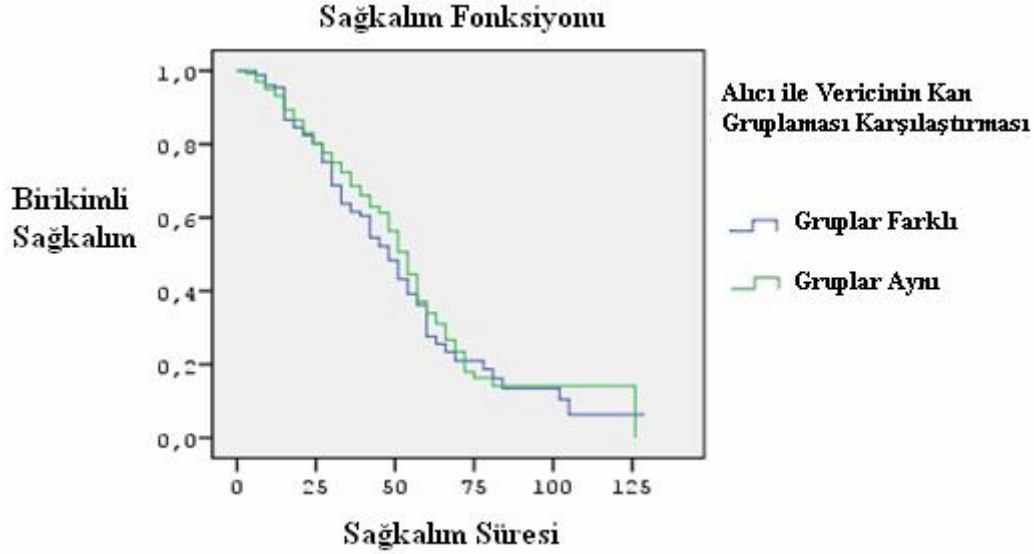
- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 43: Alıcının ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırmasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Karşılaştırma Sonucu | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|----------------------|------------------|------------------------|----------|
| Farklı | 46.72 | 0.827 | 0.363 |
| Aynı | 51.30 | | |

Tablo 4.43 incelendiğinde; alıcı ile vericinin kan grublamasının (A, B, 0, AB) farklı olduğu durumda yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 46.72 ve alıcı ile vericinin kan grublamasının aynı olduğu durumda yapılan nakillerde sağkalım süresinin medyanı 51.30 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden nakil yapılan hasta ile vericinin kan grublamasının aynı olup olmaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.363$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 25: Alıcı ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 44: Alıcının ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Karşılaştırma Sonucu | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Farklı | 187 | 84 | 103 | 55.1 | 47 | 3.935 | 39.287 | 54.713 |
| Aynı | 703 | 283 | 420 | 59.7 | 51 | 1.307 | 48.439 | 53.561 |
| Toplam | 890 | 367 | 523 | 58.8 | 50 | 1.213 | 47.623 | 52.377 |

Tablo 4.44 incelendiğinde; alıcı ile vericinin kan grublamasının farklı olduğu durumda nakil yapılan hasta sayısı 187 iken bu hastaların 84’ü ölmüş ve geriye kalan hastaların %55.1’i (103) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Alıcı ile vericinin kan grublamasının aynı olduğu durumda nakil yapılan hasta sayısı 703 iken bu hastaların 283’ü ölmüş ve geriye kalan hastaların %59.7’si (420) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

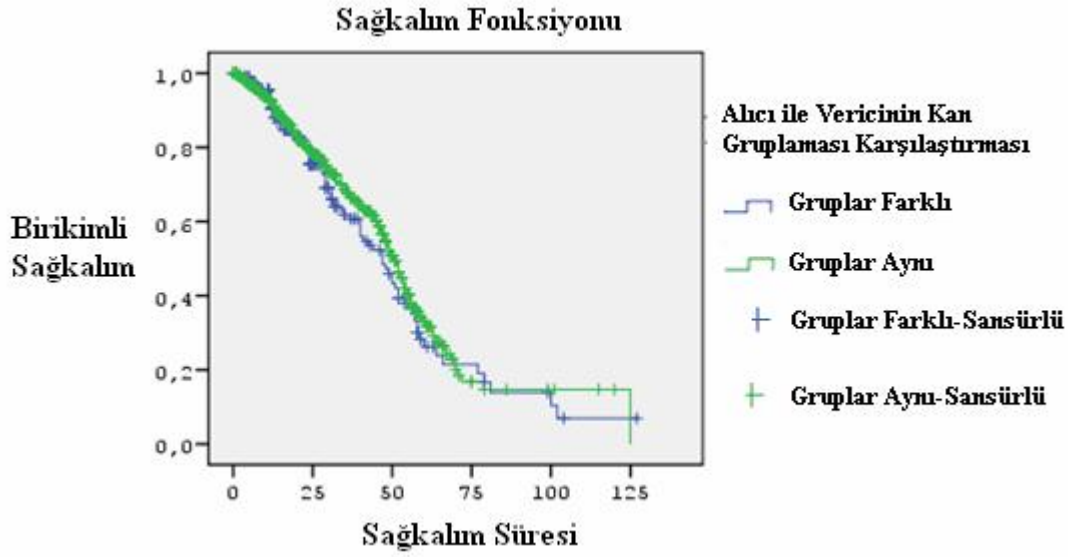
Alıcı ile vericinin kan grublamasının farklı olduğu durumda yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 47 ve alıcı ile vericinin kan grublamasının aynı olduğu durumda sağkalım süresi medyanı 51 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4. 45: Alıcının ile Vericinin Kan Grublaması Karşılaştırması için Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|---------------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 1.035 | 0.309 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 0.837 | 0.360 |
| Tarone – Ware | 1.107 | 0.293 |

Tablo 4.45 incelendiğinde; hesaplanmış olan üç test istatistiğine göre yapılan nakillerde alıcı ile verici arasında kan gruplarının (A, B, 0, AB) aynı ve farklı olduğu durumlardaki sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p_1 = 0.309$, $p_2 = 0.360$, $p_3 = 0.293$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 26: Alıcı ile Verici Kan Gruplaması Karşılaştırması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

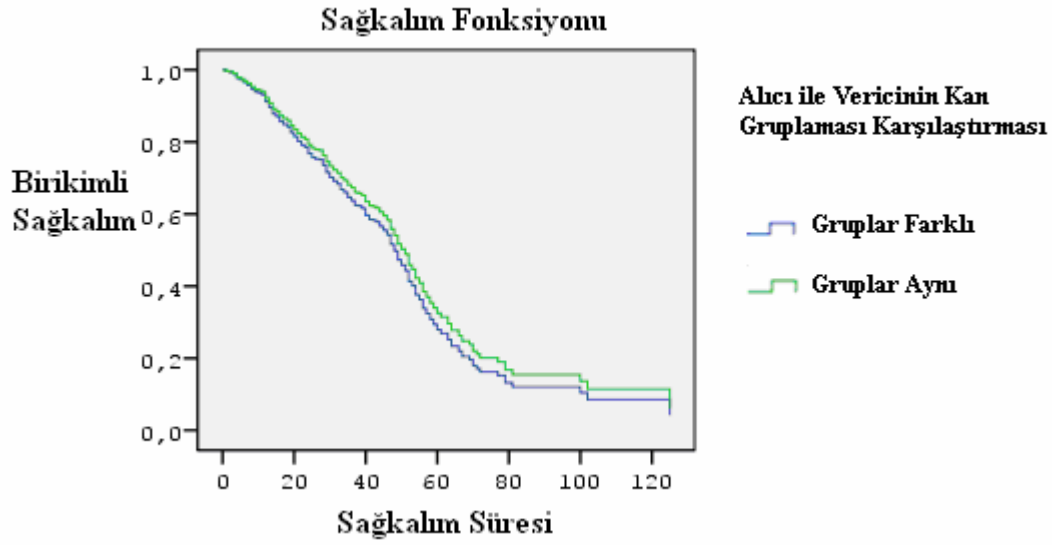
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 46: Alıcının ile Vericinin Ayrıntılı Kan Gruplaması Karşılaştırması için Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|-----------------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Kan Gruplaması | 1.016 | 0.314 | 0.126 | 1.134 | 0.888 | 1.450 |

Tablo 4.46 incelendiğinde; yapılan nakillerde alıcı ile vericinin kan gruplarının (A, B, 0, AB) aynı ya da farklı olmasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.314$).

- Sağkalım grafiği;



Grafik 4. 27: Alıcı İle Verici Kan Grublaması Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.10. Alıcının Cinsiyeti Uygulanan Sağkalım Testleri

Alıcının cinsiyetinin sağkalım dağılımı ve süresi üzerinde etkisini araştırmak için gerekli analizler yapılmıştır.

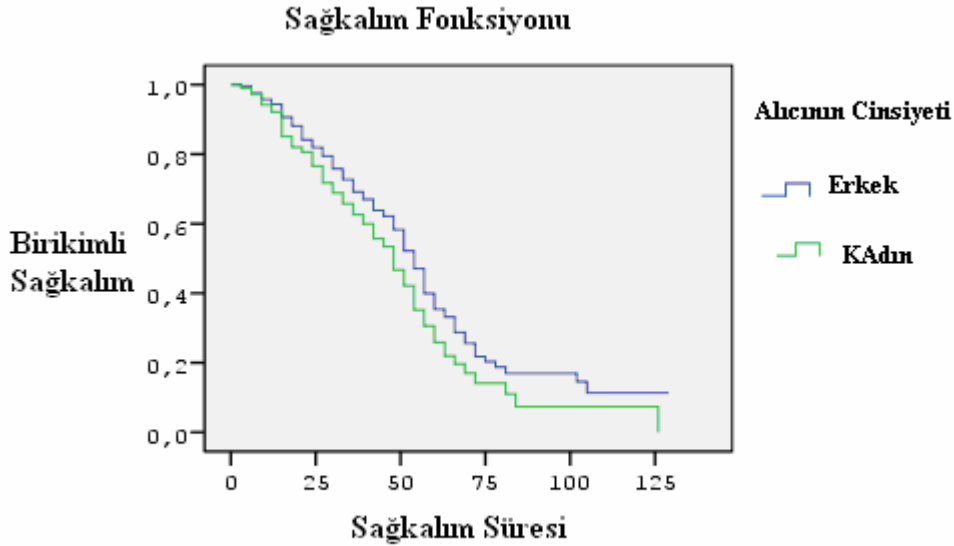
- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 47: Alıcının Cinsiyetine Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Cinsiyet | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|----------|------------------|------------------------|----------|
| Erkek | 52.28 | 6.168 | 0.001 |
| Bayan | 46.53 | | |

Tablo 4.47 incelendiğinde; yapılan nakillerde erkek hastaların sağkalım süresi medyanı 52.28 ve bayan hastaların sağkalım süresi medyanı 46.53 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden erkek ve bayan hastalara yapılan nakiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 28: Alıcının Cinsiyeti İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 48: Alıcının Cinsiyeti İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Cinsiyet | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|---------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|--------------------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Med-yan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı Alt Sınır | Üst Sınır |
| Erkek | 602 | 240 | 362 | 60.1 | 52 | 1.550 | 48.963 | 55.037 |
| Bayan | 289 | 121 | 161 | 55.7 | 47 | 2.292 | 42.508 | 51.492 |
| Toplam | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.48 incelendiğinde; nakil yapılan erkek hasta sayısı 602 iken bu hastaların 240'ı ölmüştür ve geriye kalan hastaların %60.1'i (362) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Nakil yapılan bayan hasta sayısı 289 iken bu hastaların 121'i ölmüş ve geriye kalan hastaların %55.7'si (161) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

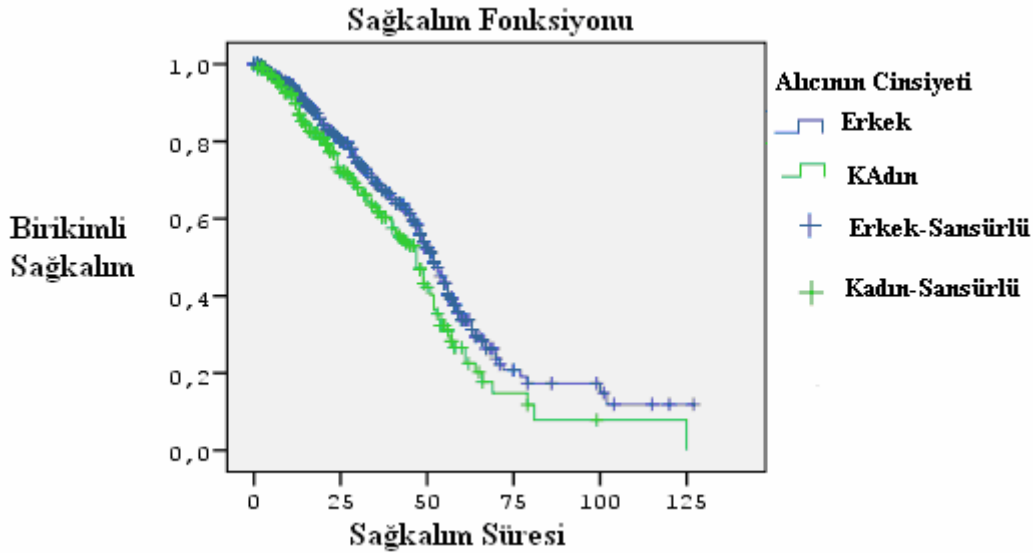
Erkek hastalara yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 52 ve bayan hastalarda sağkalım süresi medyanı 47 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 49: Alıcının Cinsiyeti İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|--------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 1.321 | 0.007 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 6.306 | 0.012 |
| Tarone – Ware | 6.924 | 0.009 |

Tablo 4.49 incelendiğinde; hesaplanan alıcının cinsiyetinin erkek ve bayan olduğu durumlardaki sağkalım süreleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p_1 = 0.007$, $p_2 = 0.012$, $p_3 = 0.009$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 29: Alıcının Cinsiyeti İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

- Cox Regresyon Analizi;

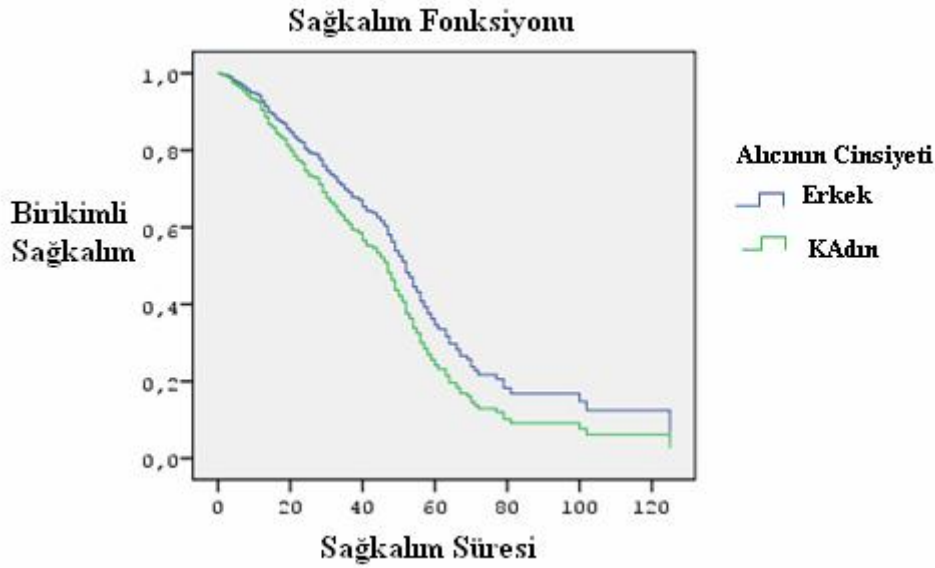
Tablo 4. 50: Alıcının Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|--------------------|--------------------------|----------|----------|-----------------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Alıcının Cinsiyeti | 7.187 | 0,007 | —0.007 | 0.746 | 0.601 | 0.925 |

Tablo 4.50 incelendiğinde; nakil yapılan hastanın cinsiyetinin bayan ya da erkek olmasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p = 0.007$).

B değerinin negatif olması nakil yapılan hastanın cinsiyetinin erkek ya da kadın olmasının sağkalım süresi üzerinde riskinin az olduğunu göstermektedir. $\exp(\beta)$ değerine bakarsak; hastanın cinsiyetinde meydana gelecek bir birimlik değişim hazard fonksiyonunda 0.746 kat değişime neden olmaktadır.

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 30: Alıcının Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.11. Vericinin Cinsiyeti Uygulanan Sağkalım Testleri

Vericinin cinsiyetinin sağkalım dağılımı ve süresi üzerinde etkisini araştırmak için sağkalım analizleri yapılmıştır.

- Yaşam Tablosu Analizi;

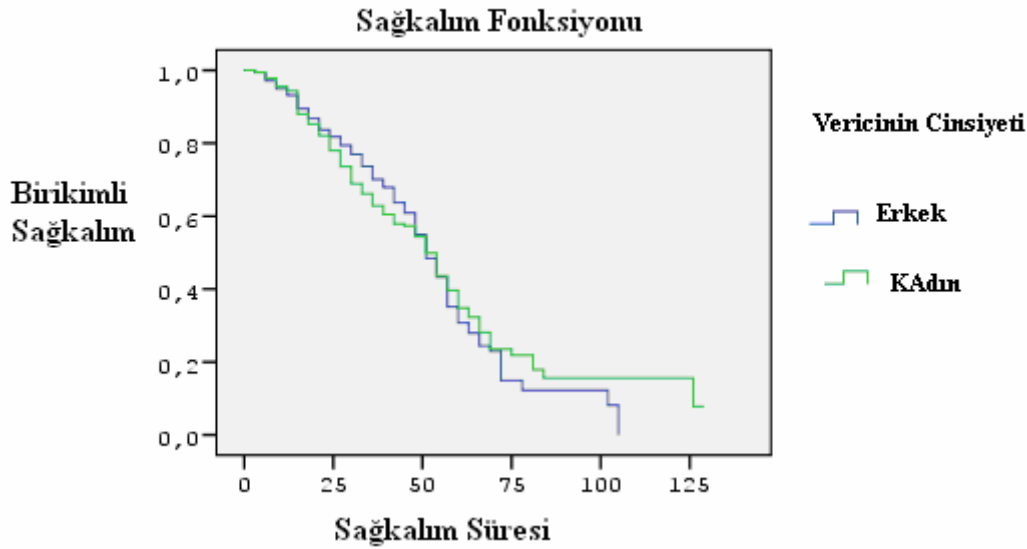
Tablo 4. 51: Vericinin Cinsiyetine Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Cinsiyet | Medyan Değerleri | Medyan Değerleri | Wilcoxon(Gehan) Testi |
|----------|------------------|------------------|-----------------------|
| Erkek | 50.29 | 0.808 | 0.369 |
| Bayan | 50.93 | | |

Tablo 4.51 incelendiğinde; vericinin erkek olduğu durumlarda yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 50.29 ve vericinin bayan olduğu durumlarda yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 50.93 olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süresi yönünden yapılan

nakillerde vericinin cinsiyetinin erkek ya da bayan olması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.369$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 31: Vericinin Cinsiyeti İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 52: Vericinin Cinsiyeti İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Cinsiyet | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|---------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Erkek | 517 | 210 | 307 | 59.4 | 50 | 1.449 | 47.160 | 52.840 |
| Bayan | 374 | 158 | 216 | 57.8 | 51 | 1.937 | 47.203 | 54.797 |
| Toplam | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.52 incelendiğinde; erkek vericilerden nakil yapılan hasta sayısı 517 iken bu hastaların 210'u ölmüş ve geriye kalan nakillerin %59.4'ü (307) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Bayan vericilerden nakil yapılan hasta sayısı 374 iken bu hastaların 158'i ölmüş ve geriye kalan nakillerin %58.7'si (216) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

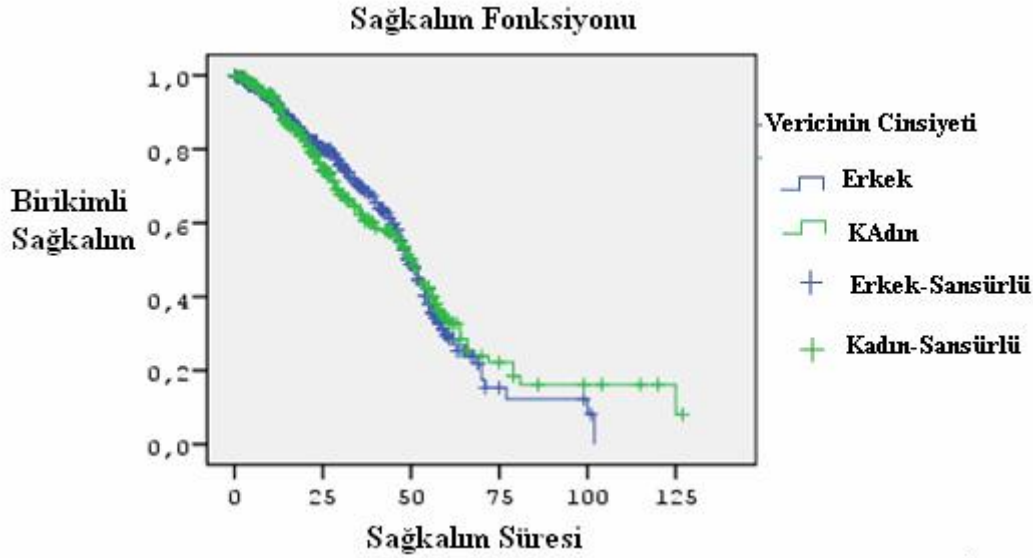
Erkek vericilerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 50 ve bayan vericilerden yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 51 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 53: Vericinin Cinsiyeti İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|--------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 0.001 | 0.994 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 0.808 | 0.369 |
| Tarone – Ware | 0.439 | 0.508 |

Tablo 4.53 incelendiğinde; hesaplanmış olan üç test istatistiğine göre yapılan nakillerde vericinin cinsiyetinin erkek ya da bayan olması durumlarındaki sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p_1 = 0.994$, $p_2 = 0.369$, $p_3 = 0.508$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 32: Vericinin Cinsiyeti İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

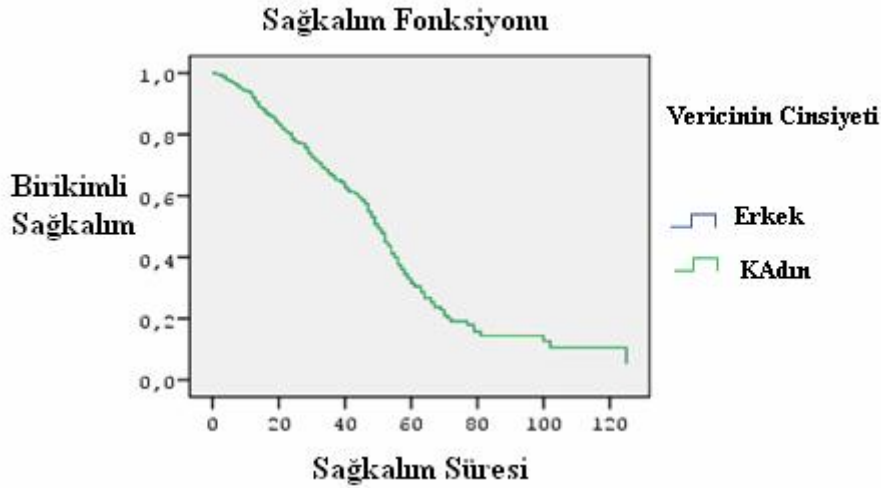
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 54: Alıcının Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|---------------------|--------------------------|----------|----------|-----------------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Vericinin Cinsiyeti | 0.001 | 0.994 | 0.001 | 1.001 | 0.813 | 1.232 |

Tablo 4.54 incelendiğinde; yapılan nakillerde vericinin cinsiyetinin erkek ya da bayan olup olmamasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.994$)

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 33: Vericinin Cinsiyeti İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

4.12. Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Uygulanan Sağkalım Testleri

Alıcı ile vericilerde yapılan cinsiyet karşılaştırması için cinsiyetlerin farklı ve cinsiyetlerin aynı olması şeklinde iki gruba ayrılmış ve gerekli analiz ve hesaplamalar bu iki gruba göre yapılmıştır.

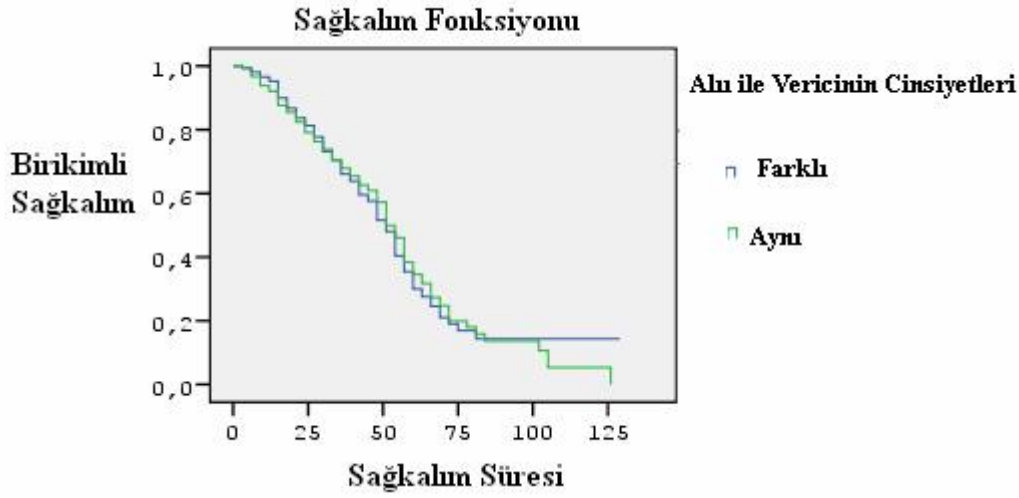
- Yaşam Tablosu Analizi;

Tablo 4. 55: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırmasına Ait Yaşam Tablosu Sonuçları

| Cinsiyet Karşılaştırması | Medyan Değerleri | Wilcoxon (Gehan) Testi | p Değeri |
|--------------------------|------------------|------------------------|----------|
| Farklı | 49.37 | 0.068 | 0.794 |
| Aynı | 50.97 | | |

Tablo 4.55 incelendiğinde; alıcı ile vericinin cinsiyetleri farklı olduğu durumda sağkalım süresinin medyanı 49.37 ve alıcı ile vericinin cinsiyetleri aynı olduğunda ise sağkalım süresi medyanı 50.97 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden nakil yapılan hasta ile vericinin cinsiyetinin aynı olup olmaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.794$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 34: Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Yaşam Tablosu Sağkalım Grafiği

- Kaplan – Meier Analizi;

Tablo 4. 56: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırması İçin Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Cinsiyet Karşılaştırması | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Ölen Birey Sayısı | Sansürlü Veri | | Medyan Değerlerine İlişkin İstatistikler | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------|-------------------|-----------|
| | | | Sansürlü Birey Sayısı | Sansürlü Bireylerin Yüzdesi | Medyan | Standart Hata | %95 Güven Aralığı | |
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Farklı | 430 | 174 | 256 | 59.5 | 49 | 1.320 | 46.413 | 51.587 |
| Aynı | 461 | 194 | 267 | 57.9 | 51 | 1.776 | 47.538 | 54.462 |
| Toplam | 891 | 368 | 523 | 58.7 | 50 | 1.089 | 47.865 | 52.135 |

Tablo 4.56 incelendiğinde; cinsiyetlerin farklı olduğu durumda nakil yapılan hasta sayısı 430 iken bu hastaların 174’ü ölmüştür. Geriye kalan hastaların %59.5’i (256) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır. Cinsiyetlerin aynı olduğu durumda nakil yapılan hasta sayısı 461 iken bu hastaların 194’ü ölmüştür. Geriye kalan hastaların %57.9’u (267) ise sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

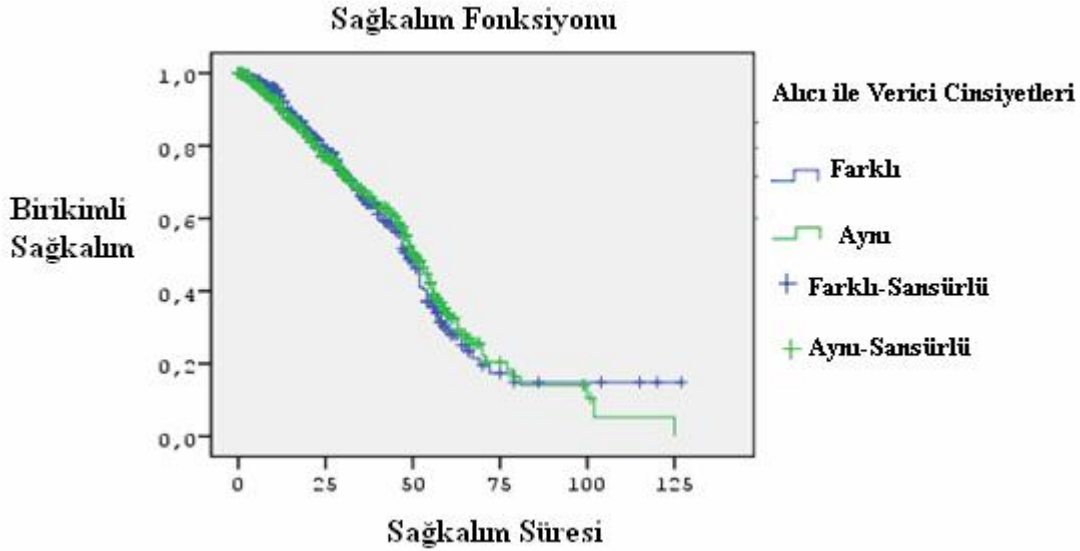
Cinsiyetler farklı olduğu durumda yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 49 ve cinsiyetlerin aynı olduğu durumda yapılan nakillerde sağkalım süresi medyanı 51 olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 57: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırması İçin Kaplan - Meier Yönteminde Kullanılan Testlerin Karşılaştırması

| Testler | Test Değerleri | p Değeri |
|--------------------------------|----------------|----------|
| Log Rank (Mantel – Cox) | 0.082 | 0.775 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 0.068 | 0.795 |
| Tarone – Ware | 0.010 | 0.920 |

Tablo 4.57 incelendiğinde; hesaplanmış olan üç test istatistiğine göre nakil yapılan hasta ile vericinin cinsiyetinin aynı olup olmadığı durumlarda sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p_1 = 0.775$, $p_2 = 0.795$, $p_3 = 0.920$).

- Sağkalım Grafiği;



Grafik 4. 35: Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

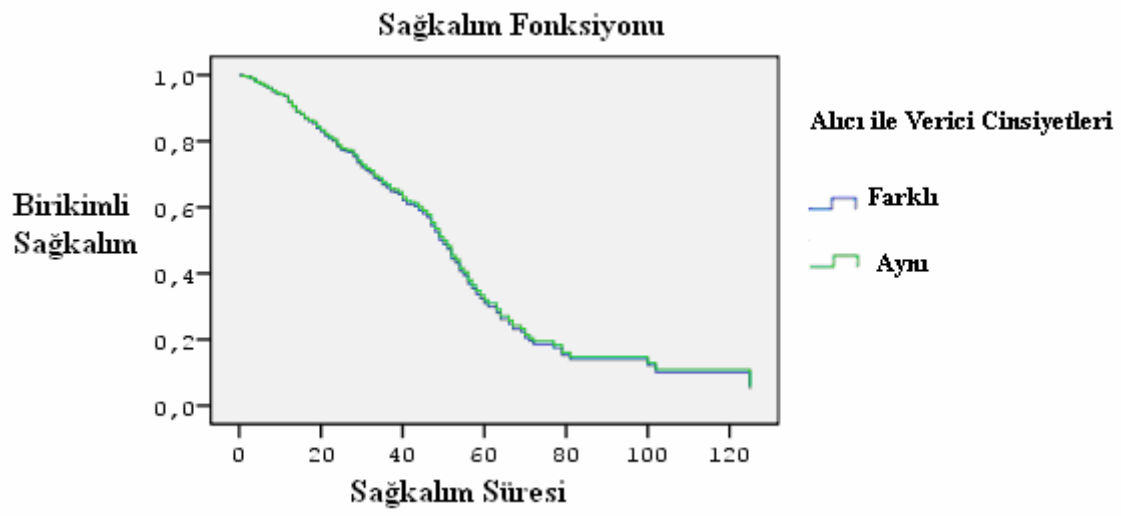
- Cox Regresyon Analizi;

Tablo 4. 58: Alıcının ile Vericinin Cinsiyet Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

| Değişken | Test Değeri ve önemlilik | | B Değeri | Exp (β) | %95'lik Güven Aralığı | |
|--------------------------|--------------------------|----------|----------|-----------------|-----------------------|-----------|
| | Test Değeri | p Değeri | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Cinsiyet Karşılaştırması | 0.080 | 0.777 | 0.030 | 1.030 | 0.839 | 1.264 |

Tablo 4.58 incelendiğinde; nakil yapılan hasta ile vericinin cinsiyetinin aynı olup olmamasının sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.777$).

- Sağkalım grafiği;



Grafik 4. 36: Alıcı ile Verici Cinsiyet Karşılaştırması İçin Cox Regresyon Sağkalım Grafiği

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Malatya Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Karaciğer Nakil Enstitüsünde karaciğer nakli yapılan 894 hastanın nakilden sonra sağkalım süreleri üç farklı sağkalım yöntemi ile yapılan analizlerle karşılaştırılmıştır.

Araştırmaya alınan 894 hastanın %41,2'si (368) hasta ölürken %58,8 'i (526) ise hayattadır. Araştırmaya alınan hastalardan %34,9'u (312) verici ile akraba değilken, %64,9'u (580) verici ile akrabadır. Vericilerin %2'si (2) hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan nakillerde donörlerin %76,6'sı (686) canlı ve %23,3'ü (208) kadavradır.

Alıcıların %67,7'si (604) erkek ve %32,4'ü (290) bayandır. Vericilerin %57,8'i (571) erkek, %41,8'i (374) bayan ve vericilerin %3'ünün (3) hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmada “donör tipi”, “donörle akrabalık ilişkisinin olup olmaması”, “alıcının yaşı”, “alıcının kan gruplaması (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-))”, “alıcının hangi grupta olduğu (A, B, 0, AB)”, “vericinin kan gruplaması (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-))”, “vericinin hangi grupta olduğu (A, B, 0, AB)”, “alıcı ve verici arasındaki cinsiyet karşılaştırması”, “alıcının ve vericinin kan gruplarının karşılaştırması (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-))”, “alıcı ve vericinin hangi grupta olduğunun karşılaştırması (A, B, 0, AB)”, “alıcının cinsiyeti” ve “vericinin cinsiyeti” değişkenleri ele alınmıştır.

Belirlenen değişkenlere sırasıyla Yaşam Tablosu Analizi, Kaplan – Meier Analizi ve Cox Regresyon Analizi uygulanmıştır.

Yaşam Tablosunda sansürlü veri göz önüne alınmazken Kaplan – Meier’de yapılan hesaplamalarda alınmaktadır. Cox Regresyon Analizinde değişkenlerin zaman içindeki değişim süreci dikkate alınırken Yaşam Tablosu ve Kaplan – Meier Analizlerinde dikkate alınmamaktadır. Cox Regresyonda oluşturulan sağkalım modelinin matematiksel olarak anlamlılığı test edilmektedir. Yaşam Tablosu Analizinde belirlenen zaman aralıklara ayrılıp incelenirken, Kaplan – Meier Analizinde her ölüm anında ortaya çıkan zamana göre inceleme yapılmaktadır. Bütün bu nedenler göz önüne alındığında her üç analizde de farklı sonuçlar bulunması kaçınılmaz olmuştur.

Donör tipi için; Yaşam Tablosu Wilcoxon ve Kaplan – Meier Breslow (Generalized Wilcoxon) Testlerine göre canlı ve kadavradan yapılan nakillerde sağkalım süresi yönünden anlamlı farklılık bulunmasına rağmen Cox Regresyonda ise farklılık olmadığı bulunmuştur.

Donörle akrabalık ilişkisi için; Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre nakil yapılan hastanın donörle akrabalık ilişkisinin olup olmaması sağkalım süresi yönünden farklı bulunmamıştır.

Alicının yaşı için 0–19, 20–39, 40–59 ve 60–79 yaş arası olarak dört farklı grup oluşturulmuştur. Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine göre sağkalım süresi yönünden dört grup içinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Ancak cox regresyon analizine göre dört yaş grubu içinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Alicının kan grubu A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-) olarak sekiz gruba ayrılmıştır. Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi yönünden sekiz grup içinde anlamlı farklılık bulunmuştur.

Alicının kan grubu A, B, 0 ve AB olarak dört gruba ayrılmıştır. Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi yönünden dört grup içinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Vericinin kan grubu A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-) olarak sekiz gruba ayrılmıştır. Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine göre sağkalım süresi yönünden ve sağkalım süresi yönünden sekiz grup içinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Ancak Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox) testi ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi açısından sekiz grup içinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Vericinin kan grubu A, B, 0 ve AB olarak dört gruba ayrılmıştır. Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi yönünden dört grup içinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Alicı ile vericinin cinsiyetleri karşılaştırıldığında sağkalım süresi yönünden Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre iki grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Alicı ile vericinin kan grupları A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-) olarak sekiz gruba ayrılmış, bu gruplar karşılaştırılmış ve aynı ve

farklı olarak iki grup için analiz yapılmıştır. Kan gruplarının ayrıntılandırılmış hali için yapılan karşılaştırmada sağkalım süresi yönünden Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine göre sağkalım süresi yönünden ve sağkalım süresi yönünden iki grup içinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Ancak Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox) testi ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi açısından iki grup içinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Alicı ile vericin kan grupları A, B, 0 ve AB olarak dört gruba ayrılmış, bu gruplar karşılaştırılmış ve aynı ve farklı olarak iki grup için analiz yapılmıştır. Kan gruplarının bu dört grubu için yapılan karşılaştırmada sağkalım süresi yönünden Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre iki grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Alicının cinsiyeti için yapılan karşılaştırmada Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi yönünden alıcının cinsiyetinin kadın ya da erkek olması durumunda sağkalım süresi için anlamlı farklılık bulunmuştur.

Vericinin cinsiyeti için yapılan karşılaştırmada Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Logrank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware testlerine ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım süresi yönünden vericinin cinsiyetinin kadın ya da erkek olması durumunda sağkalım süresi için anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yapılan analizlerin sonuçları incelendiğinde; değişkenlerin bir kısmında iki analiz için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunurken, bir kısmında ise üç test için anlamlı ya da anlamlı olmayan sonuçlar bulunmuştur. Örneğin; alıcının kan grubu (A Rh (+), A Rh (-), B Rh (+), B Rh (-), 0 Rh (+), 0 Rh (-), AB Rh (+), AB Rh (-)) her üç test için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur. Bununla birlikte alıcının yaşı için Yaşam Tablosu Analizi ve Kaplan – Meier Analizi sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş fakat Cox Regresyon Analizi sonucu anlamlı bulunmamıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Alakuş, K., 2000, Parametrik Dağılımların Uyum Varsayımının Geçerliliği İçin Skor Testi, KHO Bilim Dergisi, 10, 1-9.
2. Altman, D. G., 1991, Practical Statistics For Medical Research, Chapman and Hall, Cornwall.
3. Altman, D. G., Stavola, B. L., 1994, Practical Problems in Fitting A Proportional Hazard Models to Data with Updated Measurements of the Covariates, Statistics in Medicine, Vol. 13, 301-341.
4. Altun, İ., 2009, Süt Sığırlarında Verimli Yaşam Uzunluğuna Ait Kalıtım Derecesinin Survival Analizi ile Tahminlenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
5. Ata, N. And Sözer, M. T., 2007, Cox Regresyon Models with Nonproportional Hazards Applied to Lung Cancer Survival Data, Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics, vol. 36(2), 157-167.
6. Bal, C., 1997, Tedavi Sonrası İzlem Verilerinin Cox Regresyon Aracılığı ile İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
7. Başar, E., 1993, yaşam Tabloları Analizinde Kullanılan Bazı İstatistiksel Tekniklerin Böbrek Nakli Verilerine Uygulanması, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
8. Breslow, N. E., 1974, Covariance Analysis of Censored Survival Data, Biometrics, 30, 43-99.
9. Brown, M., Engelman, L., Hill, M. A., Jennrich, R. I., 1988, BMDP Statistical Software Manual; The Regents of the University of California.
10. Christensen, E., 1987, Multivariate Survival Analysis Using Cox's Regression Model, Hepatology, Vol. 7, 1346-1358.
11. Collet, D., 1994, Modelling Survival Data in Medical Research, London: Chapman and Hall, 347 p.
12. Cox, D. R., 1972, Regression Models and Life Tables, Journal of Royal Statistical Society, Series 8, 34, 187-220.
13. Cox, D. R., 1975, Partial Likelihood, Biometrika, 62, 269-276.
14. Cox, D. R., 1979, A Note on the Graphical Analysis of Survival Data, Chapman and Hall, London.
15. Cox, D. R., 1984, Present Position and potantial Developments: Some Personel Views: Design of Experiments and Regression, *Journal of The Royal Statistical Society. Series A (General)*, Volume 147, no.2, The 150th Anniversay of The Royal Statistical Society, 306-315.

16. Cox, D. R. and Oakes, D., 1984, Analysis of Survival Data: Chapman and Hall, London, 201 p.
17. Cutler, S. J., Ederer, F., 1958, Maximum Utilization of the Life Table Method in Analyzing Survival, *Bioistatistics* 8, 699-711.
18. Çelik, M. Y., 2011, Biyoistatistik Bilimsel Araştırma SPSS, Ankara.
19. Engelhardt, M. and Bain, L. J., 1978, Construction of Optimal Inference Procedures For The Parametres of The Gamma Distribution, *Technometrics*, 16, 49-56.
20. Ersoy, E., 2005, Sağlık Analizinde Parametre Tahmin Problemlerine Katkılar, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
21. Farewell, V. T. And Prentice, P.L., 1977, A Study of Distributional Shape in Life Testing, *Technometrics*, 19, 69-75.
22. Fleming, T. R., Harrington, D. P., 1991, Counting Processes and Survival Analysis, John Wiley and Sons, Inc., England.
23. Fleming, TR., and Lin, DY., 2000, Survival Analysis in Clinical Trials: Past Developments And Future Directions, *Biometrics* 2000; 56(4): 971-983.
24. Gentlemen, R. and Crowley, J., 1991, Graphical Methods For Censored Data, *Journal of The American Statistical Association*, 86, 678-683.
25. Harrel, F., 2001, Regression Modelling Strategies, New York, Springer, 568p.
26. Hollander, M., and Porschan, F., 1979, Testing to determine The Underlying Distribution Using Randomly Censored Data, *Biometrics*, 35: 393-401.
27. Hyde, J., 1977, Testing Survival Under Right Censoring and Left Truncation, *Biometrika*, 64: 225-230.
28. Johnson, R. E. and Johnson, N., 1980, Survival Models and Data Analysis, John Wiley and Sons, New York, 457 p.
29. Kalbfleisch, J. D. and Prentice, R.L., 1973, Marginal Likelihoods Based on Cox's Regression and life model, *Biometrika*, 60, 267-279.
30. Kalbfleisch, J. D. and Prentice, R.L., 1980, The Statistical Analysis of Failure Time Data: John Wiley and Sons, New York, 321 p.
31. Kanık, A., ve Kul, S., 2012, Sağdan Sansürlü Gözlemlerin Yerleşiminin Hazard Oranı Tahminine Etkisi, *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi*, 4(1), 20-26.
32. Karasoy, D., 2008, Cox Regresyon Modeli ve Akciğer Kanseri Verileri ile Bir Uygulama, *İstatistikçiler Dergisi*, 16-22
33. Kaplan, E. L., and Meier, P., 1958, Nonparametric Estimation From Incomplete Observations, *Journal of The American Statistical Association*, 53, 457-481.

34. Kleinbaum, DG. and Klein M., 2005, Survival Analysis, A Self Learning Text, New York, Springer.
35. Lancaster, T., 1978, Econometric Methods For Duration of Unemployment, Hull Economic Research Paper, University of Hull, England .
36. Lawless, J. F., 1976, Confidence Interval Estimation in The Inverse Power Law Model, Applied Statistics, 25, 128-138.
37. Lawless, J. F., 1978, Confidence Interval Estimation for The Weibull and Extreme Value Distributions, Technometrics, 20, 355-364.
38. Lawless, J. F., 1982, Statistical Models and Methods For Lifetime Data, Wiley, New York, 578 p.
39. Lawless, J. F., 1983, Statistical Methods in Reliability, Technometrics, 25, 305-316.
40. Lee, E. T., 1992, Statistical Methods for Survival Data Analysis, USA: John Willey, 534p.
41. Lee, E. T. and Wang, J., 2003, Statistical Methods for Survival Data Analysis, John Wiley, 534 p.
42. Mac Donalds, E. J., 1963, The Epidemiology of Melanoma, Annals of The New York Academy of Sciences, 100, 4-15.
43. Matthews, D. E., Farewell, V.T., 1988, Using and Understanding Medical Statistics, Switzerland.
44. Menken, J. Trussel, I., Stempel, D. and Babakol, O., 1981, Proportional Hazards Life Table Models: An Illustrative Analysis of Socio- Demographic Influences on Marriage Dissolution in The United States, Demography, 18, 181-220.
45. Miller, R.G., 1981, Survival Analysis: John Wiley, New York, 238 p.
46. Nelson, W. 1972, Theory and Applications of Hazard Plotting For Censored Failure Data: Technometrics, 14, 945-965.
47. Nelson, W. 1982, Applied Life Data Analysis, Wiley, New York, 584 p.
48. Nelson, W. B. and Hahn, G. J., 1972, Linear Estimation of A Regression Relationship From Censored Data, Part –I Simple Methods and Their Applications, Technometrics, 14, 274-269.
49. Nelson, W. B. and Scheme, J., 1979, Inference For (Log) Normal Life Distribution From Small Singly Censored Samples and blue's, Technometrics, 21, 43-54.
50. Özdamar, K., 1999, SPSS ile Biyoistatistik, Eskişehir, Kaan Kitabevi, 454 s.
51. Özdemir (Aktaş), A., 1994, Hayatta Kalabilme Analizi Yöntemleri, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
52. Özdemir O., Sağlık Analizi Yöntemleri – 1 , İyi Klinik Uygulamalar Dergisi, 9, 21-33.

53. Özdemir O., Sağlık Analizi Yöntemleri – 2 , İyi Klinik Uygulamalar Dergisi, 9, 21-33.
54. Parmar, M., Machin, D., 1995, Survival Analysis, John Wiley and Sons Ltd.
55. Peterson, A. V., 1977, Expressing The Kaplan – Meier Estimator A Function of Empirical Subsurvival Functions, Journal of The American Statistical Association, 72, 854-858.
56. Prentice, R. L., 1973, Exponential Survivals With Censoring and Explanatory Variables, Biometrika, 61, 539-544.
57. Prentice, R. L. and Kalbfleisch, J. D., 1979, Hazard Rate Models With Covariates, Biometrics, 35, 25-39.
58. Pyke, D. A., Thompson, J. N., 1986, Statistical Analysis of Survival and Removal Rate Experiments, Ecology 67(1), 240-245.
59. Saunders, B. D., Trap, R.G., 1990, Basic and Clinical Biostatistics, USA.
60. Saygı, H., 2007, Su Ürünleri Araştırmalarında Yaşam Modelleri ve Kullanılan İstatistiksel Yöntemler, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
61. Sertkaya, D., Ata, N., Sözer, N. T., 2005, Yaşam Çözümlemesinde Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenli Cox Regresyon Modeli, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 58, 153-158.
62. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V., 2000, Biyoistatistik, Hatipoğlu Yayınları, Ankara, 269 s.
63. Şenocak M., 1992, Özel Biyoistatistik Epidemiyolojide Sayısal Çözümleme, İstanbul, Çağlayan Kitabevi, 221s.
64. Tekin, A. Ö., 2001, Survival Models and An Applications, Yüksek Lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
65. Tuncay, A., 2005, Sağlık Analizinde Parametre Tahmini Test İstatistikleri ve Bir Uygulama, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
66. Zacks, S., 1992, Introduction to Reliability Analysis, Probability Analysis and Statistical Methods.

ÖZGEÇMİŞ

2010 yılında Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik bölümünden mezun oldum. 2011 yılında İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladım.