

T.C.
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

HASTALIKLARIN ÇOKLU RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
YARIŞAN RİSKLER YÖNTEMİNİN
KULLANILMASI

DOKTORA TEZİ

T 107714

CANAN DEMİRÜSTÜ

107714

Tez Yöneticisi

PROF. DR. KAZIM ÖZDAMAR

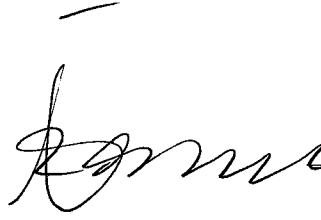
EYLÜL 2001

KABUL VE ONAY SAYFASI

Canan DEMİRÜSTÜ'nün Doktora Tezi olarak hazırladığı "Hastalıkların Çoklu Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesinde Yarışan Riskler Yönteminin Kullanılması" başlıklı bu çalışma, jürimiz Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

05/10/2001

ÜYE: Prof. Dr. İsmet KAN



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÜYE: Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR (Danışman)



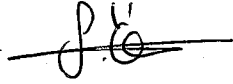
ÜYE: Doç. Dr. Selma METİNTAŞ



ÜYE: Doç. Dr. Alaattin ÜNSAL

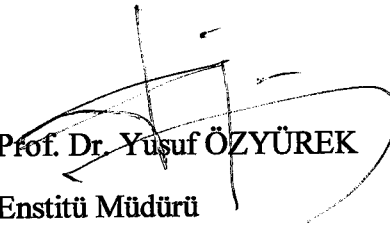


ÜYE: Yrd. Doç. Dr. K. Setenay ÖNER



Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 12.10.2001 gün ve 521/1407 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yusuf ÖZYÜREK
Enstitü Müdürü



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	V
ÇİZELGE DİZİNİ.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Terim ve Tanımlar.....	7
2.2. Yaşam Analizi.....	9
3. YARIŞAN RİSKLER ANALİZİ (Competing Risks Analysis).....	10
3.1. Cox Regresyon Analizi.....	11
3.1.1. Çoklu Cox Modelinde β Katsayılarının Hesaplanması.....	15
3.1.2. β Katsayılarının Önemliliğinin Test Edilmesi....	16
3.1.3. Çoklu Cox Modelinde Kullanılan Oranlar.....	19
3.1.4. Modelin Önemliliğinin Test Edilmesi	19

İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
4. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	21
4.1. Gereçler.....	21
4.2. Yöntem.....	21
4.3. Parametrik Yaklaşım.....	22
4.4. Parametrik Olmayan Yaklaşım.....	26
5. BULGULAR.....	29
5.1. Parametrik Yaklaşımına Göre Risklerin Bulunması....	29
5.2. Parametrik Olmayan Yaklaşımına Göre Risklerin Bulunması.....	44
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	80
EK 1. AKUT LÖSEMİ HASTALARI VERİLERİ.....	81
EK 2. KRONİK LÖSEMİ HASTALARI VERİLERİ.....	84

ÖZET

Sağlık alanındaki çalışmalarda yaşam süresi, sağlık düzeyini gösteren önemli ölçütlerden biridir. Hastalık ve ölüm verileri kullanılarak insan sağlığını etkileyen etmenlerin yaşam süresi üzerine etkileri yaşam analizi yöntemi ile incelenmektedir.

Yaşam analizi, tedaviye alınan bir grup hastanın tedavi sonrasında ne kadar yaşayabileceğini, hastalığın tekrarlama süresini, prognostik faktörlerin yaşam sürelerine etkilerini, hastalıklardan ölüm risklerini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir.

Sağlık alanındaki izlem çalışmalarında hastalık ve ölüme ilişkin veriler kullanılmaktadır. Bu veriler izlem verisi olması nedeniyle bilinen istatistiksel yöntemler uygulanamamaktadır. Bir hastalığa ilişkin verilerde tedavi türünün ve yaşam süresine etki eden faktörlerin etkileri yaşam analizi yöntemleri ile bulunabilir.

Ölüm ile sonuçlanan hastalıklarda ölüme birden fazla faktör etki edebilir. Bu faktörlerden bir tanesi öne çıkarak ölüme neden olur ise buna yarışan riskler adı verilir. Bir hastalıkta ölümün ortaya çıkması için birden fazla ölüm nedeni varsa, bu nedenlerden hangisi ya da hangilerinin diğerlerine göre öne çıktığına ilişkin risk olasılıklarının hesaplanmasında yarışan riskler yaklaşımından yararlanılır.

Yarışan riskler analizinde parametrik yaklaşımda prognostik faktörlerin ölüm nedenleri üzerinde etkisini belirlemek amacıyla Cox regresyon yöntemi kullanılmıştır. Parametrik olmayan yaklaşıma göre risklerin belirlenmesi için ise ölüm sayısı ve risk altındaki nüfus kullanılmıştır.

Çalışmaya 65 lösemi hastası alınmıştır. Osmangazi Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine 21.09.1978 ve 22.06.1999 tarihleri arasında başvuran toplam 65 lösemi hastanın, hastalık tanımlamasına göre 42'si akut lösemi ve 23'ü kronik lösemi hastası olarak

ayrılmıştır. Çalışmada, akut lösemi ve kronik lösemi hastalarında ölüm nedenleri sepsis ve diğer nedenler (sepsis dışı olan ölüm nedenleri) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çözümler SPSS for WINDOWS 10.0 paket programı aracılığı ile yapılmıştır.

Parametrik yaklaşıma göre yapılan çözümlerde ortak değişken olarak ölüm yaşı, tedavi yaşı ve cinsiyet alınmış, akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerde ortak değişkenler önemli olmadığı görülmüş ve modele alınmamıştır. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerde ortak değişkenlerden ölüm yaşı ve tedavi yaşı önemli çıkararak modele alınmıştır. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerde ortak değişkenler önemli olmadığı görülmüş ve modele alınmamıştır.

Akut lösemi hastalarında bulunan ölüm risklerinden sepsisten ölümlerin kazanan risk olduğu, kronik lösemi hastalarında ise diğer nedenlerden ölümlerin kazanan risk olduğu bulunmuştur.

Parametrik olmayan yaklaşım ile bulunan ölüm riskleri incelendiğinde akut ve kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerin kazanan risk olduğu belirlenmiştir.

Klinik çalışmalarda izlem verilerinde ölüm nedenleri birden fazla ise yaşam tablosu yöntemlerinden yarışan riskler analizinin kullanılmasının uygun olacağı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yarışan riskler analizi, Cox regresyon analizi, kısmi benzerlik, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans.

SUMMARY

Survival time, which is one of the important criterions in the area of health working, indicates health level. The effects of the factors, which influence human health, on survival time is analyzed by survival analysis method using disease and death data.

Survival analysis was developed to determine how much a group of patient under treatment will remain alive, the recurrence time of disease, the effects of prognostic factors on survival time and determination of death risk from disease.

In the follow up studies used in health area, the data about disease and death are used. Because these data are follow up data, common statistical methods can not be applied. In the data corresponding to any disease, the effects of treatment type and the factors on survival time are found by survival analysis methods.

In death-end diseases, many factors can be cause of death. If one of the factors is preceding the cause of death, then this is called competing risks. In a disease data, if there are more than one cause of death, competing risks approach is used to calculate risk probabilities for determining which cause or causes are preceding.

In competing risks analysis, according to parametric approach, Cox regression method was used to determine the effects of prognostic factors on the causes of death. In nonparametric approach, the population under risk and number of death were used to determine risks.

65 leukemia patients were included in this study. Between 21.09.1978 and 22.06.1999, 65 leukemia patients applied to Osmangazi University Training Practice and Research Hospital Hematology Clinic. According to diagnosis of diseases, these patients were separated as 42 of them were acute and 23 of them were chronic. The causes of death of acute leukemia and chronic leukemia

patients are divided into two groups as sepsis and other causes (nonsepsis). Analyses were made by using SPSS 10.0 for WINDOWS that is a computer package program.

In the analyses made by according to parametric approach, death age, treatment age, sexuality were considered as covariates and in the nonalive group from sepsis in acute and chronic leukemia patients, these covariates were seen not significant and not included in the model. In acute leukemia patients, in the nonalive group from other causes death age and treatment age were seen as significant and included in the model. In chronic leukemia patients, in the nonalive group from other causes, covariates were found as not significant and not included in the model.

In acute leukemia patients, among the found death risks, sepsis was designated as a winner risk, whereas in the chronic leukemia patients other causes were designated as a winner risk.

When the death risks found by nonparametric approach were analyzed, other causes were designated as a winner risk in acute and chronic leukemia patients.

In clinical follow up studies, if the causes of death are more than one, then among the life table methods usage of competing risks analysis was found as a appropriate method.

Key Words: Competing risks analysis, Cox regression analysis, partial likelihood, crude cumulative incidence, cause-specific cumulative incidence

ÇİZELGE DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1. Akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine göre yaşam süresi (hafta).....	30
Çizelge 2. Akut ve kronik lösemi hastalarının cinsiyet ve ölüm nedenlerine göre dağılımı.....	31
Çizelge 3. Akut lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı (yaş/yıl), tedavi yaşı (yaş/yıl) ve yaşam süresi (hafta).....	31
Çizelge 4. Kronik lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı(yaş/yıl) tedavi yaşı (yaş/yıl) ve yaşam süresi (hafta).....	32
Çizelge 5. Akut lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı (yaş/yıl), tedavi yaşı (yaş/yıl) ve yaşam süresi (hafta).....	33
Çizelge 6. Kronik lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı (yaş/yıl), tedavi yaşı (yaş/yıl) ve yaşam süresi (hafta).....	33
Çizelge 7. Akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine ve ortak değişkenlerine göre skor istatistiği değerleri.....	34
Çizelge 8. Akut lösemi hastalarının sepsisten ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri.....	36

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 9. Akut lösemi hastalarının diğer nedenlerden ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri.....	37
Çizelge 10. Kronik lösemi hastalarının sepsisten ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri.....	38
Çizelge 11. Kronik lösemi hastalarının diğer nedenlerden ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri.....	39
Çizelge 12. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı.....	44
Çizelge 13. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı.....	45

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 14. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı.....	46
Çizelge 15. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı.....	47
Çizelge 16. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı.....	48
Çizelge 17. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı	49
Çizelge 18. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı.....	50

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 19. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı.....	51
Çizelge 20. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri.....	52
Çizelge 21. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri.....	52
Çizelge 22. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri.....	53
Çizelge 23. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri.....	53
Çizelge 24. Seçilmiş haftalar için baseline yığılımlı hazard değerleri (%).....	59
Çizelge 25. Seçilmiş haftalar için yaşam olasılıkları (%).....	59
Çizelge 26. Seçilmiş haftalar için baseline yığılımlı hazard değerleri (%).....	63
Çizelge 27. Seçilmiş haftalar için yaşam olasılıkları (%).....	63
Çizelge 28. Seçilmiş haftalarda akut ve kronik lösemi hastalarında nedene özel yığılımlı insidanslar.....	65

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu.....	40
Şekil 2. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu.....	40
Şekil 3. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu.....	41
Şekil 4. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu.....	41
Şekil 5. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yaşam olasılığı.....	42
Şekil 6. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yaşam olasılığı.....	42
Şekil 7. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yaşam olasılığı.....	43
Şekil 8. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yaşam olasılığı.....	43
Şekil 9. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı.....	54
Şekil 10. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı.....	55

ŞEKİL DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Şekil 11. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı.....	55
Şekil 12. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı.....	56
Şekil 13. Akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları.....	66
Şekil 14. Akut ve kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları.....	67
Şekil 15. Akut lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları.....	68
Şekil 16. Kronik lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları.....	69

1. GİRİŞ

Bir bölgede görülen hastalıklar, görülme sıklıkları, yer, zaman ve kişisel özelliklere göre dağılımları hakkındaki veriler; sağlık hizmetlerinin örgütlenme, yürütüm, yeniden düzenlenme aşamalarının planlanmasında, alınan önlemlerin etkinliğinin ölçülmesinde ve hizmetin değerlendirilmesinde kullanılır (33).

Sağlık düzeyini gösteren en önemli ölçütlerden biri yaşam süresi (survival time) ve modern tıbbın en önemli amaçlarından biri de bu süreyi uzatmaktır. Bu amaçla bireylerin sağlıklarının korunması, hastaların sağlıklı bir yaşama kavuşması ve uzun süre yaşamalarını sağlayıcı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmaları her geçen gün artmaktadır (48, 59).

Hastalık verileri incelendiğinde her hastalığın farklı semptomları olduğu ve bu semptomların kişilerde farklı şiddet ve biçimlerde ortaya çıktığı gözlenir. Hastaların bir bölümü iyileşirken bir bölümü de ölebilir. Bir hastalığa yakalanan kişinin hangi olasılıkla iyileşeceği, hangi olasılıkla öleceği ya da hangi olasılıkla ne zaman öleceği istatistiksel yöntemler kullanılarak tahmin edilebilir (2, 33, 59).

Ölüm verilerinin analizinde temel olan, hastalıklarda yaşam süresini etkileyen ve ölüme neden olan faktörlerin doğru ve analitik biçimde analiz edilmesi gerekliliğidir. Ölüm istatistiklerinin ve yaşam tablolarının analizinde olasılık teorisi kullanıldığında nedensel faktörlerin ortaya çıkarılması çok daha kolay olmaktadır (14, 27).

Hastalık ve ölüm verileri kullanılarak insan sağlığını etkileyen etmenlerin yaşam süresi üzerine etkileri Yaşam Analizi (Survival Analysis) yöntemiyle incelenmektedir (48, 59).

Yaşam Analizi;

- Tedaviye alınan bir grup hastanın tedavi sonrasında ne kadar yaşayabileceğini belirlemek,
- Belirli bir hastalığa maruz kalan ve tedavi edilen bir bireyin hastalığının ne kadar süre sonra nüksedebileceğini tahmin etmek,
- Hastalıkların, tedavi tiplerinin, prognostik ve diğer faktörlerin yaşam sürelerine etkilerini belirlemek,
- Hastalıkların ölüm riskleri ve bu riskler üzerinde etkide bulunan prognostik faktörlerin etkilerini saptamak,
- T zaman süresinde n sayıda izlenen hasta birimden elde edilen yaşam sürelerinin dağılımını açıklayarak, yaşam süresini etkileyen ve etkilemesi olası değişkenleri içeren modeller kurmak ve bu modellere göre parametre tahminleri yapmak

amacıyla geliştirilmiştir (17, 34, 48-49).

Yaşam analizinin temel değişkeni yaşam süresidir. Yaşam süresi, belirli bir tedavi verilen hasta grubunda tedavinin başlangıcından araştırmanın sonuçlanmasına kadar geçen süredir. Hastalık olgularında hastaların herhangi bir medikal ya da cerrahi girişimden (ilaç ile tedavi, ameliyat, ilaç+ameliyat vb.) sonraki yaşamlarının izlem zamanlarını; izlem süresi, yaşama süresi, lezyonsuz geçen süre, remisyon zamanı gibi isimlerle belirtilir. Bu süreler, izleme zamanına ilişkin gün, ay, yıl gibi süreleri içerir (34, 48).

Yaşam fonksiyonu ya da yaşam eğrisi, yaşam sürelerinin olasılık dağılımıdır. Fonksiyon, yaşamsal verilerin genel eğilimini matematiksel bir modelle ifade etmektedir. Yaşam analizi yöntemleri aracılığıyla izlem sürelerini ve diğer faktör değişkenleri içeren veri setlerinde yaşam olasılıkları, ölüm olasılıkları, ortalama yaşam süresi, ortanca yaşam süresi vb. ile ilgili tahminler yapılır. Yaşam süresi içerisinde incelenen grupta hastalığın yaşam süresine etkisi,

hastalığın tekrar ne zaman oluşacağını, tedavi tiplerinin ve diğer faktörlerin yaşam süresine etkilerini incelemek amaçlanır (24, 48).

Yaşam analizinde hastalık ve ölüm verilerinin yapısına ve araştırmanın amacına göre farklı teknikler geliştirilmiştir. Yaşam fonksiyonun tahmini için Kaplan-Meier Metodu, iki yaşam dağılımını karşılaştırmak için Log Rank Testi, yaşam sürelerinde ortak değişkenlerin etkilerini ölçmek için Cox Proportional Hazard Modeli geliştirilmiştir. Yaşam analizi istatistiklerinin küçük ve büyük örnekler için uygulama çalışmalarında Aalen (1978) tarafından martingale teorisi geliştirilmiştir (1). Yaşam analizinin değişik alanlarda uygulamalarıyla ilgili değişik ve geliştirilmiş örnek çalışmalar bulunmaktadır (3, 5-6, 21-22). Ayrıca Hızlandırılmış Ölüm Zamanı Modeli (Accelerated Failure Time Model), Çoklu Ölüm Zamanı Veri Analizi (Multivariate Failure Time Data Analysis), Aralık Sınırlandırılmalı Veri Analizi (Interval-Censored Data Analysis), Bağımlı Sınırlandırma (Dependent Censoring), Dinamik İşlem Rejimleri (Dynamic Treatment Regimes) ve Nedensel Çıkarsama (Causal Inference), Ölüm Zamanlarının Birleşik Modellemesi (Joint Modelling of Failure Time) ve Uzamsal Veri Analizi (Longitudinal Data Analysis), Bayes Metodları (Bayesian Methods) gibi yöntemler geliştirilmiştir (27).

Yaşamsal verilerin analizi, uygulanan tedavi yöntemlerinin çeşitliliğini, prognostik değişkenlerin değişim yapılarını ve bir çok ortakdeğişkeni de kapsayacak biçimde geniş bir analizler ailesini içermektedir (19).

Herhangi bir hastalığa yakalanan bireyin aldığı tedavi türünün ve izlem (Follow up) zamanına bağlı olarak durumunda değişmelere neden olan faktörlerin yaşam süresi üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla da yaşam analizi yöntemlerinden yararlanır (15).

Belirli bir hastalığa veya ölüm nedenine ilişkin bir bireyin tedavi veya tedavi sonrası yaşam süresi izlendiğinde, tedavisi için geçen süre veya ölümüne kadar geçen süre, saat, gün, ay ya da yıl olarak belirlenir. Bu verilere göre yaşam ve ölüm fonksiyonlarının olasılık ve yığılımlı olasılık dağılımları belirlenir. Bu dağılımlar aracılığıyla izleme sürelerine bağlı olarak bir bireyin tıbbi tedavi ya da

girişime maruz kaldıktan sonraki yaşamının belirli bir zamanında taşıdığı ölüm riski/remisyon riski belirlenmeye çalışılır. Hastalık ya da ölümler üzerinde etkide bulunan değişkenlerin etki düzeyleri ortaya konulabilir. Ayrıca etkenin varlığının ve düzeyinin yaşam süresine etkisi araştırılabilir (34, 48, 52).

Klinik denemelerde, tedavinin etkisini ve uzun süreler ele alındığında risk faktörlerinin etkisini, zamanın etkisini ve hastalığın ilerleyişinin etkisini belirlemek amaçlanmaktadır. İzlem çalışmalarında hastaların bir kısmı incelenen hastalık türünden ölümlerden bir kısmı da farklı bir nedenden ölebilir. Bu durumda ölüm nedenleri arasında bir yarış söz konusudur. Hangi ölüm nedeninin ölümün ortaya çıkmasında diğer faktörlere göre daha etkili olduğu ya da öne çıktığı, ortak değişkenlerden hangisinin yaşam süresini kısalttığı ya da uygulanan tedavi türleri arasında hangisinin tedavinin başarısına daha çok katkıda bulunduğu (etkili olduğu) yarışan riskler analizi ile bulunabilir.

Bir hastalıkta ölümün ortaya çıkması için birden fazla ölüm nedeni varsa, bu nedenlerden hangisi ya da hangilerinin diğerlerine göre öne çıktığına ilişkin risk olasılıklarının hesaplanmasında Yarışan Riskler (competing risks) yaklaşımından yararlanılır. Ölümlere birden fazla faktör etki eder ve bu faktörlerden bir tanesi öne çıkarak ölüme neden olur ise buna Yarışan Riskler adı verilir (34, 52).

Yarışan riskler, bir birimin ya da bir sistemin iki ya da ikiden fazla hastalığa maruz kalması durumunda ortaya çıkan bir terimdir. (31, 51).

Yarışan riskler analizi ölüm nedeni olarak birden fazla nedenin bulunması durumunda tek bir ölüm sebebi seçilip, diğer nedenlerin göz önüne alınmamasıyla bir nedene özel ölüm risklerinin tahminini içerir. İncelenen hastalıkta prognostik değişkenlerin bulunduğu durumlarda prognostik değişkenlerin modele katıldığı ve katılmadığı durumlarda parametre tahminleri ve farkları bulmak amacıyla yarışan riskler analizi uygulanmaktadır. Ölüme birden fazla nedenin yol açtığı durumlarda sadece özel bir nedene ilişkin ölüm hızlarının hesaplanmasında da yarışan risklerden yararlanılır. Hastalığa yakalanan bir kişinin ölümüne neden olacak farklı ölüm nedenlerinin riskleri ayrı ayrı ortaya

konabilir. Bu amaçla birden fazla ölüm nedeni olduğu durumlarda bu yarışan faktörlerden sadece birisi seçilerek ölüm hızların hesaplanmasında yarışan riskler analizinden yararlanılır (13, 34, 51).

Bu çalışma;

- Yaşamsal verilerin analizlerinde yaşam fonksiyonlarının tanımlanması,
- Cox regresyon modelinde prognostik faktörlerin etkisinin açıklanması,
- Yarışan riskler yaklaşımında risk fonksiyonlarının tanımlanması, parametrelerinin tahmin edilmesi ve özel nedenlere bağlı ölüm hızlarının hesaplanması,
- 21.09.1978 ve 22.06.1999 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Araştırma, Uygulama ve Eğitim Hastanesi (Tıp Fakültesi Hastanesi) Hematoloji kliniğinde saptanan akut ve kronik lösemilerde ölüme neden olan yarışan risklerin tahmin edilmesi,

amaçlarını gerçekleştirmek üzere yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Yaşam analizi 20. yüzyılda ortaya çıkmış ve yüzyılın ikinci yarısında büyük bir gelişme göstermiştir. Klinik alandaki en önemli gelişmeler, Kaplan-Meier'in 1958'de yaşam fonksiyonlarının tahmini için geliştirdiği yöntem, Mantel'in 1966'da geliştirdiği iki yaşam dağılımını karşılaştırmaya olanak sağlayan Log-Rank Testi, Cox'un 1972 yılında geliştirdiği yaşam süresini etkileyen ortak değişkenlerin etkisini gözönüne alan oransal riskler modelidir (27).

Klinik denemelerde bir birimin ölümüne kadar geçen süre verilerinin ya da tamamlanmamış verilerin analizinde yaşam analizi kullanılır. Uygulanan bir tedavinin başarılı olup olmadığı ya da tedavi risklerinin ortaya konması amacıyla klinik denemelerde bir sonuç – ölüm ya da iyileşme – elde edildikten sonra tedavi başlangıcından tedavi sonuna kadar geçen süreler incelenir. Yaşam Analizi, tedavi grubuna ilişkin sürelerin analizi ile incelenen hastalığa maruz kalan bir bireyin hastalığın tanısından sonra, uygulanan bir girişimden (tıbbi tedavi, operasyon, kemoterapi vb.) sonra daha ne kadar yaşayabileceğini ya da hastalığın ne kadar sürede nüksedebileceğini tahmin etmek, tedavi tiplerinin ve diğer faktörlerin yaşam süresine etkilerini incelemek amacıyla geliştirilmiştir (24, 34, 48).

Yarışan riskler analizi ilk olarak 1961 yılında Chiang tarafından öne sürülmüştür. 1969 yılında Kimball makalesinde yarışan riskler teorisinde ölümün kısmi kaba (partial crude failure) olasılığını tartışmıştır (36). Hastalıklara ilişkin insidans fonksiyonlarının tahmini amacıyla Gray (1988), Pepe ve Mori (1993), Fine ve Gray (1999) yeni teknikler geliştirmiştir (26, 32, 51).

Klinik denemelerde tedavinin etkisini belirlemek ve uzun süreler ele alındığında risk faktörlerinin, zamanın ve hastalığın prognozunun etkisi araştırılır. İzlem çalışmalarında incelenen hastalıktan ölüm nedeninin yanı sıra diğer nedenlerde ölüm üzerinde etkili olabilir. Bu durumda ölüm nedenleri arasında bir yarış söz konusudur. Hangi ölüm nedeninin ölüm üzerinde daha etkili olduğu ya

da öne çıktığı, ortak değişkenlerden hangisinin yaşam süresini kısalttığı ya da uygulanan tedavi türleri arasında hangisinin tedavinin başarısına etkisi olduğu yarışan riskler analizi ile bulunabilir (19, 52).

Yaşam Analizinde bir fonksiyon tanımlanarak dağılım modeli belirlenecek ise ortak değişkenlerinde bulunması kaçınılmazdır. Ortak değişken bir z vektörü aracılığı ile;

$$Z_i' = (Z_{1i}, \dots, Z_{pi}, \dots, Z_{Pi})$$

(i). birim için gözlenen P ortak değişken vektörünü gösterir.

Yarışan Riskler Analizi uygulanırken parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlardan yararlanılır. Bu yaklaşımların seçiminde veri tipi önem taşımaktadır. Parametrik yaklaşım ile ölüm nedenleri yanında yaşam süresi üzerine etkide bulunan ortak değişkenler modelde analize katılır. Parametrik olmayan yaklaşımlarda ise ortak değişken tahminlerde yer almaz, ölüm nedenleri ve ölüm süreleri dikkate alınarak risk fonksiyonu tahminleri yapılır (17, 19, 34, 41).

2.1. Terim ve Tanımlar

Araştırmamızda geçen bazı kavram, gösterimler ve fonksiyonlar arasındaki ilişkiler aşağıda kısaca açıklanmıştır (2, 10, 31-32, 42, 44, 48).

- Yaşam Süresi (İzlem Süresi, Survival Time): Bir bireyin belirli girişime ya da etkene maruz kaldıktan sonra iyileşmesine, hastalığı tekrarlamasına ya da ölümüne kadar geçen süreye yaşam süresi (izlem süresi) adı verilmekte ve t_i ile gösterilmektedir.
- Yaşam Fonksiyonu (Survival Function, Survival Curve): Yaşam sürelerinin olasılık dağılımına, yaşam dağılımı fonksiyonu ya da yaşam eğrisi adı verilmektedir. Fonksiyon, yaşamsal verilerin genel eğilimini matematiksel bir modelle ifade etmektedir. Yaşam fonksiyonu bir olasılıktır ve $Y(x)$ ile gösterilmektedir.

- Yaşam Yoğunluk Fonksiyonu (Survival Density Function): Sağ olan bir kişinin t zamanı için daha ne kadar yaşayabileceğini ortaya koyan olasılıklardır. Bu olasılıklar, belirli t_i zamanları için birlikte hesaplanmakta ve p ile gösterilmektedir.
- Anlık Ölüm Olasılığı (Hazard Function, Hazard Rate, Instantaneous Death Rate): Sağ olan bir kişinin, belirli bir zamanda (anda) ölüm olasılığı, taşıdığı ölüm riskidir ve λ ya da $h(t)$ ile gösterilir. Anlık ölüm olasılığı, birim zamanda bir olayın anlık olmasını ve bir birimin t zamanına kadar hayatta kalma olasılığını verir.
- Ölüm Yoğunluk Fonksiyonu (Failure Density Function): Sağ olan bir kişinin t zamanındaki ölüm riskini ortaya koyan olasılıklardır. Bu olasılıklar, belirli t_i zamanları için birlikte hesaplanmaktadır ve f_i ile gösterilir.
- Yığılımlı Yaşam Fonksiyonu (Yığılımlı Yaşam Olasılığı, Cumulative Survivor Density Function): T zamanı içinde belirli bir t zamanı (anı) için hesaplanmış olan yaşam olasılıklarının yığılımlı fonksiyonudur ve Y_i ile gösterilir.
- Yığılımlı Ölüm Fonksiyonu (Yığılımlı Ölüm Olasılıkları, Cumulative Hazard Function): T zamanı içinde belirli bir t zamanı (anı) için hesaplanmış olan ölüm olasılıklarının yığılımlı fonksiyonudur ve $\Lambda(t)$ ile gösterilir.
- Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı (Cause-Specific Hazard Function): Sağ olan bir kişinin, belirli bir zamanda (anda) belirli bir nedenden ölüm olasılığı, taşıdığı ölüm riskidir ve $h_l(t)$ ile ($l=1, \dots, C$ ölüm nedenlerini gösterir) gösterilir.
- Kaba Yığılımlı İnsidans (Crude Cumulative Incidence): Birden fazla ölüm nedeni olduğunda belirli bir nedenden ölüm için bulunan alt yoğunluk fonksiyonudur. $I(t)$ olarak gösterilir. Belirli bir hastalığa

yakalanan kişinin, zaman ∞ olarak alındığında bu hastalıktan ölüm olasılığını (kesin ölme olasılığı) verir. $\pi = I(\infty)$ olarak da yazılabilir.

■ **Nedene Özel Yığılımlı İnsidans (Cause Specific Cumulative Incidence):** Birden fazla ölüm nedeni olduğunda diğer nedenlerin elemine edilmesiyle bir neden için bulunan yığılımlı insidansdır. $I_i(t)$ olarak gösterilir.

2.2. Yaşam Analizi

Yaşam Analizi, veri yapılarına ve test edilecek hipotezlere bağlı olarak üç başlık altında incelenir.

1. Yaşam Tablosu Yöntemi (Actuarial Life Table Method, Cutler-Ederer Method)
2. Kaplan-Meier Yöntemi (Product Limit Method)
3. Cox Regresyon Yöntemi (Cox Orantısal Riskler Regresyon Yöntemi, Cox Proportional Hazards Regression, Cox Regression)

Klasik regresyon analizlerinde cevap değişkeninin beklenen değeri ortak değişkenlerin bazı dağılım fonksiyonuna sahip olduğunu varsaymaktadır. Epidemiyolojik verilerin ya da yaşamsal verilerin analizinde ise Kalbfleish ve Prentice (1980), monotonik artan, azalan ve monotonik olmayan hazard fonksiyonları için parametrik dağılımlar önermiştir (28, 34). Bu dağılımlar exponansiyel, weibull, log-lojistik, gamma ve log-normal gibi dağılımlardır. Yaşamsal verilerin analizi literatüründe exponansiyel dağılım en sık kullanılan dağılım olduğu için bu çalışmada exponansiyel dağılım kullanılmıştır (4, 19, 38).

Yaşam analizinde dağılım modeli, anlık ölüm olasılığı $\lambda(t)$ bir fonksiyon formu olarak tanımlanmasıyla belirlenebilir. Daha sonra yaşam olasılığı $S(t)$ ve t zamanında koşullu ölüm olasılığı olan $f(t)$ bulunabilir (44). Dağılım modelinin belirlenmesinden sonra model parametreleri tahmin edilir. Eğer varsayılan parametrik form verilere uygun ise bu tahminler çalışılan hasta grubunun yaşam ve risk tahminleri için kullanılır.

3. YARIŞAN RİSKLER ANALİZİ (Competing Risks Analysis)

İzlem çalışmalarında farklı ölüm nedenlerinden ölümler incelenmeye alındığında ölüm nedeni olarak birden fazla neden bulunması durumunda “Yarışan Riskler Problemi” ile karşı karşıya kalınır (52). Yarışan riskler analizi klinik denemelerde, demografide, endüstride bir ürünün dayanıklılığını test etme ile ilgili alanlarda da kullanılmaktadır (43, 53-54).

Yaşam analizlerinde iki ya da ikiden fazla ölüm nedeni olmasına rağmen ölümün sadece bir nedenden olduğu bilinmektedir (42, 52, 58). Çalışmalarda genellikle tek bir ölüm nedenine odaklanılır.

Yarışan riskler çalışmalarında amaçlar;

- Diğer nedenler elemine edildiğinde bir nedenden ölüm zamanlarının dağılımını,
- Diğer ölüm nedenleri için farklı özelliklere sahip iki ve daha fazla grubu bir nedenden ölenlerin özellikleri ile karşılaştırmak,
- Seçilen nedenden ölenler elemine edildiğinde marjinal dağılımlar üzerindeki etkilerini

araştırmaktır.

Yarışan Riskler probleminde birden fazla ölüm nedeni olduğunda her bir neden için ayrı ayrı risklerin bulunma aşamasında hem parametrik hem de parametrik olmayan yöntemlerden yararlanılır. Bu risklerin her bir birim için eşzamanlı olduğunu varsayılmaktadır. Hesaplama aşamasında incelenilen ölüm nedeni diğer nedenlerden elemine edilir. Diğer nedenler çalışmada tamamlanmamış veri olarak alınır. Parametre tahminlerinin standart hataları logaritmik kısmi benzerliğin (Logaritmik Partial Likelihood) ikinci türevi alınarak elde edilir. Önemlilik testleri, parametre tahminleri ve standart hatalarının karşılaştırılmasına dayanır. Her bir ölüm nedeni için aynı işlem tekrar edilir (34-35, 52).

Ayrıca Yarışan Riskler analizinde grafiksel analiz metodu da kullanılmaktadır. İki genel kategoriye ayrılır. Cox modelin bir devamı olan log-log plot'lar ve oransallığı atamak için zamanın bazı fonksiyonlarına karşılık çeşitli artıkların eğrilerinin karşılaştırıldığı yöntemlerdir. log-log plot'lar ilk olarak Kalbfleisch ve Prentice (1980) tarafından önerilmiştir (34) ve

$$\ln(-\ln(S(t)))=-\ln(\lambda)+p \ln(t)$$

ilişkinine dayanır. $S(t)$, yaşam fonksiyonu, p , zamana bağımlı baseline hazard riskin genişletilmiş ölçek (scale) parametresidir. Oransal riskler varsayımı, “ortak değişkenlerin farklı değerleri için $\ln(t)$ 'ye karşılık $\ln(-\ln(S(t)))$ eğrileri paralel olmalı” temeline dayanmaktadır. Artıklar için oluşturulan grafikte ise her bir birimin birbirine benzemesi esasına dayanır.

Ayrıca ölüm nedenlerini karşılaştırmak amacıyla da grafiklerden yararlanır. Kaba yığılımlı insidans grafiği çalışmanın gözlem aralığı içinde zamana karşı kaba yığılımlı insidansların yer aldığı grafikdir. Yığılımlı ölüm (hazard) olasılıkları grafiği ise yığılımlı ölüm olasılıklarının logaritmik değerlerinin eksi işaretine ($-\log F_j(t)$) göre çalışmanın gözlem aralığı içinde seçilen bir ölüm nedeninden zamana karşı çizildiği grafikdir (19).

3.1. Cox Regresyon Yöntemi

Yarışan Riskler Analizine parametrik yaklaşımda Cox regresyon yöntemi kullanılmaktadır (34-35, 55). Cox regresyon'da ulaşılmak istenilen risk fonksiyonu;

- Koşullu ölüm hızları hakkında açıklamalar yapmak amacıyla,
- Özel bir model tanımlamak amacıyla,
- Yaşamsal verilerin matematiksel olarak modellenmesi amacıyla

kullanılır (44).

Parametrik yaklaşım olarak ele alınan yarışan riskler problemi aslında yarı parametrik bir yaklaşımdır. Çalışmalarda homojen toplum yaklaşımı esas alınır. Birçok klinik ve epidemiyolojist yaklaşımda çalışmanın ana amacı risk faktörlerinin ve prognostik faktörlerin rolünü değerlendirmektir. Bu yaklaşımlarda ana amaç her bir birime uyan bir z ortak değişken vektörünün bir fonksiyonu olarak nedene özel risk fonksiyonunun (cause specific hazard function) modellenmesidir (9, 17, 26, 34).

Yarışan riskler analizinde kullanılan Cox regresyon yöntemi kullanışlı ve esnek bir yöntemdir. Bu yöntemde ilgilenilen bir olay oluncaya kadar zaman için özel bir olasılık dağılımını varsaymaz (41, 44, 61). Cox regresyon yönteminde koşullu ölüm hızlarının hesaplanma aşamasında bir izlem araştırmasında incelenen bağımlı değişken (yaşam süresi), bir hastalığa yakalanan bireylerin ölüm zamanlarına kadar geçen izlem süreleri ise; açıklayıcı değişkenler, bu değişken üzerinde etkide bulunan faktör değişkenler (yaş, cins, tedavi türü vb.) olur (7). Tamamlanmamış izlem verilerinde, bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler (prognostik factors and covariates) arasındaki neden-sonuç bağıntısını ortaya koymak için yararlanılan regresyon yöntemine Cox regresyon yöntemi adı verilir (17-18, 48).

Cox tarafından bulunan bu model, tamamlanmamış izlem verilerinde klinik denemelerde tedavi ve prognostik faktörler yüzünden yaşam sürelerindeki farklılıkları ve izlem çalışmalarında maruz kalınan etkileri ortaya koymak amacıyla yapılır (17-18, 44).

Regresyon analizinde sonuç değişkeni ile açıklayıcı değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisi kurulurken bu değişkenlerin uyması gereken koşullar vardır (bağımlı değişken normal dağılmalıdır, bağımsız değişkenler ardışık bağımlı olmamalıdır vb.). Yaşamsal verilerde prognostik değişkenler normal dağılım göstermemekte, birbirleri ile korelasyon göstermekte ve aralarında orantısal (proportional) ilişkiler bulunmaktadır. Bu nedenle yaşamsal verilerin neden sonuç ilişkilerini analizde çoklu regresyon analizi

uygulanamamaktadır. Yaşamsal verilerin nedensellik analizlerinde Cox regresyon yönteminden yararlanılır (18, 48, 56).

Cox regresyon yöntemi oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. Sağlık alanının yanı sıra diğer bilim dallarında da kullanımı yaygınlaşmıştır (5-6, 47).

Cox yönteminde, bir riske maruz kalan kişinin izlendiği T zaman süresinin herhangi bir t_i zamanında, ölümlerle karşılaşacağı varsayılır. Böylece ister hastalıktan isterse prognostik faktörlerden dolayı bireylerin t_0 zamanındaki yaşam süreleri, logaritmik olarak azalan bir fonksiyona sahip olur.

z_i kadar prognostik değişken, yaşam süresinin loglinear bir fonksiyonu olarak ele alınarak, loglinear modellerle incelemeye alınabiliyorsa, Cox regresyon yönteminden yararlanarak her bir prognostik değişkenin yaşam süresi üzerine etkisi incelenebilir.

z_i prognostik değişkenler vektörü z ve yaşam süresi t olsun. Bir bireyin z_i ortak değişkenlerine göre ölüm fonksiyonu $h(t; z)$ olarak alınabilir. Buna göre orantısal ölüm modeli bir başka anlatımla z_i açıklayıcı değişkenlere göre regresyon modeli;

$$h(t; z) = h_0(t) \exp(\beta'z) \quad (1)$$

olarak yazılır.

Bu modelde; β , regresyon katsayıları vektörü; $h_0(t)$, $z=0$ olduğunda temel (baseline) ölüm fonksiyonudur (17, 34, 52, 56-57).

Bu model anlık ölüm olasılığının genişletilmiş halidir. Kalbfleisch ve Prentice (1980)'de verildiği gibi parametre tahmini kısmi benzerlik metoduna dayanır. Bu modelde β 'lar her bir ölüm tipi için ayrı ayrı tahmin edilir. Burada β tahminleri, kişisel ölüm zamanlarında tamamlanmamış gözlemler olarak geri kalan ölüm nedenleri gözönüne alınır. Baseline hazard fonksiyonu olarak tanımlanan $h_{0i}(t_i)$ / ölüm nedeni zamanın dışında sıfır olduğu varsayılarak hesaplanır.

Cox regresyon modelinde iki temel varsayım vardır. Bunlar;

1. Prognostik değişkenlerin ölüm fonksiyonu üzerine etkileri loglinear'dır,
2. Prognostik değişkenlerin loglinear fonksiyonu ile ölüm fonksiyonu arasında çarpımsal bir ilişki vardır (18).

Bu varsayımlara göre, farklı prognostik değişken setlerine sahip olan iki birimin ölüm fonksiyonları oranı zamana bağlı değildir, ölüm riskleri orantısaldır.

Yaşamsal verilerde neden-sonuç ilişkilerinin ortaya konmasında Cox (1972) tarafından önerilen $h(t; z) = h_0(t) \exp(\beta'z)$ regresyon modeli kullanılır (18).

z ortak değişkenler vektörünün / matrisinin tek ya da çok değişkenli olmasına göre regresyon katsayıları aşağıdaki modellere göre tahmin edilir.

Tek değişkenli Cox regresyon modeli;

$$S(t) = [S_0(t)]^P \quad (2)$$

$$P = e^{(\beta \cdot X)}$$

biçiminde yazılır.

Çoklu Cox regresyon modeli,

$$h(t) = [h_0(t)] e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_P X_P)} \quad (3)$$

biçiminde yazılır.

Eşitlik (3)'de X_1, X_2, \dots, X_p ortak değişkenlerdir. Ortak değişkenler, yaşam süresine etkide bulunan yaş, kan basıncı, hemoglobin düzeyi, kolesterol düzeyi gibi sürekli değişkenler ya da hastalık evresi, patolojik evreler gibi kategorik değişkenler olabilir. Eğer ortak değişkenler setinde kategorik değişkenler varsa bunların orjinal kategorileri gözönüne alınıp, yeni değişken veri setleri oluşturularak transforme edilmesi gerekir. Kategorik değişkeni ifade eden

yeni transforme değişkenin kategori sayısı, orijinal kategori sayısından az olması gerekir (19, 60-61).

3.1.1. Çoklu Cox Modelinde β Katsayılarının Hesaplanması

Gözlenen n tane yaşam süresi arasından k tanesi sıralanmış olarak $(t_1 < t_2 < \dots < t_k)$, ölüm sonucu olan verileri gösterebilir. Bir R_i setinde, t_i zamanında değerleri saptanan z ortak değişken vektörü belirlenmiş olsun. Bir prognostik değişkenin, yaşam süresi üzerine etkide bulunan tüm değişkenler dikkate alınarak belirlenecek genel risk içindeki oranı riskler oranı;

$$\frac{\exp(\beta'z_i)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta'z_j)} \quad (4)$$

biçiminde belirlenir.

k farklı ölüm zamanlarının bu oranlarla çarpımı, kısmi benzerlik fonksiyonunu verir. Regresyon katsayıları bu kısmi benzerlik fonksiyonu yardımı ile tahmin edilirler.

Kısmi Benzerlik Fonksiyonu $L(\beta)$;

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\beta'z_i)}{\sum_{j \in R} \exp(\beta'z_j)} \quad (5)$$

biçiminde hesaplanır.

β katsayılarının enbüyük benzerlik tahminleri, logaritmik benzerlik fonksiyonunu enbüyükleyerek

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^k \left\{ \sum_{j \in D_i} \ln r(\beta_j z_j(t_i)) - m_i \ln \left[\sum_{l \in R_i} r(\beta_l z_l(t_i)) \right] \right\} \quad (6)$$

şeklinde hesaplanır.

Burada;

D_i : t_i zamanında ölen kişilerin seti

m_i : t_i zamanındaki cevapların sayısı

R_i : t_i zamanında canlı olan kişilerin setini belirtmektedir.

$Z_i(t_i)$: t_i zamanında i . birey için p -ortakdeğişken vektörü

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

β katsayılarının hesaplanmasında Newton-Raphson algoritması kullanılır ve ardışık tekrarlanan çözümler ile (iterative parameter estimation) β 'nın tahminleri yapılır (50).

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

$$L(\beta) = \left\{ \prod_{i=1}^k \exp(\beta' z_i) / \left[\sum_{j \in R_i} \exp(\beta' z_j) \right]^{m_i} \right\} \quad (7)$$

ile hesaplanır (8).

3.1.2. β katsayılarının Önemliliğinin Test Edilmesi

Cox regresyon aracılığıyla tahmin edilen β katsayılarının önemliliği için benzerlik fonksiyonunun uygulamalarına dayanan testler geliştirilmiştir. Test edilecek hipotez ve alternatif hipotez;

$$H_0: \beta_1 = \beta_{10}, \beta_2 = \beta_{20}, \dots, \beta_g = \beta_{g0}$$

$$H_1: \beta_1 \neq \beta_{10}, \beta_2 \neq \beta_{20}, \dots, \beta_g \neq \beta_{g0}$$

şeklinde formüle edilebilir.

Bu amaçla üç test yöntemi ileri sürülmüştür. Bunlar;

1. Wald testi
2. Benzerlik Oranı (Likelihood, LR, LRATIO) testi
3. Skor (Rao's Score Test) testidir (49, 56, 62).

1- Wald Testi

Wald testi en büyük benzerlik tahminlerinin (MLE) normal dağıldığı varsayımına dayanır. Regresyon katsayısının, standart hatasına oranı $R = (\beta / SH_{\beta})$ Wald istatistiği olarak adlandırılır. Bu durumda Wald istatistiği Standart Normal Dağılım (SND) gösterir ve SND'nin kritik değerleri ile karşılaştırılarak önemliliği belirlenir. Aynı zamanda Wald istatistiği, $R = z^2 = (\beta / SH_{\beta})^2$ olarak da kullanılabilir. Bu durumda ise Wald test istatistiği 1 serbestlik dereceli kare dağılımı gösterir ve 1 serbestlik dereceli χ^2 dağılımının kritik değerleri ile karşılaştırılarak önemliliği belirlenir.

2- Benzerlik Oranı Testi (LRATIO)

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

Cox regresyonda regresyon katsayılarının önemliliği $H_0: \beta_i = 0 \quad i=1,2,\dots,p$ varsayımı test edilerek belirlenir. Modelin en büyük benzerlik istatistiği l_0 değeri ile modelde v tane birbirinden farklı ve yaşam süresi üzerine önemli etkide bulunan başka bir modelin en büyük benzerlik istatistiği l_v belirlenerek LRATIO test istatistiği hesaplanır.

Modelde, v farklı regresyon katsayısı olduğunda bu modelin maximum benzerliği l_v ile gösterilir. Her bir modelin $\beta=0$ durumuna göre benzerlik oranı (LR) test edilir.

$$LR = -2 \log (l_0 / l_V)$$

$$LR = -2 (L_0 / L_V)$$

biçiminde hesaplanır.

Burada, $L_V = \log l_V$ ve $L_0 = \log l_0$ ' dir.

LR istatistiği v serbestlik dereceli ($sd=v$) χ^2 dağılımı gösterir. Önemliliğinin belirlenmesinde $sd=v$ serbestlik dereceli χ^2 dağılımının kritik değerlerinden yararlanır.

3- Skor Testi (Rao's Score Test)

Skor testi Q_R ile gösterilir. Logaritmik benzerlik istatistiklerinden yararlanılarak hesaplanır. İkili değer alabilen (binary) değişkenin P gözlenme oranına göre r kez gözlenme olasılığından yararlanılarak logaritmik benzerlik istatistiği;

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

şeklinde hesaplanır.

Skor istatistiği, pay'a L 'nin birinci türevinin karesi, payda'ya ise L 'nin ikinci türevi alınarak belirlenir. Q_R istatistiği payın paydaya oranı olarak bulunan bir değerdir. Modeldeki değişkenler sürekli olduğunda ya da birden fazla değişken bulunduğu skor testi Mantel-Haenszel log-rank testinin bir genellemesidir.

Skor test istatistiği, sd tahmin edilen parametre sayısı olmak üzere sd serbestlik dereceli χ^2 dağılımı gösterir. Önemliliği sd serbestlik dereceli dağılımının kritik değerleri ile karşılaştırılarak yapılır (44, 48-49).

3.1.3. Cox Regresyon Modelinde Kullanılan Oranlar

Cox regresyon modelinde verilere uygun olarak kurulan modelin etken ile hastalık arasındaki bağımlılığı, birlikteliği değerlendirmek için yararlanılan ve olasılık kurallarından yararlanılarak geliştirilen oranlar bulunmaktadır. Bu oranlardan en yaygın kullanılanları Görelî Orantı (Olasılıklar Oranı, Odds Ratio, OR) ve Görelî Risk Oranı (Relatif Risk, RR)'dir.

T zaman periyodunda toplumda gözlenen H hastalığının gözlenme oranı P(H) ve gözlenmeme oranı Q(H) olarak ele alınır. H'nin gözlenme oranının gözlenmeme oranına bölünmesine odds adı verilir $O=P(H)/Q(H)$. Odds'un anlamı H'nin gözlenme oranının gözlenmeme oranına göre kaç kat daha fazla /az olduğunu belirtmesidir (24, 48).

Verilere uygun olarak kurulan model önemli olarak bulunduğunda hesaplanan β katsayılarına dayanılarak bir etken olarak yaşam süresi üzerine etkisini belirleme bakımından Odds Oranı bulunabilir.

Odds Oranı; $Odds\ Oranı=Exp(\beta)$ şeklinde hesaplanır.

3.1.4. Modelin Önemliliğinin Test Edilmesi

Cox regresyon modelinde verilere uygun olarak kurulan modelin önemliliğini test için Logaritmik Benzerlik (LL) istatistiğinin -2 değeri ile çarpılmış bir istatistik olan $-2LL$ değeri hesaplanır. Modelin önemliliğini test etmek için parametrelerin tümünün sıfır olduğu hipotezi kullanılır.

İlk olarak oluşturulan model için $-2LL$ istatistiği hesaplanır. Yinelemeli olarak oluşturulan sonraki modeller için $-2LL$ istatistikleri belirlendikten sonra arasındaki fark bulunur. Bulunan bu fark değeri parametre sayısı kadar serbestlik derecesine sahip kıkare dağılımı gösterir. Bu $-2LL$ 'deki fark istatistiğinin önemliliği belirlenir. Bir önemlilik bulunduğu durumda kurulan modelde önemli olarak yorum yapılır.

Model için kullanılan bir başka önemlilik testide genel kıkare ya da artık (residual) kıkare istatistiğidir. Bu test şeklinde skor istatistikleri esas alınır.

SPSS paket programında Cox regresyon uygulanırken kurulan her bir model için; -2LL değeri hesaplanır. Önemli çıkan modelde, modele alınan değişkenler için parametre tahminleri, standart hataları ve Wald istatistiği bulunur. Önemli bulunmayan modelde ise skor istatistiği ve artıklar için kıkare değerleri bulunur (17, 56).



4. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

4.1. Gereçler

Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi (Tıp Fakültesi Hastanesi) Hematoloji Kliniğine 21.09.1978 ve 22.06.1999 tarihleri arasında başvuran 65 lösemi hastası alınmıştır. Bilgisayarlı kayıt sistemi bulunmayan Hematoloji Kliniğinde hasta dosyaları incelenerek klinik tanı ve ölüm nedenleri belirli olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Toplam 65 hastanın 42'si akut lösemi¹ ve 23'ü kronik lösemi hastası olarak ayrılmıştır. Çalışmada, akut lösemi ve kronik lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenler (sepsis dışı olan ölüm nedenleri) olarak iki gruba ayrılmıştır. 42 akut lösemi hastasının 19'u kadın, 23'ü erkektir. 23 kronik lösemi hastasının 13'ü kadın, 10'u erkektir. Ayrıca çalışmaya alınan akut lösemi hastalarından 5 hasta tamamlanmamış veri, kronik lösemi hastalarından 2 hasta tamamlanmamış veri olarak çalışmaya alınmıştır. Çözümlerde, parametre tahminleri yapılırken yinelemeler olduğu için ve her yinelemede uzun işlemler gerektirdiği için parametre tahminlerinde SPSS for WINDOWS 10.0 paket programı kullanılmıştır.

4.2. Yöntem

Yarışan riskler analizinde parametrik yaklaşımda yaşam analizinin parametrik yöntemleri, parametrik olmayan yaklaşımda ise yaşam analizinin parametrik olmayan yöntemleri kullanılmıştır.

¹ Lösemi, kandaki akyuvarların kontrolsüz ve anormal çoğalması şeklinde habis bir kan hastalığıdır. Hastalığın birden ve hızlı olarak başlayan şekline akut, daha uzun süre seyreden şekline kronik adı verilir. Sepsis (Şok), esas faktörün kanser olması fakat gözlenen faktörün mikrobik etkiler olması sonucu hastayı ölüme götüren nedendir.

4.3. Parametrik Yaklaşım

Belirli bir girişime tabi tutulan hastaların T izlem süresi içinde bir kısmı iyileşirken, bir kısmı ölebilir, bazı hastalar çeşitli nedenlerle kaybolabilir ya da izlem dışı bırakılabilir. Yine bir kısım hasta kısa sürede ölürken, diğerleri uzun süre hayatta kalabilir. Araştırma süresi sona erdiği için izlendikleri halde hala yaşayan hastalar olabilir. Bu nedenle izlem süreleri tamamlanmış (complete) ya da tamamlanmamış (eksik, incomplete, censored) süre olarak nitelenirler. Araştırmanın tamamlanmasından önce çalışmadan herhangi bir nedenle ayrılan hastalar tamamlanmamış birim olarak işlem görürler. İzlem süresini tamamlayamamış birimler incelenen sürenin dışında kalırlar ve sağdan sınırlı olarak isimlendirilirler (19, 37, 48).

Yaşamsal verilerde temelde iki değişken incelenir:

1. Çalışmaya alınan özel olaylar (tedavi, cerrahi müdahale vb.) arasında geçen zamanlar,
2. Sonuç olayının zamanı (failure time, hastalığın kötüleşme zamanı, remission time, ölüm zamanı).

Verilerin parametrik yaklaşımla analizinde hesaplamalar, fonksiyonlar ve parametre tahminleri aşağıdaki varsayımlara ve eşitliklere göre yapılmıştır.

T rasgele değişkeni homojen toplumda, incelenen bir olayda ölüm zamanını gösterebilir, $F(t)$ ise bir ölüm olayının t zamanına eşit veya küçük olma olasılığını verir, bu durumda ilişki;

$$F(t) = \Pr\{T \leq t\} \quad (8)$$

şeklinde gösterilir. T rasgele değişkeninin dağılım fonksiyonu olarak isimlendirilir. Bu sürekli ve negatif olmayan bir değişkendir. Tanım aralığı $0 \leq t < \infty$ olarak yazılabilir. Buradan,

$$F(0) = 0 \text{ ve } \lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 1$$

olarak tanımlanabildiği için $F(\cdot)$ düzenli (tanımlı) dağılım fonksiyonu olarak gösterilir.

$F(t)$ monoton artan fonksiyon olması nedeniyle t değişkeni $t^* < t^{**}$ için

$$F(t^{**}) - F(t^*) = \Pr\{T \leq t^{**}\} - \Pr\{T \leq t^*\} = \Pr\{t^* \leq T \leq t^{**}\} \quad (9)$$

olarak yazılabilir.

Tüm t zamanları için türevi alınır

$$\frac{d}{dt} F(t) = f(t) \quad (10)$$

t zamanı için olasılık yoğunluk fonksiyonunu verir. Diferansiyeli alındığında

$$dF(t) = f(t)dt \approx [F(t+dt) - F(t)] \quad (11)$$

$(t, t+dt)$ aralığında ölümün koşullu olmayan olasılığını verir.

Yaşam fonksiyonu $S(t)$, $F(t)$ 'nin tamamlayıcı fonksiyonu olarak tanımlanır ve

$$S(t) = 1 - F(t) = \Pr\{T > t\} \quad (12)$$

şeklinde gösterilir. Burada, $S(t)$, negatif olmayan, tanım aralığı $0 \leq t \leq \infty$ olarak yazılabilen t zamanında yaşam olasılığını verir. Böylece

$$F(t) dt = dF(t) = -dS(t) \approx [S(t) - S(t+dt)] \quad (13)$$

ve

$$S(0) = 1 \text{ ve } \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$$

olarak yazılabilir.

Verilen bir t^* zamanında yaşayan bir birimin t zamanında koşullu ölüm olasılığı koşullu yoğunluk fonksiyonu olarak tanımlanır ve

$$f(t | t^*) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\Pr\{t \leq T < t + \Delta t | T \geq t^*\}}{\Delta t} \quad (14)$$

yazılabilir. Bu tanım aracılığı ile $(t, t+dt)$ aralığında ölüm olasılığı;

$$f(t | t^*)dt = \frac{f(t)dt}{S(t^*)} \quad (15)$$

olarak tanımlanabilir.

Risk fonksiyonu (hazard function)

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\Pr\{t \leq T < t + \Delta t | T \geq t\}}{\Delta t} \quad (16)$$

olarak tanımlanır. $\lambda(t)dt$, t zamanında yaşayan bir birimin $(t, t+dt)$ aralığında ölüm olasılığını verir. Dolayısıyla;

$$\lambda(t) = f(t | t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (17)$$

anlık ölüm olasılığı olarak tanımlanır. Yığılımlı anlık ölüm olasılığı;

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u)du \quad (18)$$

olarak tanımlanabilir.

Bir nedenden ölüm fonksiyonunu birden fazla nedene genellendiğinde bir bireyin maruz kaldığı birden fazla ölüm nedenleri $L \in \{1, 2, \dots, C\}$ ile, ölümün gerçekleştiği zaman T ile gösterilsin. Ölüm nedeni olarak birden fazla ölüm göz önüne alındığında homojen bir toplumda nedene özel anlık ölüm olasılığı,

$$h_l(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\Pr\{t \leq T < t + \Delta t, L = l | T \geq t\}}{\Delta t} \quad (19)$$

şeklinde hesaplanmaktadır ve burada $l=1,2,\dots,C$ ölüm nedenlerini göstermektedir (19, 44).

Yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı

$$H_l(t) = \int_0^t h_l(u)du \quad (20)$$

olarak tanımlanmakta ve bu fonksiyon aracılığı ile kaba yaşam fonksiyonu;

$$S_{cs;l}(t) = \exp[-H_l(t)] \quad (21)$$

biçiminde tanımlanır.

Ölüm nedenlerinin bağımsız olup olmadığına bakılmaksızın yaşam fonksiyonu;

$$S(t) = \exp\left[-\sum_{l=1}^c H_l(t)\right] = \prod_{l=1}^c S_{cs;l}(t) \quad (22)$$

olarak da yazılır.

Diğer ölüm nedenlerinin olduğu bilindiği durumda l tipine bağlı koşullu ölüm olasılığı;

$$f_l(t)dt = S(t) h_l(t) dt \quad (23)$$

biçimde yazılır ve l tipine bağlı alt yoğunluk (subdensity) fonksiyonudur (13).

l ölüm nedeni için kaba yığılımlı insidans;

$$I_l(t) = \int_0^t f_l(u)du = \int_0^t S(u)h_l(u)du \quad (24)$$

olarak tanımlanabilir (34, 51).

$T=t$ zamanında l ölüm nedeninin olup olmamasına bağlı olarak $Y=T$ ya da $Y=\infty$ için Y rasgele değişkeninin kaba yaşam fonksiyonu $S_l(t)=1-I_l(t)$ olarak yazılır.

C farklı ölüm nedeni olduğunda, $\pi_l = I_l(\infty)$ olarak alındığında l tipinden ölenlerin tanımlı yığılımlı kaba insidansı (proper crude cumulative incidence);

$$I_l^*(t) = \frac{1}{\pi_l} \int_0^t S(u)h_l(u)du = \frac{I_l(t)}{\pi_l} \quad (25)$$

olarak tanımlanır. Kaba yaşam fonksiyonu

$$S_l^*(t) = 1 - I_l^*(t) \quad (26)$$

olarak yazılır. Kaba yaşam fonksiyonu aracılığı ile altyoğunluk fonksiyonu;

$$f_1^*(t) = \frac{S(t).h_1(t)}{\pi_1} \quad (27)$$

şeklinde hesaplanır. Böylece $S_1^*(t)$ nin anlık ölüm olasılığı;

$$\begin{aligned} \lambda_1^*(t) &= \frac{f_1^*(t)}{S_1^*(t)} = \frac{S(t)h_1(t)}{\int_t^\infty S(t)h_1(u)du} \\ &= -\frac{1}{\pi_1} \frac{dS_1^*(t)}{dt} \end{aligned} \quad (28)$$

olarak gösterilir.

Nedene özel yığılımlı insidans $1 - S_{cs.1}$;

$$I_{cs.1}(t) = \int_0^t S_{cs.1}(u).h_1(u)du \quad (29)$$

olarak bulunur. Genel ölümlerin yığılımlı insidansı Formül (22) yardımıyla

$$F(t) = \int_0^t S(u). \sum_{l=1}^c h_l(u)du \quad (30)$$

biçiminde hesaplanır. Kaba yığılımlı insidansın toplanabilirlik özelliğinden

$$\sum_{l=1}^c I_l(t) = F(t) \quad (31)$$

olarak bulunabilir (44).

4.4. Parametrik Olmayan Yaklaşım

Verilerin parametrik olmayan yaklaşımla analizinde hesaplamalar, fonksiyonlar ve parametre tahminleri aşağıdaki varsayımlara ve eşitliklere göre yapılmıştır.

Parametrik olmayan yaklaşım kullanıldığında kesikli nedene özel risk modeli;

$$h_l(t) = h_{li} \quad t=t_i \text{ için}$$

$$= 0 \quad \text{d.d.}$$

biçimde yazılır. h_{li} , t_{i-1} in dışında herhangi bir tip için ölüm nedeninden bağımsız olarak verilen bir birimin $t_{(i)}$ zamanında l tipi için ölüm olasılığını verir (40, 44, 46).

d_{li} , t_i de l tipi için bireysel ölümlerin sayısını gösterebilir, $d_i = \sum_{l=1}^c d_{li}$ olarak yazılır. Burada n_i , t_i 'de risk altındaki birey sayısını gösterir. Enbüyük benzerlik fonksiyonu

$$L = \prod_{i=1}^I \left[\left(\prod_{l=1}^c h_{li}^{d_{li}} \right) \left(1 - \sum_{l=1}^c h_{li} \right)^{n_i - d_i} \right] \quad (32)$$

biçimde yazılır ve nedene özel anlık ölümün ($h_l(t)$) MLE tahmincisi;

$$\hat{h}_{li} = \frac{d_{li}}{n_i} \quad (33)$$

olarak bulunur. Nedene özel ölüm olasılıklarının yığılımlı fonksiyonu $H_l(t)$ tahmincisi,

$$\hat{H}_l(t) = \sum_{i: t_i \leq t} \frac{d_{li}}{n_i} \quad (34)$$

olarak hesaplanır.

l tipi için kaba yığılımlı insidans

$$\hat{I}_l(t) = \sum_{i: t_i \leq t} \hat{S}(t_{i-1}) \frac{d_{li}}{n_i} \quad (35)$$

olarak tahmin edilir (34).

Farklı grupları ve hastalık tiplerini karşılaştırmak amacıyla kaba yığılımlı insidansın varyansı, standart hatası ile güven limitleri aşağıdaki gibi hesaplanır.

Genel olarak $\hat{I}_l(t)$ nokta tahmini varyansı;

$$\begin{aligned}\text{var}[\hat{I}_1(t_i)] &= \text{var}\left[\sum_{\alpha=1}^i \hat{h}_{1\alpha} \hat{S}(t_{\alpha-1})\right] \\ &= \sum_{\alpha=1}^i \text{var}[\hat{h}_{1\alpha} \hat{S}(t_{\alpha-1})] + 2 \sum_{\alpha=1}^{i-1} \sum_{\beta=\alpha+1}^i \text{cov}[\hat{h}_{1\alpha} \hat{S}(t_{\alpha-1}), \hat{h}_{1\beta} \hat{S}(t_{\beta-1})]\end{aligned}\quad (36)$$

şeklinde bulunur. Varyans Delta metodu kullanılarak;

$$\begin{aligned}\text{var}[\hat{I}_1(t_i)] &= \sum_{\alpha=1}^i \left\{ [\hat{I}_1(t_i) - \hat{I}_1(t_\alpha)]^2 \frac{d_\alpha}{n_\alpha - (n_\alpha - d_\alpha)} \right\} + \sum_{\alpha=1}^i [\hat{S}(t_{\alpha-1})]^2 \left(\frac{(n_\alpha - d_{1\alpha})}{n_\alpha} \right) \left(\frac{d_{1\alpha}}{n_\alpha^2} \right) \\ &\quad - 2 \sum_{\alpha=1}^i [\hat{I}_1(t_i) - \hat{I}_1(t_\alpha)] [\hat{S}(t_{\alpha-1})] \left(\frac{d_{1\alpha}}{n_\alpha^2} \right)\end{aligned}\quad (37)$$

bulunabilir. Burada $d_i = \sum_{l=1}^c d_{li}$ dir. Güven limitleri;

$$\exp\{\log \hat{I}_1(t) \pm Z_p [SE(\hat{I}_1(t)) / \hat{I}_1(t)]\} \quad (38)$$

şeklinde hesaplanabilir. Burada $SE(\hat{I}_1(t))$, kaba yığılımlı insidansın standart hatasıdır ve

$$SE(\hat{I}_1(t_i)) = \sqrt{\text{var}[\hat{I}_1(t_i)]}$$

şeklinde hesaplanır (30, 44).

Yarışan riskler analizinde parametrik olmayan yaklaşım için geliştirilmiş bir bilgisayar paket programı bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmada parametrik olmayan yaklaşımlar için hesaplamalar hesap makinası aracılığı ile yapılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmada Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Kliniğinin 21 yıllık hasta kayıtları esas alınarak 65 lösemi hastasının dosyaları incelenmiştir. Lösemi hastaları hastalık tanısı olarak akut lösemi ve kronik lösemi olarak iki hastalık grubuna ayrılmıştır. Çalışmadaki 65 lösemi hastasının 42'si akut lösemi ve 23'ü kronik lösemi hastası olduğu belirlenmiştir.

5.1. Parametrik Yaklaşım Göre Risklerin Bulunması

Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Kliniğinin hasta kayıtlarına göre toplam 65 hastanın ölüm nedenleri olarak sepsis ve diğer nedenler olarak iki gruba ayrılmıştır. İncelemeye alınan 42 akut lösemi hastasının 12'si sepsisten 30'u diğer nedenlerden, 23 kronik lösemi hastasının 7'si sepsisten, 16'sı diğer nedenlerden ölmüştür. Akut lösemi hastalarından 5 hasta, kronik lösemi hastalarından ise 2 hasta tamamlanmamış veri olarak çalışmaya alınmıştır. Aşağıda Çizelge 1'de akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine göre hastaneye başvurularının yapıldığı tarih esas alınarak yaşam süresi hafta olarak verilmiştir.

Çizelge 1. Akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine göre yaşam süresi (hafta)

Ölüm Nedeni Hastalık Türü	Sepsisten Ölenler	Diğer Nedenlerden Ölenler
Akut Lösemi	3	1 27
	3	1 29
	4	1 32
	11	1 40
	20	2 51
	40	2 54
	56	3 67
	56	5 171
	67	5 237
	82	6 289
	109	10 452*
	229*	10 538*
	602*	24 542*
	797	27 730
Kronik Lösemi	2	1
	4	1
	85	12
	103	19
	137	29
	193	31
	364	52
		52
		54
		85
		166
		175
		176
		188*
	386	
	406*	

*: Tamamlanmamış veri

Çizelge 2’de akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine göre cinsiyet dağılımı verilmiştir.

Çizelge 2. Akut ve kronik lösemi hastalarının cinsiyet ve ölüm nedenlerine göre dağılımı

Hastalık Türü	Sepsisten Ölenler		Diğer Nedenlerden Ölenler		Toplam
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Akut Lösemi	4	8	13	12	37
Kronik Lösemi	5	2	8	6	21
Toplam	9	10	21	18	58

Akut lösemi ve kronik lösemi hastalarında yaş, cinsiyet, ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenler, ölüm yaşı olarak ölümün gerçekleştiği andaki yaşı ve tedavi yaşı olarak tedaviye başladığı andaki yaşı çalışmaya alınmıştır. Ortak değişken olarak, cinsiyet, ölüm yaşı ve tedavi yaşı alınmıştır.

Aşağıda Çizelge 3’de akut lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi (hafta) istatistikleri verilmiştir.

Çizelge 3. Akut lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi

Ortak Değişkenler	Cins	Birim Sayısı	Ortalama ± Standart Hata	Önemlilik
Ölüm Yaşı (yaş/yıl)	K	17	39.18 ± 3.66	t=0.03, sd=35, p>0.05
	E	20	39.35 ± 4.16	
Tedavi Yaşı (yaş/yıl)	K	19	37.32 ± 3.77	t=0.10, sd=40, p>0.05
	E	23	37.87 ± 3.89	
Yaşam Süresi (hafta)	K	19	106.05 ± 44.95	t=0.64, sd=40, p>0.05
	E	23	148.74 ± 48.15	

K: Kadın, E: Erkek

Akut lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı arasında önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi yaşı ve ölüm zamanı incelendiğinde ise cinsiyet açısından önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır.

Aşağıda Çizelge 4’de kronik lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi istatistikleri verilmiştir.

Çizelge 4. Kronik lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi

Ortak Değişkenler	Cins	Birim Sayısı	Ortalama ± Standart Hata	Önemlilik
Ölüm Yaşı (yaş/yıl)	K	13	51.62 ± 5.16	t=0.16, sd=19, p>0.05
	E	8	50.38 ± 4.97	
Tedavi Yaşı (yaş/yıl)	K	13	49.69 ± 5.07	t=0.25, sd=21, p>0.05
	E	10	47.90 ± 4.85	
Yaşam Süresi (hafta)	K	13	109.85 ± 37.11	t=0.36, sd=21, p>0.05
	E	10	129.30 ± 37.06	

K: Kadın, E: Erkek

Kronik lösemi hastalarında cinsiyete göre ölüm yaşları arasında önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi yaşı ve yaşam süresi incelendiğinde ise cinsiyetler açısından önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır.

Aşağıda Çizelge 5’de akut lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi istatistikleri verilmiştir.

Çizelge 5. Akut lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi

Ortak Değişkenler	Ölüm Nedeni	Birim Sayısı	Ortalama ± Standart Hata	Önemlilik
Ölüm Yaşı (yaş/yıl)	Sepsis	12	36.50 ± 4.23	t=0.69, sd=35, p>0.05
	Diğer N.	25	40.60 ± 3.59	
Tedavi Yaşı (yaş/yıl)	Sepsis	12	34.42 ± 4.58	t=0.78, sd=35, p>0.05
	Diğer N.	25	39.28 ± 3.74	
Yaşam Süresi (hafta)	Sepsis	12	104.00 ± 63.78	t=0.49, sd=35, p>0.05
	Diğer N.	25	73.00 ± 31.21	

Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin ölüm yaşı ile diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı incelendiğinde önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi yaşı ve yaşam süresi ölüm nedenlerine göre incelendiğinde önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır.

Aşağıda Çizelge 6'de kronik lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi istatistikleri verilmiştir.

Çizelge 6. Kronik lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı (yaş/yıl), tedavi yaşı (yaş/yıl) ve yaşam süresi (hafta)

Ölüm Nedeni		Birim Sayısı	Ortalama ± Standart Hata	Önemlilik
Ölüm Yaşı	Sepsis	7	50.15 ± 6.82	t=0.19, sd=19, p>0.05
	Diğer N.	14	51.64 ± 4.44	
Tedavi Yaşı	Sepsis	7	48.00 ± 6.84	t=0.26, sd=19, p>0.05
	Diğer N.	14	50.00 ± 4.30	
Hafta	Sepsis	7	126.86 ± 47.24	t=0.74, sd=19, p>0.05
	Diğer N.	14	88.50 ± 28.36	

Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler ile diğer nedenlerden ölenler arasında ölüm yaşı incelendiğinde önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca tedavi yaşı ve yaşam süresi arasında da önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır.

Cox regresyon yöntemi aracılığı ile ölüm nedenlerine göre akut ve kronik lösemi hastaları ayrı ayrı incelenmiştir. Yarışan riskler analizi ile veriler değerlendirilirken bir ölüm nedeni seçilerek diğer ölüm nedeni tamamlanmamış veri olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin skor istatistikleri aşağıda Çizelge 7'dedir.

Çizelge 7. Akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine ve ortak değişkenlerine göre skor istatistiği değerleri

Ortak Değişkenler	Akut Lösemi				Kronik Lösemi			
	Sepsisten Ölenler		Diğer Nedenlerden Ölenler		Sepsisten Ölenler		Diğer Nedenlerden Ölenler	
	Q _R	p	Q _R	p	Q _R	P	Q _R	p
Ölüm Yaşı	0.810	>0.05	5.237	<0.05*	0.446	>0.05	0.148	>0.05
Tedavi Yaşı	2.456	>0.05	9.960	<0.01**	0.133	>0.05	0.000	>0.05
Cinsiyet	0.168	>0.05	0.180	>0.05	0.001	>0.05	0.496	>0.05

Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlere Cox regresyon modeli uygulandığında bulunan skor istatistiklerine göre hiç bir ortak değişken önemli çıkmamış ve modele alınmamıştır.

Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlere Cox regresyon modeli uygulandığında bulunan skor istatistiklerine göre tedavi yaşı ve ölüm yaşı önemli çıkarak modele alınmıştır. Wald istatistiklerine bakıldığında ileriye

yönelik seçimde (forward selection) 2. adımda ölüm yaşı için $R=10.677$ ($p<0.001^{***}$) ve tedavi yaşı için $R=10.875$ ($p<0.001^{***}$) bulunmuştur.

Bulunan β katsayıları ölüm yaşı için $\beta=-2.555$ ve tedavi yaşı için $\beta=2.570$ 'dir. Önemli bulunan ölüm yaşı ve tedavi yaşı için kurulan model aşağıdaki gibidir:

$$h(t) = [h_0(t)]e^{(-2.555(\text{OlumYası})+2.570(\text{TedaviYası}))}$$

Ölüm yaşı için Odds Oranı = $\text{Exp}(-2.555) = 0.078$

Tedavi yaşı için Odds Oranı = $\text{Exp}(2.570) = 13.065$ olarak bulunmuştur.

Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlere Cox regresyon modeli uygulandığında bulunan skor istatistiklerine göre hiç bir ortak değişken önemli çıkmamış ve modele alınmamıştır.

Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlere Cox regresyon modeli uygulandığında bulunan skor istatistiklerine göre hiç bir ortak değişken önemli çıkmamış ve modele alınmamıştır.

Çizelge 8'de akut lösemi hastalarının sepsisten ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri verilmiştir.

Çizelge 8. Akut lösemi hastalarının sepsisten ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri (*)

Hafta	Baseline Yığılımlı Hazard	Yaşam Fonksiyonu	Yaşam Fonksiyonunun Standart Hatası	Yığılımlı Hazard
3	0.06669	0.93548	0.04268	0.06669
4	0.10306	0.90207	0.05226	0.10306
11	0.14958	0.86107	0.06341	0.14958
20	0.19837	0.82007	0.07192	0.19837
40	0.26736	0.76540	0.08431	0.26736
56	0.46803	0.62623	0.10602	0.46803
67	0.58582	0.55665	0.11273	0.58582
82	0.73997	0.47713	0.11825	0.73997
109	0.92229	0.39761	0.11875	0.92229
797	.	0.00000	.	.

(*): Ortak değişkenlerin modele katılmadığında

Çizelge 9’da akut lösemi hastalarının diğer nedenlerden ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri verilmiştir.

Çizelge 9. Akut lösemi hastalarının diğer nedenlerden ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri (*)

Hafta	Baseline Yığılımlı Hazard	Yaşam Fonksiyonu	Yaşam Fonksiyonunun Standart Hatası	Yığılımlı Hazard
1	0.11172	0.99645	0.00400	0.00355
2	0.17775	0.99437	0.00638	0.00565
3	0.21368	0.99323	0.00767	0.00679
5	0.32143	0.98983	0.01135	0.01022
6	0.38441	0.98785	0.01350	0.01222
10	0.53792	0.98304	0.01836	0.01710
24	0.66710	0.97902	0.02214	0.02121
27	1.13410	0.96459	0.03276	0.03605
29	1.50576	0.95326	0.04359	0.04787
32	2.11420	0.93500	0.05425	0.06721
40	3.24154	0.90208	0.07220	0.10305
51	4.75446	0.85972	0.09182	0.15115
54	6.59610	0.81083	0.11232	0.20970
67	10.29107	0.72097	0.14906	0.32716

(*): Ortak değişkenlerin modele katıldığında

Çizelge 10'da kronik lösemi hastalarının sepsisten ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri verilmiştir.

Çizelge 10. Kronik lösemi hastalarının sepsisten ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri(*)

Hafta	Baseline Yığılımlı Hazard	Yaşam Fonksiyonu	Yaşam Fonksiyonunun Standart Hatası	Yığılımlı Hazard
2	0.05407	0.94737	0.04986	0.05407
4	0.11123	0.89474	0.06847	0.11123
85	0.21659	0.80526	0.10140	0.21659
103	0.35012	0.70461	0.12502	0.35012
137	0.50427	0.60395	0.13758	0.50427
193	0.90973	0.40263	0.16256	0.90973
364	1.60288	0.20132	0.12938	1.60288

(*): Ortak değişkenlerin modele katılmadığında

Çizelge 11'de kronik lösemi hastalarının diğer nedenlerden ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri verilmiştir.

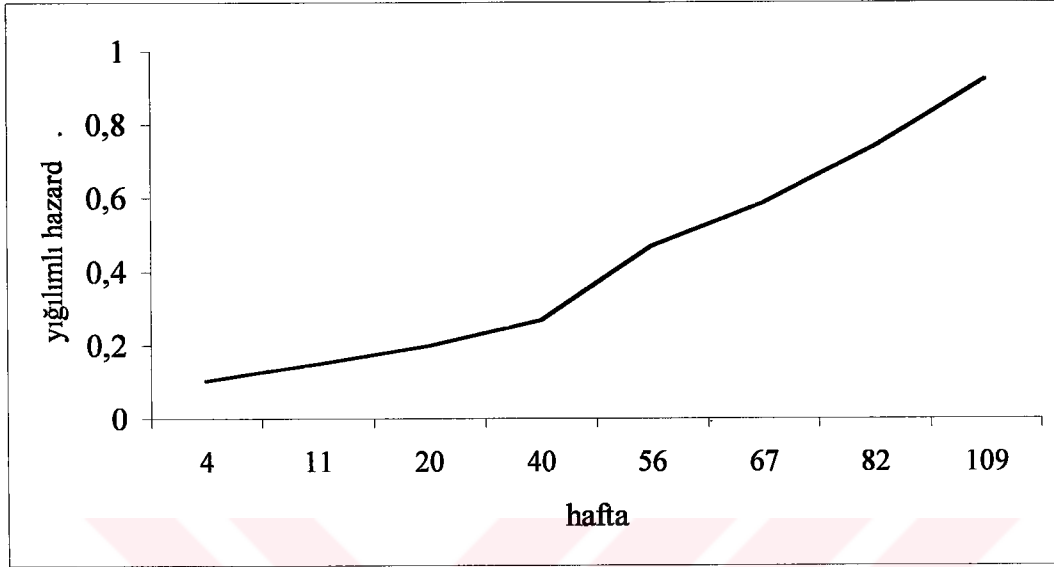
Çizelge 11. Kronik lösemi hastalarının diğer nedenlerden ölenlerin zamana göre baseline yığılımlı hazard, yaşam olasılığı, yaşam olasılığının standart hatası ve yığılımlı hazard fonksiyonu değerleri(*)

Hafta	Baseline Yığılımlı Hazard	Yaşam Fonksiyonu	Yaşam Fonksiyonunun Standart Hatası	Yığılımlı Hazard
1	0.10008	0.90476	0.06093	0.10008
12	0.16071	0.85154	0.07614	0.16071
19	0.22525	0.79832	0.08709	0.22525
29	0.29424	0.74510	0.09526	0.29424
31	0.36835	0.69188	0.10133	0.36835
52	0.53540	0.58543	0.10680	0.53540
54	0.63071	0.53221	0.10848	0.63071
85	0.73607	0.47899	0.10875	0.73607
166	0.91839	0.39916	0.11242	0.91839
175	1.14154	0.31933	0.11031	1.14154
176	1.42922	0.23950	0.10212	1.42922
386	.	0.00000	.	.

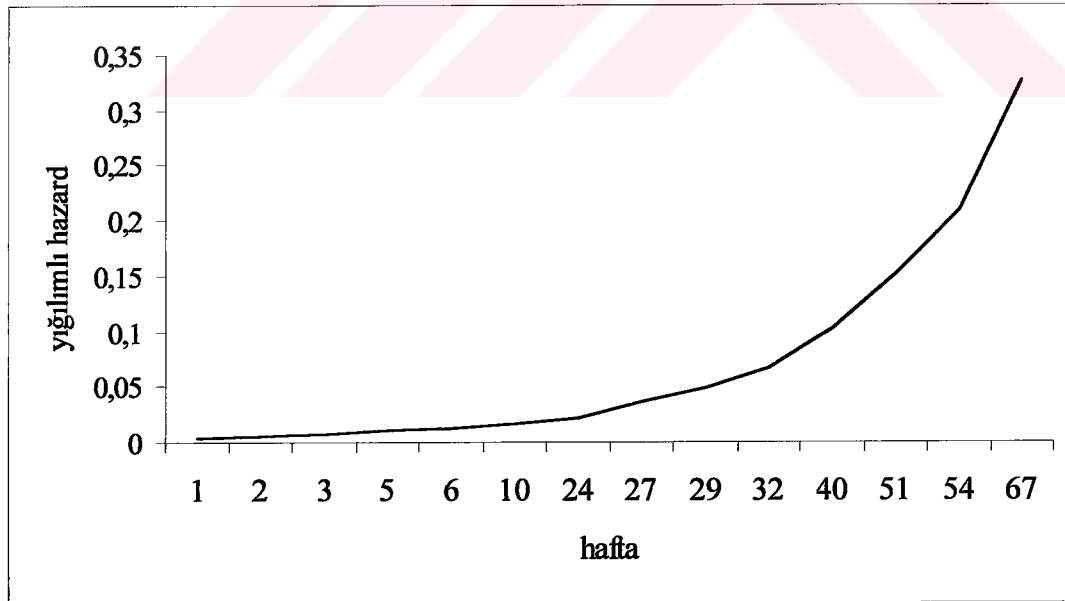
(*): Ortak değişkenlerin modele katılmadığında

Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu Şekil 1’de verilmiştir.

Şekil 2’de akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu verilmiştir.

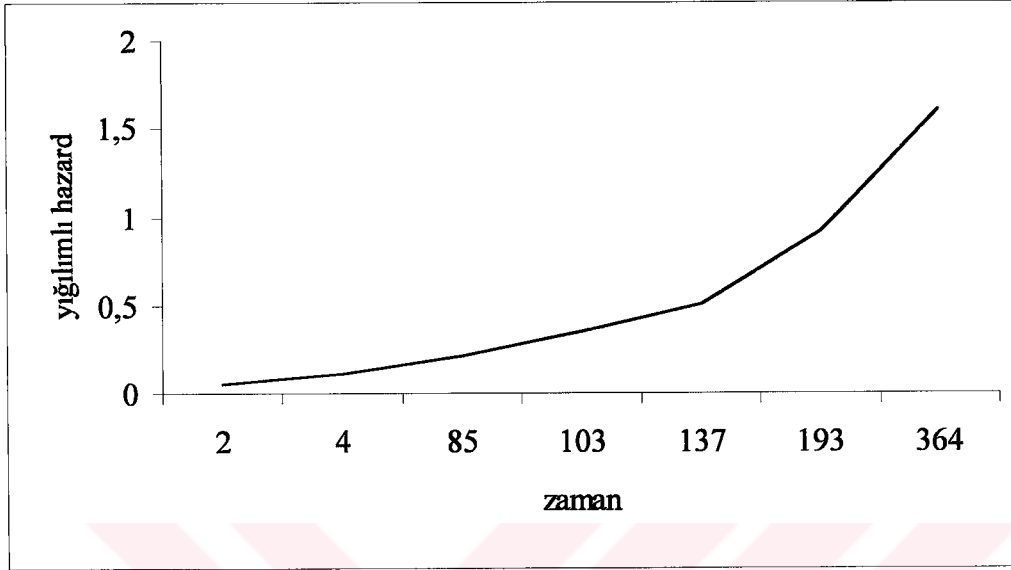


Şekil 1. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu



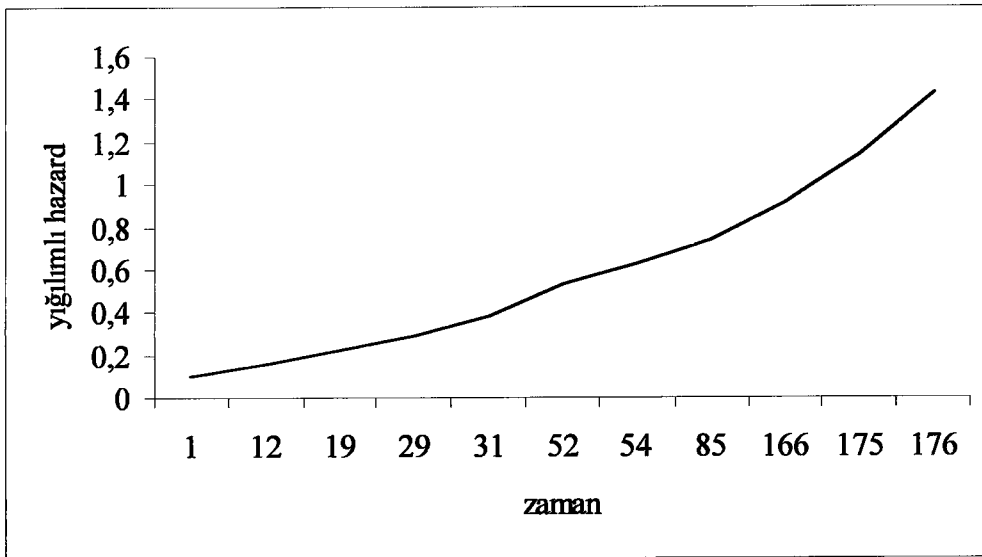
Şekil 2. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu

Şekil 3’de Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu verilmiştir.



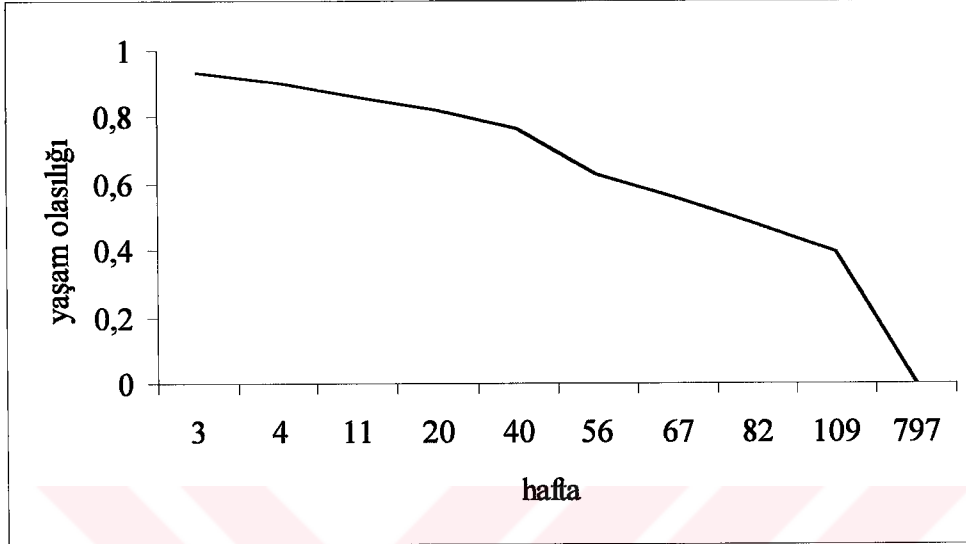
Şekil 3. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu

Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zaman göre yığılımlı hazard fonksiyonu Şekil 4’de verilmiştir.



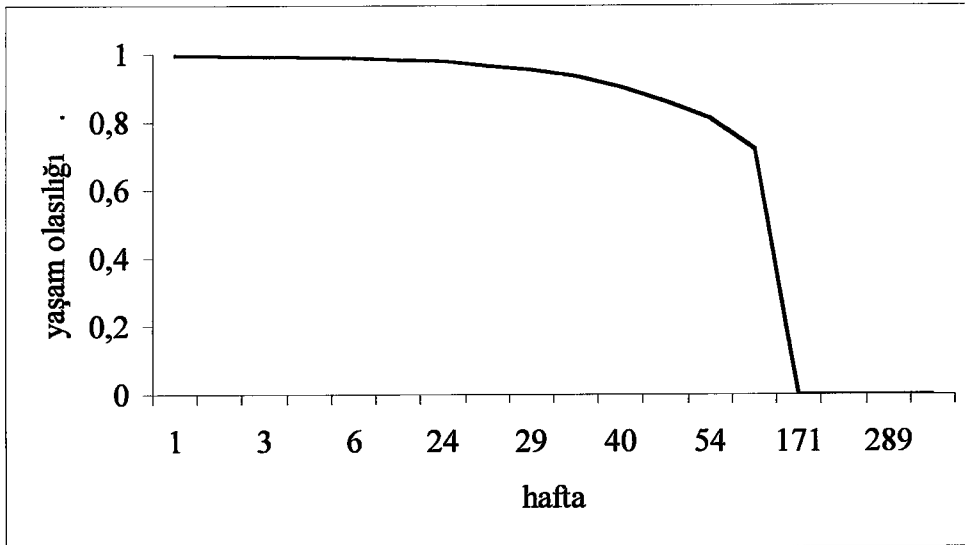
Şekil 4. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yığılımlı hazard fonksiyonu

Aşağıda Şekil 5’de akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yaşam olasılığı verilmiştir.



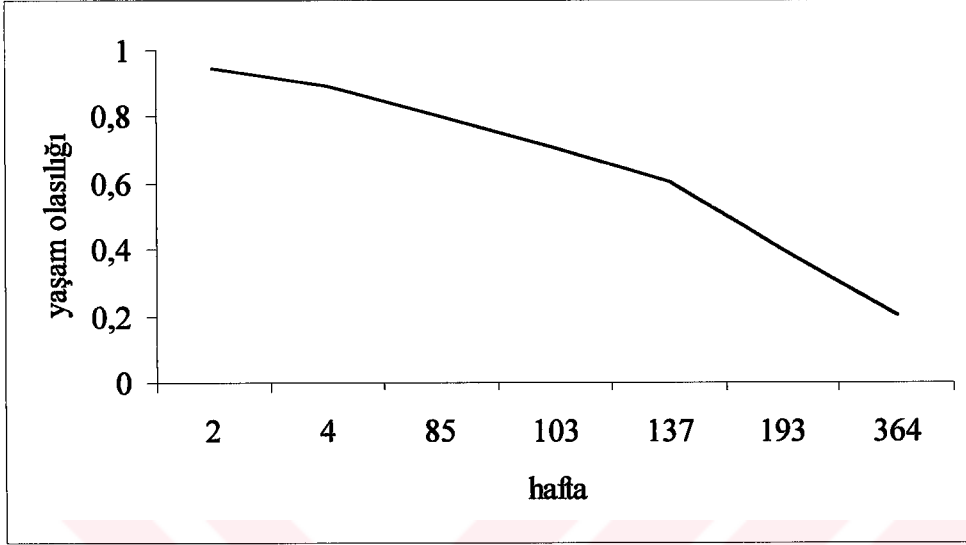
Şekil 5. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yaşam olasılığı

Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yaşam olasılığı Şekil 6’da verilmiştir.



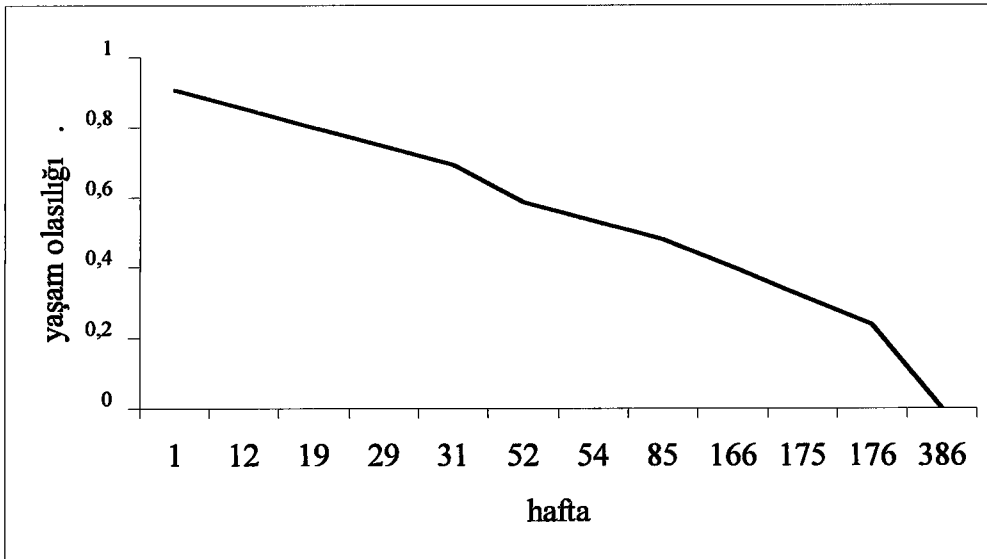
Şekil 6. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yaşam olasılığı

Şekil 7’de kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yaşam olasılığı verilmiştir.



Şekil 7. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için zamana göre yaşam olasılığı

Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yaşam olasılığı Şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 8. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için zamana göre yaşam olasılığı

5.2. Parametrik Olmayan Yaklaşım Göre Risklerin Bulunması

Parametrik olmayan yaklaşım kullanıldığında incelemeye alınan hastalık türü ve ölüm nedenlerine göre ayrı ayrı her bir zamana ilişkin ölüm sayıları ve risk altındaki nüfus kullanılarak riskler bulunmuştur.

Çalışmada akut ve kronik lösemi hastaları için, sepsis ve diğer nedenler ölüm nedeni olarak alınarak bulunan kaba yaşam olasılığı, nedene özel yaşam olasılığı, nedene özel anlık ölüm olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve güven limitleri bulunmuştur.

Çizelge 12’de akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı verilmiştir.

Çizelge 12. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{h}_{AS}(t_i)$	Yığılımlı Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{H}_{AS}(t_i)$
0	0	42	0.00000	0.00000
3	2	36	0.05556	0.05556
4	1	33	0.03030	0.08586
11	1	27	0.03704	0.12290
20	1	26	0.03846	0.16136
40	1	20	0.05000	0.21136
56	2	16	0.12500	0.33636
67	1	14	0.07143	0.40779
82	1	12	0.08333	0.49112
109	1	11	0.09091	0.58203
797	1	1	1.00000	1.58203

Çizelge 13’de akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı verilmiştir.

Çizelge 13. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Yaşam Olasılığı $\hat{S}_{AS}(t_i)$	Kaba Yaşam Olasılığı $\hat{S}(t_i)$	Kaba Yığılımlı İnsidans $\hat{I}(t)$	Nedene Özel yığılımlı insidans $\hat{I}_{AS}(t_i)$	Kaba yığ. İnsidansın Varyansı $var[\hat{I}_1(t_i)]$
0	0	42	1.00000	1.00000	0.00000	0.00000	
3	2	36	0.85714	0.94596	0.04762	0.05404	
4	1	33	0.78571	0.91772	0.07143	0.08228	0.00159
11	1	27	0.64286	0.88435	0.09524	0.11565	0.00217
20	1	26	0.61905	0.85099	0.11905	0.14901	0.00126
40	1	20	0.47619	0.80948	0.14286	0.19052	0.00147
56	2	16	0.38095	0.71437	0.19048	0.28563	0.00232
67	1	14	0.33333	0.66512	0.21429	0.33488	0.00687
82	1	12	0.28571	0.61194	0.23810	0.38806	0.01462
109	1	11	0.26190	0.55876	0.26191	0.44124	0.01998
797	1	1	0.02381	0.20556	0.28572	0.79444	0.24341

Çizelge 14’de akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı verilmiştir.

Çizelge 14. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{h}_{AS}(t_i)$	Yığılımlı Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{H}_{AS}(t_i)$
0	0	42	0.00000	0.00000
1	4	42	0.09524	0.09524
2	2	38	0.05263	0.14787
3	1	36	0.02778	0.17565
5	2	32	0.06250	0.23815
6	1	30	0.03333	0.27148
10	2	29	0.06897	0.34045
24	1	25	0.04000	0.38045
27	2	24	0.08333	0.46378
29	1	22	0.04545	0.50923
32	1	21	0.04762	0.55685
40	1	20	0.05000	0.60685
51	1	18	0.05556	0.66241
54	1	17	0.05882	0.72123
67	1	14	0.07143	0.79266
171	1	10	0.10000	0.89266
237	1	8	0.12500	1.01766
289	1	7	0.14286	1.16052
730	1	2	0.50000	1.66052

Çizelge 15’de akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı verilmiştir.

Çizelge 15. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Yaşam Olasılığı $\hat{S}_{AS}(t_i)$	Kaba Yaşam Olasılığı $\hat{S}(t_i)$	Kaba Yığılımlı İnsidans $\hat{I}(t)$	Nedene Özel Yığılımlı İnsidans $\hat{I}_{AS}(t_i)$	Kaba Yığ. İnsidansın Varyansı $var[\hat{I}_1(t_i)]$
0	0	42	1.00000	1.00000	0.00000	0.00000	
1	4	42	1.00000	0.90915	0.09524	0.09085	
2	2	38	0.90476	0.86254	0.14286	0.13746	0.00196
3	1	36	0.85714	0.83891	0.16667	0.16109	0.01274
5	2	32	0.76190	0.78808	0.21429	0.21192	0.00091
6	1	30	0.71429	0.76225	0.23810	0.23775	0.00031
10	2	29	0.69048	0.71145	0.28572	0.28855	0.00048
24	1	25	0.59524	0.68355	0.30953	0.31645	0.00104
27	2	24	0.57143	0.62890	0.35715	0.37110	0.00102
29	1	22	0.52381	0.60096	0.38096	0.39904	0.00169
32	1	21	0.50000	0.57301	0.40477	0.42699	0.00273
40	1	20	0.47619	0.54507	0.42858	0.45493	0.00391
51	1	18	0.42857	0.51561	0.45239	0.48439	0.04137
54	1	17	0.40476	0.48615	0.47620	0.51385	0.00554
67	1	14	0.33333	0.45264	0.50001	0.54736	0.00196
171	1	10	0.23810	0.40956	0.52382	0.59044	0.03686
237	1	8	0.19048	0.36144	0.54763	0.63856	0.06139
289	1	7	0.16667	0.31332	0.57144	0.68668	0.08641
730	1	2	0.04762	0.19004	0.59525	0.80996	0.18827

Çizelge 16'da kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı verilmiştir.

Çizelge 16. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{h}_{AS}(t_i)$	Yığılımlı Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{H}_{AS}(t_i)$
0	0	23	0.00000	0.00000
2	1	21	0.04762	0.04762
4	1	20	0.05000	0.09762
85	1	12	0.08333	0.18095
103	1	10	0.10000	0.28095
137	1	9	0.11111	0.39206
193	1	4	0.25000	0.64206
364	1	3	0.33333	0.97539

Çizelge 17’de kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı verilmiştir.

Çizelge 17. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Yaşam Olasılığı $\hat{S}_{AS}(t_i)$	Kaba Yaşam Olasılığı $\hat{S}(t_i)$	Kaba Yığılımlı İnsidans $\hat{I}(t)$	Nedene Özel Yığılımlı İnsidans $\hat{I}_{AS}(t_i)$	Kaba Yığ. İnsidansın Varyansı $var[\hat{I}_1(t_i)]$
0	0	23	1.00000	1.00000	0.00000	0.00000	
2	1	21	0.91304	0.95350	0.04348	0.04650	
4	1	20	0.86957	0.90699	0.08696	0.09301	0.00201
85	1	12	0.52174	0.83448	0.13041	0.16552	0.00518
103	1	10	0.43478	0.75507	0.17392	0.24493	0.00387
137	1	9	0.39130	0.67566	0.21740	0.32434	0.00571
193	1	4	0.21739	0.52621	0.27175	0.47379	0.03392
364	1	3	0.16304	0.37705	0.32610	0.62295	0.10281

Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı Çizelge 18’de verilmiştir.

Çizelge 18. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel anlık ölüm olasılığı ve yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{h}_{AS}(t_i)$	Yığılımlı Nedene Özel Anlık Ölüm Olasılığı $\hat{H}_{AS}(t_i)$
0	0	23	0.00000	0.00000
1	2	23	0.08696	0.08696
12	1	19	0.05263	0.13959
19	1	18	0.05556	0.19515
29	1	17	0.05882	0.25397
31	1	16	0.06250	0.31647
52	2	15	0.13333	0.44980
54	1	13	0.07692	0.52672
85	1	11	0.09091	0.61763
166	1	8	0.12500	0.74263
175	1	7	0.14286	0.88549
176	1	6	0.16667	1.05216
386	1	2	0.50000	1.55216

Çizelge 19’da kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı verilmiştir.

Çizelge 19. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için nedene özel yaşam olasılığı, kaba yaşam olasılığı, Kaba yığılımlı insidans, nedene özel yığılımlı insidans ve kaba yığılımlı insidansın varyansı

Hafta (t)	Ölüm Sayısı (d)	Risk Altındaki Nüfus (R)	Nedene Özel Yaşam Olasılığı $\hat{S}_{AS}(t_i)$	Kaba Yaşam Olasılığı $\hat{S}(t_i)$	Kaba Yığılımlı İnsidans $\hat{I}(t)$	Nedene Özel Yığılımlı İnsidans $\hat{I}_{AS}(t_i)$	Kaba Yığ. İnsidansın Varyansı $\text{var}[\hat{I}_1(t_i)]$
0	0	23	1.00000	1.00000	0.00000	0.00000	
1	2	23	1.00000	0.91671	0.08696	0.08329	
12	1	19	0.82609	0.86971	0.13044	0.13029	0.00411
19	1	18	0.78261	0.82271	0.17392	0.17729	0.00166
29	1	17	0.73913	0.77572	0.21740	0.22429	0.00129
31	1	16	0.69565	0.72872	0.26088	0.27128	0.00105
52	2	15	0.65217	0.63776	0.34783	0.36224	0.00108
54	1	13	0.56522	0.59054	0.39131	0.40946	0.00709
85	1	11	0.52174	0.53922	0.43874	0.46078	0.01009
166	1	8	0.34783	0.47586	0.48222	0.52414	0.03164
175	1	7	0.30435	0.41251	0.52570	0.58749	0.05388
176	1	6	0.26087	0.34918	0.56918	0.65082	0.10444
386	1	2	0.10870	0.21179	0.62353	0.78821	0.51400

Çizelge 20'de akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri verilmiştir.

Çizelge 20. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri

Hafta	$\hat{I}(t)$	Alt Limit	Üst Limit
4	0.07143	0.02392	0.21333
11	0.09524	0.03652	0.24841
20	0.11905	0.06636	0.21357
40	0.14286	0.08442	0.24175
56	0.19048	0.11604	0.31268
67	0.21429	0.10041	0.45735
82	0.23810	0.08800	0.64421
109	0.26191	0.09094	0.75431
797	0.28572	0.00969	8.42902

Çizelge 21’de akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri verilmiştir.

Çizelge 21. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri

Hafta	$\hat{I}(t)$	Alt Limit	Üst Limit
2	0.14286	0.07783	0.26224
3	0.16667	0.04420	0.62852
5	0.21429	0.16292	0.28238
6	0.23810	0.20598	0.27524
10	0.28572	0.24585	0.33206
24	0.30953	0.25236	0.37966
27	0.35715	0.29973	0.42557
29	0.38096	0.30834	0.47069
32	0.40477	0.31429	0.52129
40	0.42858	0.32199	0.57046
51	0.45239	0.34233	0.59783
54	0.47620	0.35054	0.64690
67	0.50001	0.42035	0.59476
171	0.52382	0.25538	1.07441
237	0.54763	0.22562	1.32926
289	0.57144	0.20849	1.56620
730	0.59525	0.14263	2.48420

Çizelge 22’de kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri verilmiştir.

Çizelge 22. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri

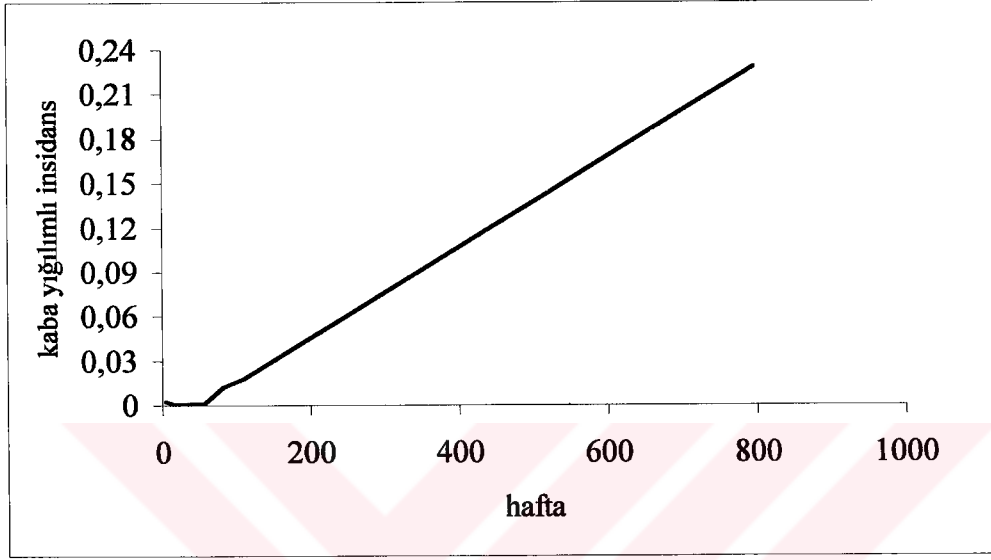
Hafta	$\hat{I}(t)$	Alt Limit	Üst Limit
4	0.08696	0.008501	0.889514
85	0.13041	0.111969	1.572613
103	0.17392	0.034630	0.873577
137	0.21740	0.045315	1.042978
193	0.27175	0.012758	5.788436
364	0.32610	0.003856	27.575844

Çizelge 23’de kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri verilmiştir.

Çizelge 23. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin kaba yığılımlı insidansının güven limitleri

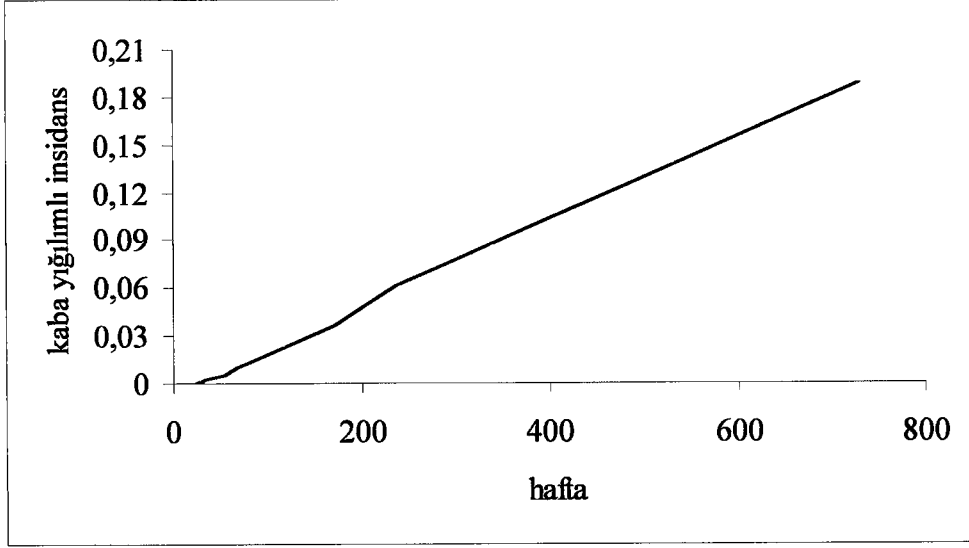
Hafta	$\hat{I}(t)$	Alt Limit	Üst Limit
12	0.13044	0.014193	1.198805
19	0.17392	0.060461	0.500289
29	0.21740	0.103167	0.458121
31	0.26088	0.148776	0.457454
52	0.34783	0.227308	0.532254
54	0.39131	0.148181	1.033354
85	0.43874	0.156141	1.232818
166	0.48222	0.091246	2.548380
175	0.52570	0.065547	4.216191
176	0.56918	0.043895	7.380421
386	0.62353	0.003477	111.810996

Haftalara göre Akut Lösemi hastalarında sepsisten ölenler için bulunan kaba yığılımlı insidans Şekil 9’da verilmiştir.



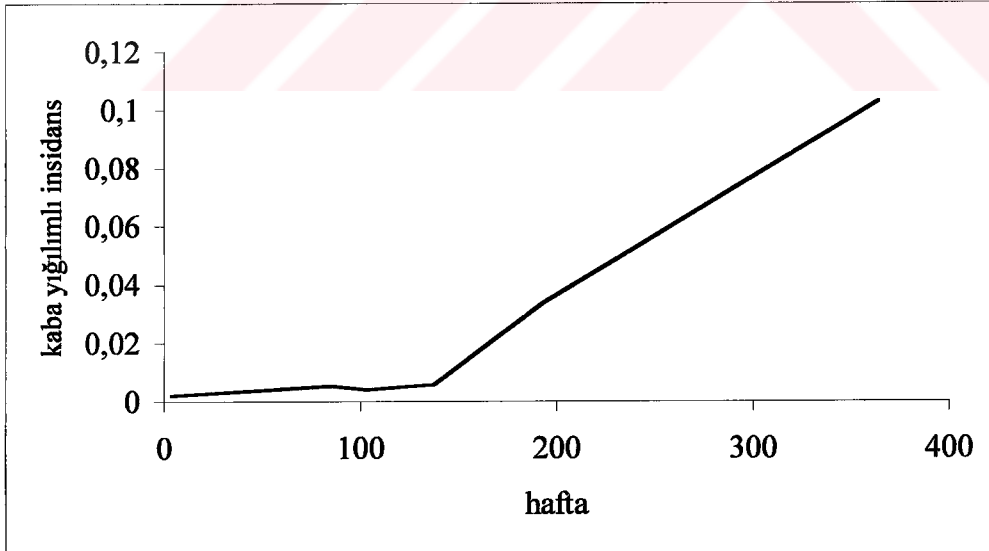
Şekil 9. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı

Haftalara göre akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için bulunan kaba yığılımlı insidans Şekil 10’da verilmiştir.



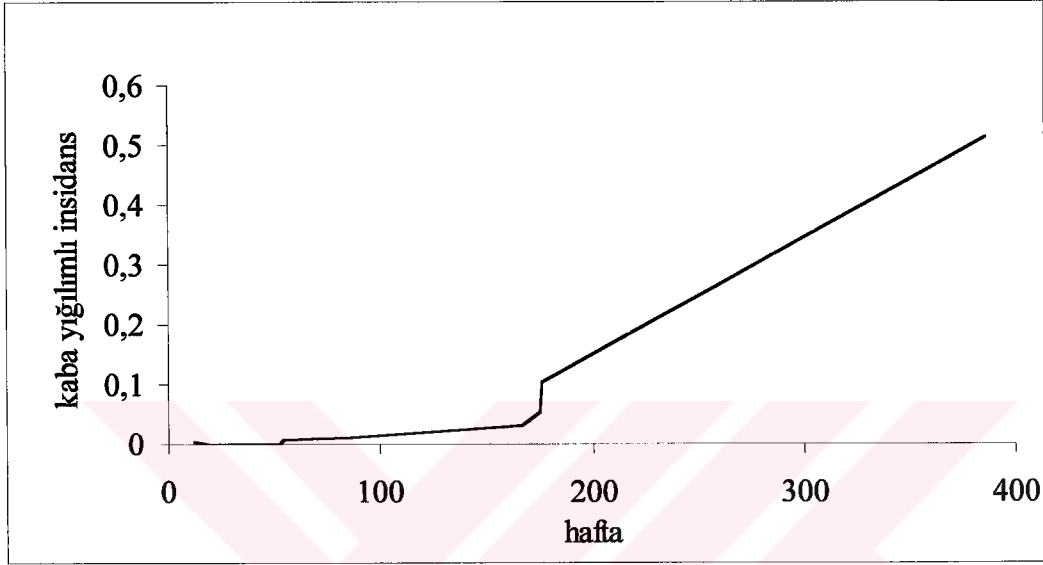
Şekil 10. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı

Haftalara göre kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için bulunan kaba yığılımlı insidans Şekil 11’de verilmiştir.



Şekil 11. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı

Haftalara göre kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için bulunan kaba yığılımlı insidans Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin haftalara göre kaba yığılımlı insidansı

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşam süresi, sağlık düzeyini gösteren en önemli ölçütlerden biridir. Yaşamsal verilerin özelliklerinden dolayı yaygın olarak bilinen istatistiksel yöntemlerle tahminlerin yapılması ya da uygulanan tedavilerin etkinliklerinin belirlenmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı özgün istatistiksel yöntemler geliştirilmiştir. Sağlık verilerinin analizlerinde yaşam süreleri hakkında bilgi sahibi olabilmek amacıyla yaşam analizi uygulanmaktadır (25, 48).

Yaşam analizi özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra hızlı bir biçimde gelişmiştir. Yaşam analizinde veri yapılarına ve test edilecek hipotezlere bağlı olarak farklı yöntemler kullanılmaktadır.

İzlem çalışmalarında hastaların bir kısmı incelenen hastalık türünden bir kısmı da farklı bir nedenden ölebilirler. Yarışan riskler analizi; ölüm nedeni olarak birden fazla nedenin bulunması durumunda tek bir ölüm sebebi seçilip, diğer nedenlerin göz önüne alınmamasıyla bir nedene özel ölüm risklerinin tahminini içerir. İncelenen hastalık tipinde prognostik değişkenlerin bulunduğu durumlarda parametre tahminleri ve bu faktörlerin elemine edilmesiyle yaşam sürelerindeki değişiklikleri bulmak amacıyla yarışan riskler analizi uygulanmaktadır (11). Yarışan riskler analizinde son zamanlarda yığılımlı insidanslar kullanılmaya başlanılmıştır (4, 12). Özellikle kanser vakalarında kanserin tekrarlanmasından korunmak amacıyla parametrik yaklaşımlarda prognostik faktörlerin rolünü değerlendirmek amacıyla yığılımlı insidanslar büyük önem taşımaktadır (16, 20, 30).

Açıklayıcı ortakdeğişkenlerin de bulunduğu yarışan riskler verileri için standart analiz, oransal riskler yaklaşımı ile nedene özel risk fonksiyonlarının modellenmesini içerir (26, 39, 52). Nedene özel risk fonksiyonları seçilmiş bir

ölüm nedeni için yaşam olasılıklarının terimlerinde doğrudan bir açıklama getiremez. Tanımlı ortak değişkenler ile bir birim için marjinal olasılık fonksiyonlarının tahmini kısmi benzerlik yaklaşımından nedene özel risk fonksiyonlarının tahmini ile yapılabilir (26, 34). Yine de bir çok yazar özel bir ölüm nedeninin nedene özel risk fonksiyonlarında ortak değişkenlerin etkisinin yığılımlı insidans fonksiyonlarında kullanılan ortak değişkenlerin etkisinden farklı olabileceğini belirtmişlerdir (32, 50, 60).

Çalışmalarda hesaplanan riskler incelenilen ölüm nedenine özel riskleri vermemektedir. Belirli bir nedenden ölümlerde ölüm verileri kullanılarak bulunan kaba ölüm olasılıkları, net yaşam fonksiyonlarının açıklanması için iyi bir araçtır (23). İncelenilen ölüm nedenine özel risklerin bulunmasında kaba ölüm olasılığı olarak da isimlendirilen yığılımlı insidans grafiklerinden yararlanılır (45). Bu grafik değerleri incelenen bir olayın marjinal olasılık değerleridir. Ölüm sayıları ve risk altındaki nüfus aracılığı ile bulunan yığılımlı insidans değerleri açıklayıcı bilgiler verse de grafiksel gösterimi daha belirgin farkları ortaya koymaktadır (16, 51).

Yarışan riskler analizinin parametrik yaklaşımlarında Cox regresyon yönteminden yararlanılması nedeniyle istatistik paket programları aracılığı ile risklerin tahminleri yapılmaktadır. Parametrik olmayan yaklaşımlar için yarışan riskler analizinde kullanılabilecek bir paket programa rastlanamamıştır.

Çalışmada, akut lösemi ve kronik lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenler (sepsis dışı olan ölüm nedenleri) olarak iki gruba ayrılmıştır.

Çizelge 24 ve 25'de Çizelge 8-11 esas alınarak seçilmiş haftalar için Cox regresyon modeli varsayımı altında bulunan baseline yığılımlı hazard değerleri ve yaşam olasılıkları yüzde olarak verilmiştir. Çalışmaya alınan verilerin yapısı gereği haftalar arasında birbirine yakın değerler çizelgelere alınmıştır.

Çizelge 24. Seçilmiş haftalar için baseline yığılımlı hazard değerleri (%)

Hafta	Akut Lösemi		Kronik Lösemi	
	Sepsis	Diğer Nedenler	Sepsis	Diğer Nedenler
1	-	0.4	-	10.0
3	6.7	0.7	-	-
4	10.3	-	11.1	-
54	-	21.0	-	63.1
56	46.8	-	-	-
85	-	-	21.7	73.6
103	-	-	35.0	-
109	92.2	-	-	-

Çizelge 25. Seçilmiş haftalar için yaşam olasılıkları (%)

Hafta	Akut Lösemi		Kronik Lösemi	
	Sepsis	Diğer Nedenler	Sepsis	Diğer Nedenler
1	-	99.6	-	90.5
3	93.4	99.3	-	-
4	90.2	-	89.5	-
54	-	81.1	-	53.2
56	62.6	-	-	-
85	-	-	80.5	47.9
103	-	-	70.6	-
109	39.8	-	-	-
175	-	-	-	31.9

Cox regresyon modeli varsayımı altında baseline yığılımlı hazard değerleri incelendiğinde lösemi tanısı konmuş bir birimin 4. haftaya kadar ölüm riski sepsisten ölümler için %10'lara kadar yükselmektedir. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölüm riski 4. haftaya kadar %0.7 olarak

bulunmasına rağmen kronik lösemi hastalarında yaklaşık %10 olarak bulunmuştur. 60. haftalarda ölüm riski akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerde yaklaşık %50 olarak bulunmuştur. Kronik lösemi hastalarında ise bu risk %20 olarak görülmektedir. Diğer nedenlerden ölüm riski kronik lösemi hastalarında 60. haftalarda %70'lere ulaşmaktadır. Akut lösemi hastalarında yaklaşık %20 olarak görülmesine rağmen kronik lösemi hastalarında yaklaşık %70 olarak bulunan diğer nedenlerden ölümlerin yarışan risklerde kazanan risk olarak görülmektedir. Kronik lösemi hastalarında ise ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenler arasında benzer riskler görülmektedir. 100. haftadan sonra ölüm riski akut lösemi hastalarında sepsisten ölümlerde %90 olarak görülmektedir. Bu durumda sepsisin akut lösemi hastalarında ölüm riski olarak yarışan riskler içerisinde kazanan risk olduğu söylenebilir. Tedavi süresi arttıkça kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerin arttığı ve kazanan risk olduğu görülmektedir.

Akut lösemi tanısıyla hastaneye başvuran bir hasta için 100. haftadan sonra sepsisten ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle her an ölüme hazırlıklı olunmalı ve hastaları sepsisten korumak için tüm hijyen şartlarının yerine getirilmesi gerekmektedir. Kronik lösemi hastalarında ise diğer nedenlerden ölümlerin kazanan risk olması nedeniyle tedavileri süren hastalarda klinisyenlerin tüm hastalık risklerine karşı aşırı duyarlı olup titiz bir bakım uygulamaları gerekmektedir.

Yaşam olasılıklarına bakıldığında akut lösemili hastaların yaklaşık %90'ı 4. haftaya kadar yaşayacakları gözlenmiştir. Kronik lösemi hastalarında da sepsisten ölümlerde yaşam olasılığı yaklaşık %90 olarak bulunmuştur.

Yaşam olasılıkları için, medyan yaşam süresine bakılmak istendiğinde Kaplan-Meier yöntemine göre akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için medyan yaşam süresi 82 hafta (güven limitleri:16.31-147.69) olarak bulunmuştur. Yaşam olasılığının 80. haftada %50'ye ulaştığı görülmüştür. Bu değer bulunan medyan yaşam süresi ile uyumlu bir değerdir. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için medyan yaşam süresi 193 hafta (güven limitleri:88.73-297.27) olarak bulunmuştur. Yaklaşık olarak 160. haftada yaşam olasılığı

%50'dir. Kaplan-Meier yöntemine göre bulunan medyan yaşam süresinden daha düşük bir değerdir.

Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerde yaşama olasılığı 4. haftaya kadar %99 olarak bulunurken bu olasılık kronik lösemi hastalarında %90 olarak bulunmuştur. Yaşam olasılıkları 60. haftadan itibaren akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölümlerde %50'ye kadar düşmüştür. Kaplan-Meier yöntemine göre akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için medyan yaşam süresi 32 hafta (güven limitleri:1.34-62.66) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastaların yaklaşık olarak %50'sinin 70. haftaya kadar yaşayacağı gözlenmiştir. Kaplan-Meier yöntemine göre bulunan değerden oldukça büyük bir değerdir. Kaplan-Meier yöntemine göre kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için medyan yaşam süresi 85 hafta (güven limitleri:0-222.53) olarak bulunmuştur. Cox regresyon yöntemine göre yaşam olasılığı yaklaşık olarak 65. haftada %50'dir. Bulunan bu değer kronik lösemi hastalarında yüksek bir risk olarak değerlendirilebilir.

Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için Cox regresyon yöntemi uygulandığında ele alınan ölüm yaşı, tedavi yaşı ve cinsiyet değişkenlerinin önemli prognostik değişkenler olmadığı ve kurulan modelde yer almadığı görülmüştür. Ayrıca bulunan skor istatistiklerinin önemli olmadığı tespit edilmiştir. Kurulan model önemli olmadığı için ortak değişkenler göz önüne alınmadan yaşam süresi, her bir zamana karşılık gelen ölüm sayıları ve risk altındaki nüfus alınarak baseline yığılımlı riskler ve yaşam fonksiyonları bulunmuştur.

Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için Cox regresyon yöntemi uygulandığında ele alınan ölüm yaşı ve tedavi yaşı önemli prognostik değişkenler olarak bulunmuştur. β katsayıları, tedavi yaşı için $\beta = 2.56995$, ölüm yaşı için $\beta = -2.55518$ olarak bulunmuştur. Cinsiyet değişkeninin önemli olmadığı ve kurulan modelde yer almadığı görülmüştür.

Cox regresyon yönteminde kurulan modelin önemliliği için ileriye yönelik aşamalı regresyon uygulandığında birinci adımda $-2LL = 131.37526$

ikinci adımda ise $-2LL = 96.66376$ olarak bulunmuştur. Genel kıkare istatistiği birinci adımda $\chi^2 = 9.96$, $p < 0.01^{**}$, ikinci adımda $\chi^2 = 16.76121$, $p < 0.001^{***}$ olarak bulunmuştur.

Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için bulunan β katsayıları aracılığı ile elde edilen Odds Oranları, ölüm yaşı için 0.07768, tedavi yaşı için 13.06518 olarak bulunmuştur. Kurulan Cox regresyon modelinin önemli çıkmasıyla tedaviye başlama yaşının akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerde riski azaltıcı bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Tedavi yaşı arttıkça ve tedavide geçen yıllar arttığı için diğer nedenler söz konusu olduğunda yaşın artmasıyla akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümün 0.078 kat artacağı biçiminde yorum yapılabilir. Ölüm yaşına bakıldığında yaşın ilerlemesiyle ölüm riskini arttırıcı bir etkiye sahip olduğu görülebilir. Tedavi yaşı arttıkça diğer nedenlerden ölümün 13.065 kat artacağı söylenebilir.

Kronik lösemi hastalarında sepsisten ve diğer nedenlerden ölenler için Cox regresyon yöntemi uygulandığında ele alınan ölüm yaşı, tedavi yaşı ve cinsiyet değişkenlerinin önemli olmadığı ve kurulan modelde yer almadığı görülmüştür. Bulunan skor istatistiklerinin önemli olmadığı tespit edilmiştir. Kurulan model önemli olmadığı için ortak değişkenler göz önüne alınmadan yaşam süresi, her bir zamana karşılık gelen ölüm sayıları ve risk altındaki nüfus alınarak baseline yığılımlı riskler ve yaşam fonksiyonları bulunmuştur.

Yarışan riskler analizinde parametrik olmayan yaklaşım uygulanırken ortak değişkenler göz önüne alınmadan yaşam süresi, her bir zamana karşılık gelen ölüm sayıları ve risk altındaki nüfus alınarak işlemler yapılabilir.

Çizelge 26 ve 27'de Çizelge 12-19 esas alınarak seçilmiş haftalar için parametrik olmayan yöntemler aracılığıyla bulunan yığılımlı hazard değerleri ve yaşam olasılıkları yüzde olarak verilmiştir. Çalışmaya alınan verilerin yapısı gereği haftalar arasında birbirine yakın değerler çizelgelere alınmıştır.

Çizelge 26. Seçilmiş haftalar için yığılımlı hazard değerleri (%)

Hafta	Akut Lösemi		Kronik Lösemi	
	Sepsis	Diğer Nedenler	Sepsis	Diğer Nedenler
1	-	9.5	-	8.7
3	5.6	17.6	-	-
4	8.6	-	9.8	-
54	-	72.1	-	52.7
56	33.6	-	-	-
85	-	-	18.1	61.7
103	-	-	28.1	-
109	58.2	-	-	-
175	-	-	-	88.5

Çizelge 27. Seçilmiş haftalar için yaşam olasılıkları (%)

Hafta	Akut Lösemi		Kronik Lösemi	
	Sepsis	Diğer Nedenler	Sepsis	Diğer Nedenler
1	-	100	-	100
3	85.7	85.7	-	-
4	78.6	-	87.0	-
54	-	40.5	-	56.5
56	38.1	-	-	-
85	-	-	52.3	52.3
103	-	-	43.5	-
109	26.2	-	-	-
175	-	-	-	30.4

Parametrik olmayan yöntemlerle yarışan riskler analizi uygulandığında hastalık tanısının konmasından sonra ilk 4 hafta içerisinde sepsisten ölüm riski akut lösemi hastalarında yaklaşık %9 olarak görülürken kronik lösemi hastalarında %10 olarak bulunmuştur. Diğer nedenlerden ölüm riski ise hem akut hem de kronik lösemi hastalarında 1. haftada yaklaşık olarak %10 bulunmasına rağmen 4. hafta akut lösemi hastalarında bu risk %20'lere yükselmiştir. Bir bireyin lösemi tanısı konmasından sonra hem akut lösemi hastalarında hem de kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölüm riski kazanan risktir. Tedavisi süren lösemi hastalarında özellikle ilk haftalardan itibaren diğer hastalıklardan ölüm risklerine dikkat edilerek ölümün geciktirilmesi için özel bir bakım olması gerekmektedir. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölüm riski yaklaşık 150. haftada %50 olarak bulunmuş olmasına rağmen diğer nedenlerden ölüm riski 50. haftada %50'lere yükselmiştir. Tedavinin ilerlemesiyle kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümler artmaktadır. Bu durumda diğer nedenler yarışan riskler içinde yarışı kazanan risk olduğu görülmüştür.

Yaşam olasılığı incelendiğinde akut lösemi hastalarında sepsis için tedavinin başladığı ilk haftalarda yaşam olasılığı %85 olarak bulunmuştur. Hastaların %85'inin yaşayacağı söylenebilirken 4. haftada bu olasılık %78'e düşmüştür. Kronik lösemi hastalarında tedavinin başlangıcında hastaların %100'ünün yaşayacağı söylenebilirken 4. haftada sepsis için %87'sinin yaşayacağı görülmüştür. Akut lösemi hastalarında sepsisten yaşam olasılığının diğer nedenlerden yaşam olasılığından daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca akut lösemi hastalarında sepsisten yaşam olasılığı kronik lösemi hastalarının sepsisten yaşam olasılığından daha düşük olduğu görülmüştür. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölümler için yaşam olasılığı 30. haftada %50 olarak görülürken kronik lösemi hastalarında %70 olarak bulunmuştur. Akut lösemi hastaları için hastalığın tanısının konmasından sonra yaşam olasılıklarının hızla düşmesi nedeniyle ölümlerde yarışan risklerin bir farkı bulunmadığı ve her türlü riskin hastalar için yaşamları konusunda büyük bir risk olduğu söylenebilir.

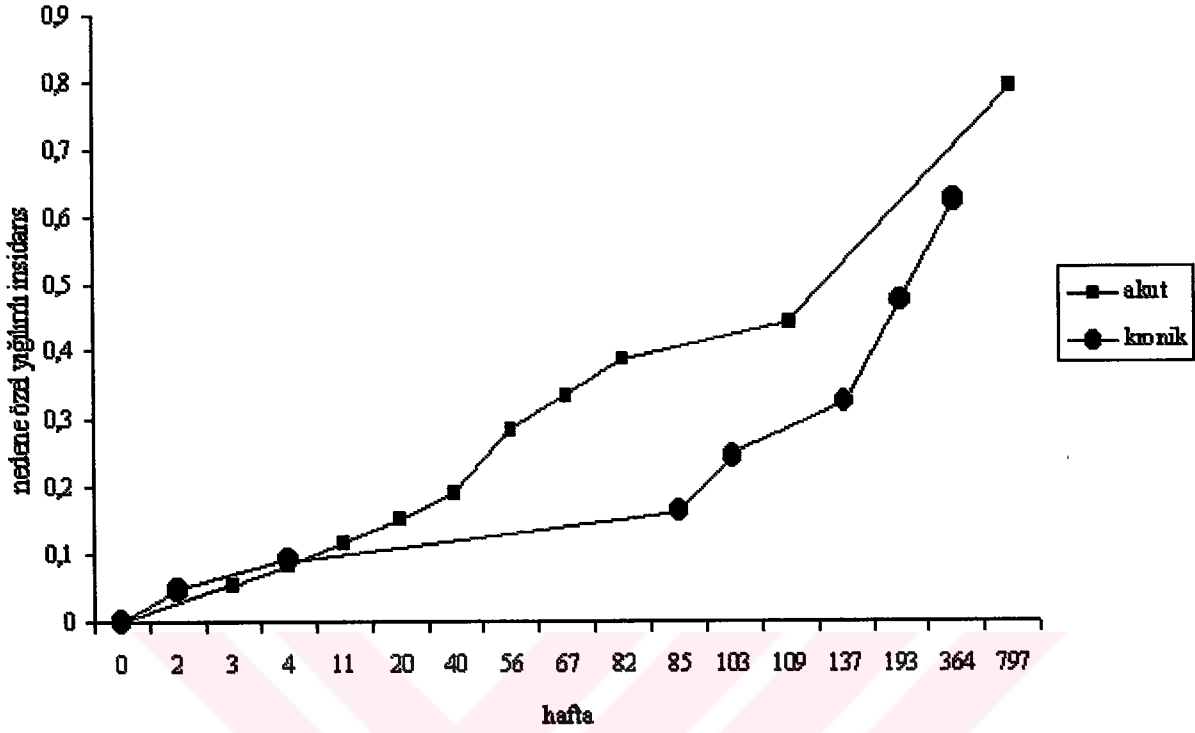
Çizelge 28'de akut ve kronik lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları verilmiştir.

Çizelge 28. Seçilmiş haftalarda akut ve kronik lösemi hastalarında nedene özel yığılımlı insidanslar

Hafta	Akut Lösemi		Kronik Lösemi	
	Sepsis	Diğer Nedenler	Sepsis	Diğer Nedenler
1	-	9.1	-	8.3
3	5.4	16.1	-	-
4	8.2	-	9.3	-
54	-	51.4	-	40.9
56	28.6	-	-	-
85	-	-	16.6	46.1
103	-	-	24.5	-
109	44.1	-	-	-
175	-	-	-	58.7

Yığılımlı insidans terimi özellikle yarışan riskler analizinde çok değişik amaçlar için kullanılmaktadır. Cheng ve arkadaşlarının (1998) ve Gooley ve arkadaşlarının (1999) çalışmalarında belirttiği gibi yığılımlı insidans fonksiyonu, nedene özel riski, kaba insidans eğrisini ve nedene özel ölüm olasılığını gösterir (12, 31).

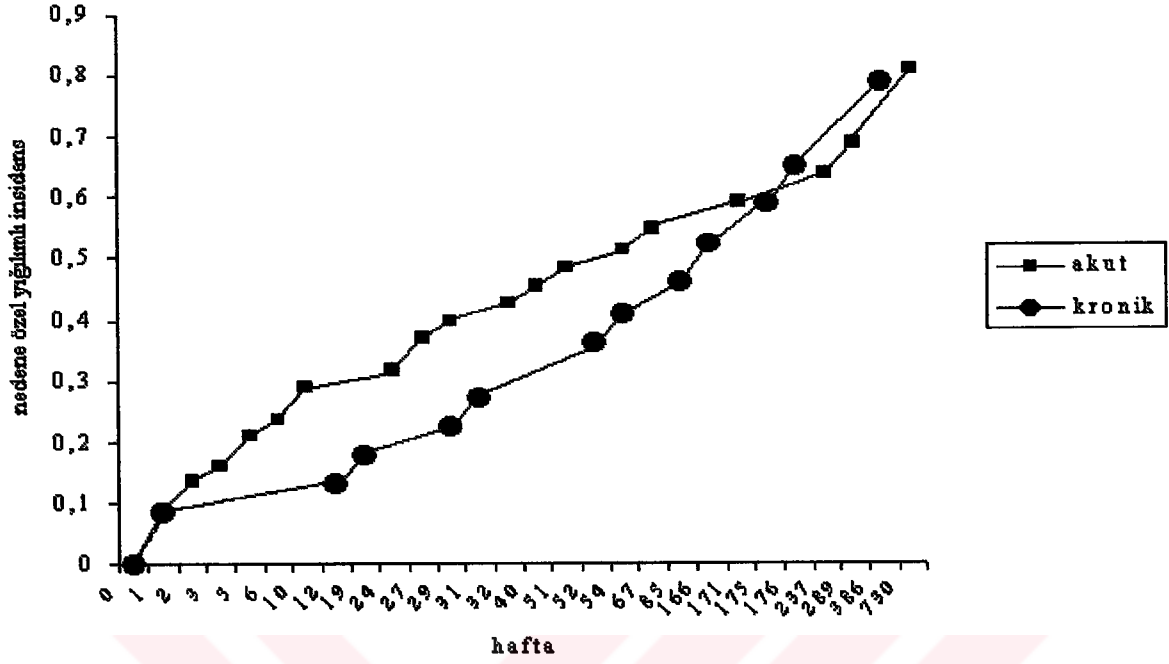
Şekil 13'de akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları verilmiştir.



Şekil 13. Akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları

Akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları incelendiğinde akut lösemi hastalarında insidansın kronik lösemi hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

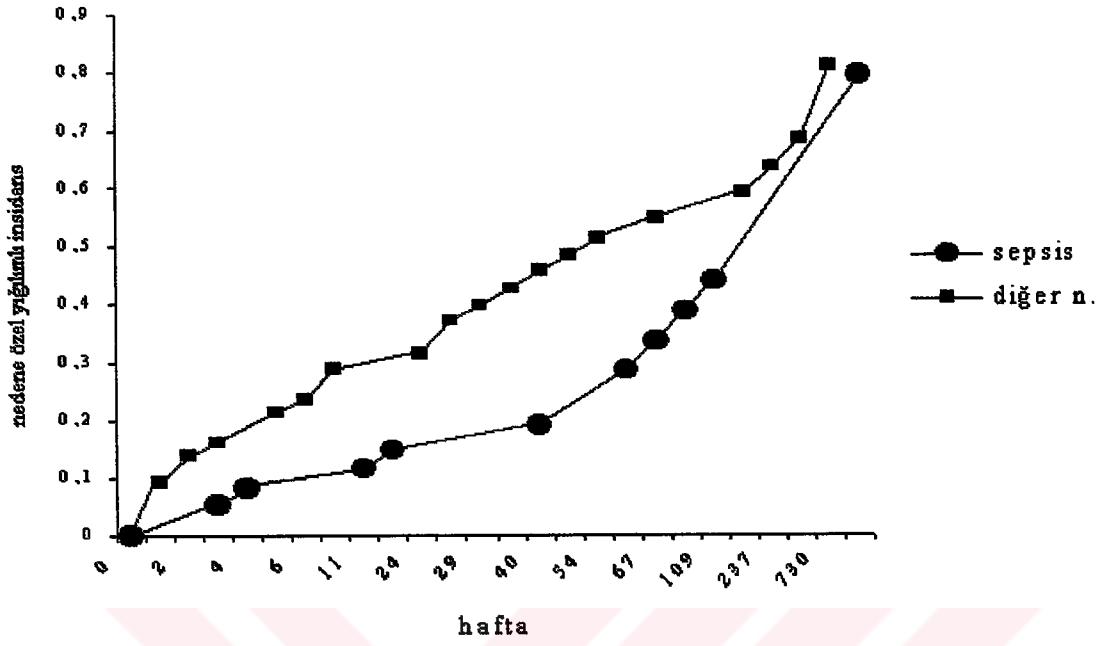
Şekil 14'de akut ve kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları verilmiştir.



Şekil 14. Akut ve kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerin nedene özel yığılımlı insidansları

Diğer nedenlerden ölümler incelendiğinde akut lösemi hastalarında nedene özel yığılımlı insidansın kronik lösemi hastalarından daha yüksek olduğu görülmüştür.

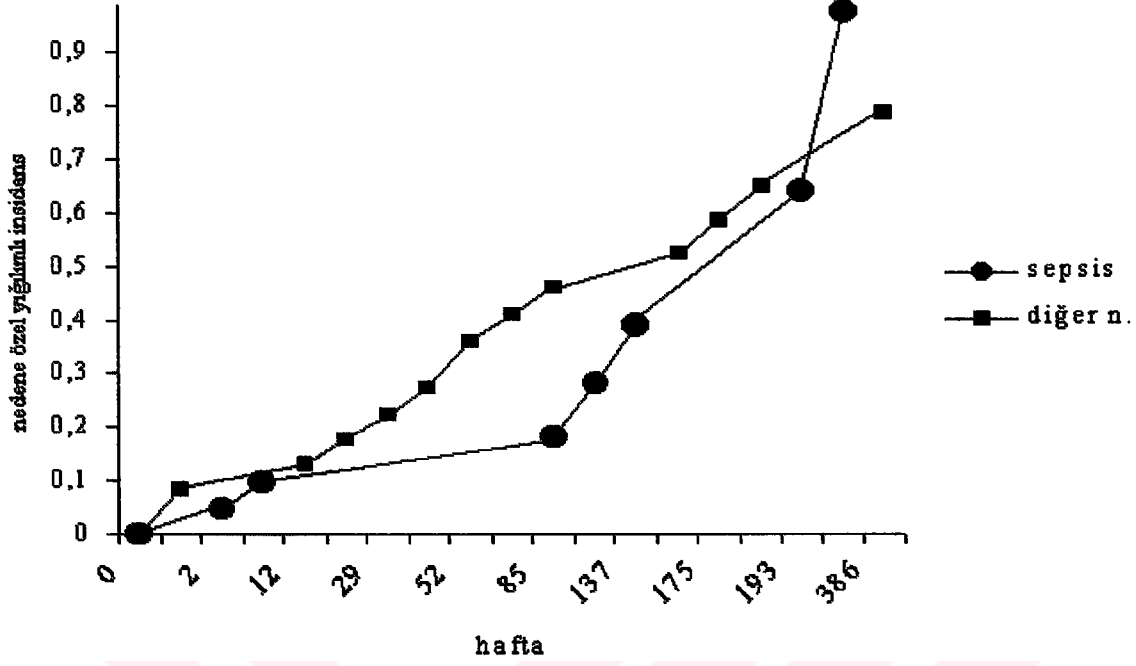
Şekil 15’de akut lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenler için bulunan nedene özel yığılımlı insidanslar verilmiştir.



Şekil 15. Akut lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları

Akut lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları incelendiğinde diğer nedenlerden ölenlerin insidanslarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Şekil 16'da kronik lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenler için bulunan nedene özel yığılımlı insidanslar verilmiştir.



Şekil 16. Kronik lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları

Kronik lösemi hastalarında da sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin nedene özel yığılımlı insidansları incelendiğinde diğer nedenlerden ölenlerin insidanslarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yığılımlı hazard fonksiyonu; Şekil 1-4 incelendiğinde akut lösemi hastalarında sepsisten ölüm risklerinin hastalığın teşhisinin konulmasından sonra sürekli bir artış içinde olduğu görülmüştür. Diğer nedenlerden ölüm risklerinde ilk haftalarda artışın az olduğu 30. haftadan sonra hızlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölüm riskinin 100. haftaya kadar artışının az olduğu daha sonra hızlı bir yükselme görüldüğü belirlenmiştir. Diğer nedenlerden ölüm riski incelendiğinde teşhis konulduktan sonra sürekli bir artış olduğu görülmüştür.

Yaşam olasılığı grafiklerinde akut lösemi hastalarında sepsisten ölümlerde 100. haftalara kadar az bir eğimle düştüğü 100. haftalardan sonra düşüşün hızlandığı görülmüştür. Diğer nedenlerden yaşam olasılığı

incelendiğinde 170. haftaya kadar çok az bir düşüşün görüldüğü 170. haftadan sonra hızlı bir biçimde azaldığı görülmüştür. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ve diğer nedenlerden yaşam olasılığının benzer bir şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Çalışmadaki bulgular parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlara göre karşılaştırıldığında, parametrik yaklaşım bulgularının daha yüksek değerler olduğu gözlenmiştir. Parametrik analizlerde parametre tahminleri ve kurulan model ile elde edilen sonuçlar, parametrik olmayan yöntemlerden elde edilen sonuçlara göre daha güvenilirdir. Yarışan riskler analizine eğer parametrik yaklaşımlara göre çözümler yapılabilirse uygulamalarda bu yaklaşımın parametrik olmayan yaklaşıma tercih edilmesi gerekir ancak veri yapısı ve bazı kısıtlılıklar nedeniyle parametrik olmayan yöntemlerin uygulanmasının gerektiği durumlarda parametrik olmayan sonuçlar karar vermede kullanılabilir.

Yapılan literatür araştırması sonucu çalışmaya uygun, bulguların karşılaştırılabileceği çalışmalara rastlanmamıştır. Benzer çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Kay (1986) çalışmasında Green ve Byar (1980) çalışmasının verilerine dayanarak prostat kanserli 506 hastaya verilen diethylstilbestrol (DES) dozlarının tedavi etkinliklerini karşılaştırmıştır. Ölüm nedeni olarak kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diğer nedenler alınmıştır. Farklı dozlarda verilen DES grupları, yaş, ağırlık, hareket kısıtlılığı, kardiyovasküler hastalık öyküsü, serum hemoglobin düzeyi ve lezyonların boyutu prognostik değişken olarak alınmıştır. Cox regresyon modeli uygulandığında farklı dozlarda verilen DES grupları her üç ölüm nedeninde önemli prognostik değişken olarak bulunarak modele katılmıştır. Yaş; kardiyovasküler hastalıklardan ve diğer nedenlerden ölümlerde, ağırlık ve hareket kısıtlılığı; diğer nedenlerden ölümlerde, kardiyovasküler hastalık öyküsü; kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerde, serum hemoglobin düzeyi ve lezyonların boyutu; kanserden ölümlerde önemli bulunarak modele katılmıştır (35).

Ayrıca Cheng ve arkadaşları (1998) aynı verilere dayanarak bu verilere ilişkin yığılımlı insidans fonksiyonlarını tahmin etmişlerdir. Yaşı 75'den küçük,

kardiyovasküler öyküsü bulunmayan ve lezyonu 30 cm²'den küçük ya da eşit olan hastalarda yığılımlı insidans grafikleri çizilmiştir. Düşük dozda verilen DES gruplarında yaş grubu 75-79 aralığında, kardiyovasküler öyküsü olan ve lezyonu 30 cm²'den küçük olan hastalarda ise yüksek dozda verilen DES gruplarında yığılımlı insidansın daha büyük çıktığı bulunmuştur (12).

Gaynor ve arkadaşları (1988) çalışmalarında ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) hastalarında tamamen iyileşip iyileşmemelerine göre gruplara ayırarak yaş, cinsiyet, hastalık semptomları ve biyokimyasal değerlerine göre risk faktörlerini incelemiştir. Memorial Sloan-Kettering Kanseri merkezinde 1986 ve 1988 yılları arasında izlenen 199 ALL hastasında tamamen iyileşen hastalarda kandaki beyaz küre sayısı=10000/μL, akut undifferentiated lösemi morfolojisi olan ve yaş>50 olan hastalarda nedene özel hazard riskler düşük bulunmuştur. Çeşitli kemik iliği nakli geçiren hastalarda serum albumin konsantrasyonu≤3.5 g/dL, yaş>50, akut undifferentiated lösemi morfolojisi olan, düşük Karnofsky performansı olan ve kilo kaybı >%5 olan hastalarda nedene özel hazard riskler yüksek bulunmuştur (29). Çalışmamızda akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümlerde uygulanan Cox Regresyon Modelinde ölüm yaşı ve tedavi yaşı önemli bulunmuştur. Cinsiyetin önemli çıkmadığı görülerek modele alınmamıştır. Çocuklarda ve yetişkinlerde erken yaşlarda tedavi başlanıldığında iyileşme görülmektedir. Gaynor ve arkadaşlarının çalışmalarında da ALL hastalarında benzer sonuçlar olduğu görülmüş ve yaş ≤ 25 ise tamamıyla iyileşme oranı %88.3 olarak bulunmuştur.

Cornelissen ve arkadaşları (2001) 1988 ve 1999 yılları arasında 127 hastada gerçekleştirdikleri düşük riskli ALL hastalarında akraba olmayan birimlerde kemik iliği nakli yapılarak 1., 2. ve 3. dönemlerde iyileşme gösteren ve iyileşme göstermeyen gruplar ve ölüm nedeni olarak lösemi nedeniyle ölümler ile diğer nedenlerden ölen hastalara yarışan riskler analizini uygulamışlardır. Lösemi ile ilgili ölümlerde 3 farklı zamanlarda iyileşme gösterenler ve iyileşme göstermeyenler arasında yığılımlı insidans grafikleri benzer olarak bulunurken diğer nedenlerden ölümlerde 3 farklı zamanlarda iyileşme gösterenler ve iyileşme göstermeyenler arasında yığılımlı insidanslar grafikleri oldukça farklı olarak

bulunmuştur. İyileşme göstermeyenlerin yığılımlı insidansları diğer 3 farklı dönemlerde iyileşenlerden büyük olarak bulunmuştur (15).

Pepe ve Mori (1993) çalışmalarında 1981 ve 1988 yılları arasında Fred Hutchinson kanser araştırma merkezinde yapılan çalışmada kemik iliği nakli yapılan akut GVHD (Graft Versus Host Disease) hastaların kronik GVHD hastalarına göre iyileşme gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca yarışan riskler verilerinde Kaplan-Meier grafiklerinin bir sonuç vermediğini göstermişlerdir. Nedene özel yığılımlı insidans grafiğinde GVHD nedeniyle ölen hastaların akut ve kronik GVHD hastalarında insidanslarının benzer olduğu, diğer nedenlerden ölen akut GVHD hastalarında kronik GVHD hastalarına göre insidanslarının daha yüksek olarak bulunduğu görülmüştür (51).

Klinikte yaşamsal verilerin analizinde izlem çalışmalarında bilinen istatistiksel yöntemler yeterli olmadığı için ileri istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır ve konu ile ilgili biyoistatistik uzmanının görüşüne başvurulmalıdır. İzlem çalışmalarında bilinen istatistiksel yöntemlerle uygun sonuçlar vermeyebilir. Bu nedenle yaşam tablosu yöntemlerinin izlem çalışmalarında kullanılması daha uygun olur. Özellikle ölüm nedeni olarak birden fazla neden gözönüne alınıyor ise yaşamsal verilerin analizinde yarışan risklerden faydalanılmalıdır. Farklı prognostik faktörlerin ölüm nedenlerine etkisinde ise Cox regresyon modeli aracılığıyla yarışan riskler kullanılmalıdır.

Günümüzde sağlık alanındaki gelişmeler çok hızlı olmaktadır. Bilgisayar teknolojisinin yaygın olarak kullanılmasıyla sağlık alanındaki tanı, tedavi ve değerlendirme ile ilgili gelişmeler de daha hızlı olarak artmıştır.

Sağlık sistemlerinde gelişmelerin daha hızlı olabilmesi için birinci koşul iyi bir kayıt sisteminin bulunmasıdır. Doğru, yeterli ve güncel kayıtlara ulaşılabiliyorsa yapılacak çalışmaların daha hızlı, daha doğru ve daha güvenilir olacağı açıktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. AALEN, O.: Nonparametric Inference for A Family of Counting Processes, The Annals of Statistics, 6(4), 701-726, 1978.
2. BAL, C.: Tedavi Sonrası İzlem Verilerinin Cox Regresyon Aracılığı İle İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, 1997.
3. BEISER, A., D'AGOSTINO, R.B., SESHADRI, S., SULLIVAN L.M., WOLF, P.A.: Computing Estimates of Incidence, Including Lifetime Risks: Alzheimer's Disease in The Framingham Study. The Practical Incidence Estimators (PIE) Macro, Statistics in Medicine, 19, 1495-1522, 2000.
4. BENICHOU, J., GAIL, M.H.: Estimates of Absolute Cause-Specific Risk in Cohort Studies, Biometrics, 46, 813-826, 1990.
5. BOX-STEFFENSMEIER, J.M., ZORN, C.J.W.: Durations Models and Proportional Hazards in Political Science, Annual Meeting of The Midwest Political Science Association, April 23-25, Chicago, Illinois, 1998.
6. BÖHEIM, R.: Austrian Unemployment Durations, Research Paper, <http://netec.mcc.ac.uk/WoPEc/data/JEL/J6.html> , 1999.
7. BRESLOW, N.E.: Covariance Analysis of Censored Survival Data, Biometrics, 30, 89-99, 1974.
8. BRESLOW, N.E., CROWLEY, J.: A Large Sample Study of The Life Table and Product Limit Estimates Under Random Censorship, The Annals of Statistics, 2(3), 437-453, 1974.
9. BRESLOW, N.E.: Analysis of Survival Data Under The Proportional Hazards Model, Int. Stat. Rev., 43(1), 45-58, 1975.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

10. CARRIERE K.C., KOCHAR, S.C.: Comparing Sub-survival Functions in A Competing Risks Model, Lifetime Data Analysis, 6(1), 85-97, 2000.
11. CHAO, E.C.: Gibbs Sampling for Long-Term Survival Data with Competing Risks, Biometrics, 54, 350-366, 1998.
12. CHENG, S.C., FINE, J.P., WEI, L.J.: Prediction of Cumulative Incidence Function Under the Proportional Hazards Model, Biometrics, 54, 219-228, 1998.
13. CHIANG, C.L.: Competing Risks and Conditional Probabilities, Biometrics, 26, 767-776, 1970.
14. CHIANG, C.L.: The Life Table and Its Applications, Robert Krieger Publishing Company, Florida, 1984.
15. CORNELISSEN, J.J., CARSTON, M., KOLLMAN, C., KING R., DEKKER A.W., LOWENBERG B., ANASETTI, C.: Unrelated Marrow Transplantation for Adults Patients with Poor-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Strong Graft-Versus-Leukemia Effect and Risk Factors Determining Outcomes., Blood, 97 (6) , 1572-1577, 2001.
16. CRONIN K.A., FEUER, E.J.: Cumulative Cause-Specific Mortality for Cancer Patients in The Presence of Other Causes: A Crude Analogue of Relative Survival, Statistics in Medicine, 19, 1729-1740, 2000.
17. COX, D.R., OAKES, D.: Analysis of Survival Data, Chapman and Hall, London, 1984.
18. COX, D.R.: Regression Models and Life Tables (With Discussion), Journal of The Royal Statistical Society, B34, 187-220, 1972.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

19. DAVID, H.A., MOESCHBERGER, M.L.: The Theory of Competing Risks, Charles Griffin and Company Ltd., London, 1978.
20. DI SERIO, C.: Adressing the Competing Risks as A Univariate Framework: An Alternative Statistical Tool with No Independence Assumed, <http://economia.unipv.it/Eco-Pol/ABS/abs101.html>, 1999.
21. DOW, W.H., PHILIPSON, T., MARTIN, X., HOLMES, J.: Health Investment Complementarities Under Competing Risks, <http://netec.mcc.ac.uk/WoPEc/data/Papers/upfupfgen192.html>, Research Notes, 1994.
22. DUCROCQ, V., BESBES, B., PROTAIS M.: Genetic Improvement of Laying Hens Viability Using Survival Analysis, Genet. Sel. Evol., 32, 23-40, 2000.
23. EDERER, F.: The Effect of Adjusting for Competing Mortality Risks, American Journal of Public Health, 54(7), 1129-1133, 1964.
24. ELANDT-JOHNSON, R.C., JOHNSON, L.: Survival Models and Data Analysis, John Wiley and Sons, 1980.
25. EL-SAYED, N., SUCHINDRAN, C.M.: Multi-State Mortality by Cause of Death: A Life Table Anlysis, Journal Royal Statistical Society A, 147(4), 582-597, 1984.
26. FINE, J.P., GRAY, R.J.: A Proportional Hazards Model for The Subdistribution of A Competing Risks, JASA, 94(446), 496-509, 1999.
27. FLEMING, T.R., LIN, D.Y.: Survival Analysis in Clinical Trials: Past Developments and Future Directions, Biometrics, 56, 971-983, 2000.
28. GAIL, M.: A Review and Critique of Some Models Used in Competing Risk Analysis, Biometrics, 31, 209-222, 1975.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

29. GAYNOR, J. et al: A Cause- Specific Hazard Rate Analysis of Prognostic Factors Among 199 Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: The Memorial Hospital Experience Since 1969, Journal of Clinical Oncology,, 6(6), 1014-1030, 1988.
30. GAYNOR, J. et al: On The Use of Cause-Specific Failure and Conditional Failure Probabilities: Examples From Clinical Oncology Data, JASA, 88(422), 400-409, 1993.
31. GOOLEY, T.A., LEISENRING, W., CROWLEY, J., STORER, B.E.: Estimation of Failure Probabilities in The Presence of Competing Risks: New Representations of Old Estimators, Statistics in Medicine, 18, 695-706, 1999.
32. GRAY, R.J.: A Class of K-Sample Tests for Comparing The Cumulative Incidence of A Competing Risks, The Annals of Statistics, 16(3), 1141-1154, 1988.
33. GÜLESEN, Ö.: Epidemiyoloji, Bursa Üniv. Yayın No=3-013-0043, Bursa, 1981.
34. KALBFLEISCH, J.D., PRENTICE, R.L.: The Statistical Analysis of Failure Time Data, Wiley, Newyork, 1980.
35. KAY, R.: Treatment Effects in Competing Risks Analysis of Prostate Cancer Data, Biometrics, 42, 203-211, 1986.
36. KIMBALL, A.W.: Models for The Estimation of Competing Risks From Grouped Data, Biometrics, 25, 329-337, 1969.
37. KLEIN, J.P., MOESCHBERGER, M.L.: Bounds on Net Survival Probabilities for Dependent Competing Risks, Biometrics, 44, 529-538, 1988.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

38. KUNDU, D., BASU, S.: Analysis of Incomplete Data in Presence of Competing Risks, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 87(2), 221-239, 2000.
39. LARSON, M.G.: Covariate Analysis of Competing Risks Models with Log-Linear Models, *Biometrics*, 40, 459-469, 1984.
40. LINDKQVIST, H., BELYAEV, Y.: A Class of Nonparametric Tests in The Competing Risks Model When Comparing Two Samples, <http://www.matstat.umu.se/varia/reports.html>, Research Reports, Umea University, Sweden, 1995.
41. LUNN, M., MCNEIL, D.: Applying Cox Regression to Competing Risks, *Biometrics*, 51, 524-532, 1995.
42. LUNN, M.: Applying k-Samples Tests to Conditional Probabilities for Competing Risks in A Clinical Trail, *Biometrics*, 54, 1662-1672, 1998.
43. MACKENBACH, J.P., KUNST, A.E., LAUTENBACH, H., BIJLSMA, F., OEL, Y.B.: Competing Causes of Deaths: An Analysis using Multiple-Cause-of-Death Data from The Netherlands, *American Journal of Epidemiology*, 141(5), 466-475, 1995.
44. MARUBINI, E., VALSECCHI, M.G.: Analysing Survival Data From Clinical Trails and Observational Studies, John Wiley and Sons, 1995.
45. MARUBINI, E., MARIANI, L., SALVADORI, B., SACCOZZI, R., MERSON, M., ZUCALI, R., RILKE, F.: Results of Breast Cancer Surgery Trial Compared with Observational Data from Routine Practice, *Lancet*, 347(9007), 1000-1003, 1996.
46. McCALL, B.P: The Non-Parametric Identifiability of a Competing Risks Model with Regressors, The Econometric Society's 1992 North American Summer Meeting in Seattle WA, 1992.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

47. OHNO-MACHADO, L., WALKER, M.G., MUSEN, M.A.: Hierarchical Neural Networks for Survival Analysis, http://smi-web.stanford.edu/pubs/SMI_Abstracts/SMI-94-0542.html, MEDINFO 95, The Eighth World Congress on Medical Informatics, Vancouver, BC, Canada, 828-832. 1995.
48. ÖZDAMAR, K.: SPSS ile Biyoistatistik, Kaan Kitabevi, Eskişehir, 2001.
49. PARMAR, M.K.B., MACHIN, D.: Survival Analysis, John Wiley and Sons Ltd., Englang, 1995.
50. PEPE, M.S.: Inference for Events with Dependent Risks in Multiple Endpoint Studies, Journal of The American Statistical Association, 86, 770-778, 1991.
51. PEPE, M.S., MORI, M.: Kaplan-Meier, Marginal or Conditional Probability Curves in Summarizing Competing Risks Failure Time Data?, Statistics in Medicine, 12, 737-751, 1993.
52. PRENTICE, R.L., KALBFLEISCH J.D. et al: The Analysis of Failure Times in The Presence of Competing Risks, Biometrics, 34, 541-554, 1978.
53. SHEN, Y., CHENG S.C.: Confidence Bands for Cumulative Incidence Curve Under The Additive Risk Model, Biometrics, 55, 1093-1100, 1999.
54. SHKOLNIKOV, V.M., MCKEE, M., VALLIN, J., AKSEL, E., LEON, D., CHENET, L., MESLE, F.: Cancer, Mortality in Russia and Ukraine: Validity, Competing Risks and Cohort Effects, International Journal of Epidemiology, 28, 19-29, 1999.
55. SMITHS, J.M.A., HOUWELINGEN , H.C.V., MEESTER, J.D., PERSIJN, G.G., CLAAS, F.H.J.: Analysing of The Renal Transplant Waiting List - Application of a Parametric Competing Risk Method, Transplantation, 66(9), 1146-1153, 1998.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

56. SPSS INC.: SPSS Advanced Models 10.0, SPSS Inc., Chicago, 1999.
57. STRAWDERMAN, R.L., HUANG, X.: A Note on The Breslow Estimator, Cornell University Biometrics Department Technical Report BU-1548-M, www.biom.cornell.edu/Homepages/Robert_Strawderman/downloads/bu1548.pdf, 2001.
58. SUN, Y AND TIWARI, R.C.: Comparing Cause-Specific Hazard Rates of a Competing Risks Model with Censored Data, Analysis of Censored Data IMS Lecture Notes-Monograph Series (1995) Volume 27, 255-270, 1995.
59. SÜMBÜLOĞLU, K.: Sağlık Alanına Özel İstatistiksel Yöntemler, Somgür Yayıncılık, Ankara, 2000.
60. WEI L.J., LIN, D.Y., WEISSFELD, L.: Regression Analysis of Multivariate Incomplete Failure Time Data by Modelling Marginal Distributions, JASA, 84(408), 1065-1073, 1989.
61. WOHLFAHRT, J., ANDERSEN, P.K., MELBYE, M.: Multivariate Competing Risks, Statistics in Medicine, 18, 1023-1030, 1999.
62. ZHAN Y.: A Profile Likelihood Approach to The Proportional Hazards Model with Interval Censored Data, <http://www.insightful.com/resources/whitepapers/default.html#12> MathSoft Research, 1998.

ÖZGEÇMİŞ

1965 yılında Eskişehir’de doğdu. İlkokulu 1977 yılında bitirdi. 1982 yılında ortaöğretimini tamamlayarak aynı yıl Anadolu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü’ne girdi. Bu bölümden 1987 yılında mezun oldu. 1990 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’na Araştırma Görevlisi olarak atandı. 1993 yılında yüksek lisansını tamamladı. Halen Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak görevini sürdürmektedir.

EK 1. AKUT LÖSEMİ HASTALARI VERİLERİ

Hasta No	Doğum Tarihi	Cins	Tedavinin Başladığı Tarih	Ölüm tarihi	Yaşam Süresi (Hafta)	Ölüm Nedeni
1	1977	Erkek	21.06.1991	27.02.1996	237	Diğer Nedenler
2	1976	Kadın	06.01.1994	23.01.1995	54	Diğer Nedenler
3	1948	Kadın	14.04.1993	10.05.1995	56	Sepsis
4	1976	Erkek	03.05.1990	22.11.1990	27	Diğer Nedenler
5	1940	Kadın	08.12.1995		229	Sepsis
6	1940	Erkek	01.10.1988		602	Sepsis
7	1959	Kadın	01.12.1998	09.06.1999	29	Diğer Nedenler
8	1955	Erkek	27.12.1993	06.01.1994	2	Diğer Nedenler
9	1978	Erkek	05.01.1993	02.08.1994	82	Sepsis
10	1976	Kadın	20.04.1993	03.02.1994	40	Sepsis
11	1975	Kadın	30.01.1990	21.04.1991	67	Diğer Nedenler
12	1919	Erkek	24.03.1993	23.10.1993	24	Diğer Nedenler
13	1964	Kadın	12.03.1993	02.07.1994	67	Sepsis
14	1953	Kadın	06.02.1980	03.04.1994	730	Diğer Nedenler
15	1977	Kadın	02.12.1989		542	Diğer Nedenler
16	1941	Kadın	19.10.1993	03.12.1993	6	Diğer Nedenler
17	1959	Erkek	30.12.1989		538	Diğer Nedenler

18	1954	Erkek	16.09.1998	20.10.1998	5	Diğer Nedenler
19	1949	Erkek	27.01.1998	11.02.1998	3	Sepsis
20	1960	Erkek	21.09.1978	20.01.1994	797	Sepsis
21	1945	Kadın	12.01.1994	10.02.1995	56	Sepsis
22	1959	Erkek	26.01.1994	27.09.1994	32	Diğer Nedenler
23	1970	Kadın	08.02.1990	14.03.1990	5	Diğer Nedenler
24	1950	Erkek	22.06.1995	22.11.1995	20	Sepsis
25	1941	Erkek	31.03.1994	04.07.1997	171	Diğer Nedenler
26	1939	Kadın	19.04.1989	04.07.1989	10	Diğer Nedenler
27	1962	Erkek	05.12.1990	25.02.1991	11	Sepsis
28	1974	Erkek	13.07.1992	23.08.1994	109	Sepsis
29	1928	Kadın	21.05.1992	12.06.1992	3	Diğer Nedenler
30	1930	Erkek	31.05.1991	10.06.1991	1	Diğer Nedenler
31	1932	Erkek	15.06.1995	17.07.1995	4	Sepsis
32	1952	Kadın	16.07.1993	27.07.1993	1	Diğer Nedenler
33	1938	Kadın	07.04.1996	28.10.1996	27	Diğer Nedenler
34	1951	Erkek	20.06.1991		452	Diğer Nedenler
35	1955	Kadın	24.02.1993	13.02.1994	51	Diğer Nedenler
36	1955	Erkek	04.04.1992	23.04.1992	3	Sepsis
37	1975	Erkek	05.01.1989	14.08.1994	289	Diğer Nedenler
38	1920	Erkek	21.02.1991	22.02.1991	1	Diğer Nedenler
39	1950	Erkek	28.02.1992	05.03.1992	1	Diğer Nedenler

40	1966	Kadın	05.12.1992	05.10.1993	40	Diğer Nedenler
41	1938	Kadın	17.08.1992	02.09.1992	2	Diğer Nedenler
42	1972	Erkek	20.08.1992	03.11.1992	10	Diğer Nedenler



EK 2. KRONİK LÖSEMİ HASTALARI VERİLERİ

Hasta No	Doğum Tarihi	Cins	Tedavinin Başladığı Tarih	Ölüm Tarihi	Yaşam Süresi (Hafta)	Ölüm Nedeni
1	1975	Kadın	04.11.1997	23.03.1998	19	Diğer Nedenler
2	1965	Kadın	13.02.1997	18.11.1999	193	Sepsis
3	1912	Kadın	18.03.1996	12.11.1997	85	Diğer Nedenler
4	1950	Kadın	14.05.1986	16.10.1989	176	Diğer Nedenler
5	1923	Kadın	22.06.1999	12.07.1999	2	Sepsis
6	1924	Erkek	26.05.1991	11.08.1994	166	Diğer Nedenler
7	1932	Kadın	26.05.1988	10.11.1995	386	Diğer Nedenler
8	1953	Erkek	11.01.1995	18.09.1996	85	Sepsis
9	1968	Erkek	10.07.1992	27.02.1995	137	Sepsis
10	1927	Erkek	31.08.1990	12.01.1994	175	Diğer Nedenler
11	1932	Erkek	19.09.1996		188	Diğer Nedenler
12	1950	Erkek	27.11.1995	29.11.1996	52	Diğer Nedenler
13	1936	Kadın	23.06.1992	23.06.1999	364	Sepsis
14	1963	Kadın	26.04.1993	16.12.1993	31	Diğer Nedenler
15	1932	Kadın	02.05.1995	07.04.1997	103	Sepsis
16	1956	Kadın	16.06.1999	18.07.1999	4	Sepsis
17	1947	Kadın	20.01.1994	23.01.1995	52	Diğer Nedenler
18	1934	Erkek	09.03.1992	19.10.1992	29	Diğer Nedenler

19	1931	Kadm	20.05.1991	26.05.1991	1	Diğer Nedenler
20	1946	Erkek	28.04.1994	30.04.1994	1	Diğer Nedenler
21	1967	Erkek	03.07.1992		406	Diğer Nedenler
22	1950	Erkek	19.10.1993	03.11.1994	54	Diğer Nedenler
23	1952	Kadm	21.10.1993	12.01.1994	12	Diğer Nedenler

