

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

**YAŞAM KALİTESİNE GÖRE DÜZELTMELİ SAĞKALIM
ÇÖZÜMLEMESİNDE EŞİK FAYDA DEĞERLERİNİN ETKİSİ**

Sevilay KARAHAN

**Biyoistatistik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2012**

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

**YAŞAM KALİTESİNE GÖRE DÜZELTMELİ SAĞKALIM
ÇÖZÜMLEMESİNDE EŞİK FAYDA DEĞERLERİNİN ETKİSİ**

Sevilay KARAHAN

**Biyoistatistik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Osman SARAÇBAŞI**

**ANKARA
2012**

Anabilim Dalı: Biyoistatistik

Program: Biyoistatistik

Tez Başlığı: Yaşam Kalitesine Göre Düzeltmeli Sağlık Çözümlemesinde
Eşik Fayda Değerlerinin Etkisi

Öğrenci Adı-Soyadı: Sevilay Karahan

Savunma Sınavı Tarihi: 27 Ocak 2012

Bu çalışma jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. C. Reha Alpar
Hacettepe Üniversitesi

Tez danışmanı:

Prof. Dr. Osman Saraçbaşı
Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. A. Ergun Karaağaoğlu
Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Atilla Halil Elhan
Ankara Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. Mehtap Akçil
Başkent Üniversitesi

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. Orer

Müdür

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının başlangıcından şekillenmesine kadar geçen sürede bana destek olan sevgili danışmanım Prof. Dr. Osman Saraçbaşı'na, fikirleri ile tezin ilerlemesine katkıda bulunan tez izleme komitesi üyeleri hocalarım Prof. Dr. C. Reha Alpar ve Prof. Dr. Atilla H. Elhan'a teşekkür ederim.

Tezimin bir projeye dönüşmesine olan katkılarından dolayı Yard. Doç. Dr. Pınar Özdemir'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım anabilim dalında bulunan bütün hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yazım aşamasında verdiği destekten dolayı sevgili abim Çetin Karahan'a, sevgi ve destekleri ile hep yanımda olan ve varlıkları ile bana güç veren aileme teşekkür ederim. Onlara ayıramadığım zamanlar için bana anlayış gösteren yeğenlerim Can Çınar ve Baray Taylan'a teşekkür ederim.

ÖZET

Karahan, S. Yaşam Kalitesine Göre Düzeltmeli Sağkalım Çözümlemesinde Eşik Fayda Değerlerinin Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2012. Kronik hastalıklar ve kanser gibi kimi hastalıklarda uygulanan tedavi veya hastalığın kendisi, hastanın yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Bu tür hastalıklarda; yaşanan sürenin uzun olması yanında nitelik olarak da kaliteli olması beklenmektedir. Bu nedenle hastaların sağkalımı ile yaşam kalitesini birlikte değerlendiren yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım çözümlemesi yöntemi geliştirilmiştir. Yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım analizinde tedavi karşılaştırmaları yapılırken Q-TWiST süresi kullanılır. Q-TWiST yöntemi, izlemin belli dönemlerindeki yaşam kalitesinin etkisini, sağkalım üzerinde düzelterek düzeltilmiş sağkalım süresini kestirmeye dayanır. Dönemlerin yaşam kalitesini gösteren ağırlıklar; 0 ile 1 arasında değişir. Sıfır değeri en kalitesiz yaşam durumunu (ölüm olayı), 1 ise mükemmel sağlık durumunu göstermektedir. Bu ağırlıklar fayda katsayıları olarak adlandırılır. Farklı tedavi veya ilaç grupları arasında sağkalım süresi karşılaştırmaları, düzeltilmiş bu yeni süreler göre yapılır. Farklı tedavilerin farklı fayda katsayısı kombinasyonlarında nasıl bir sonuç verdiğini gösterebilmek için ise; eşik fayda analizi yapılır. Bu çalışmada; farklı sağkalım sürelerinin ve sağkalım süresinin farklı sağlık dönemlerine göre dağılımlarının eşik fayda analizinde nasıl sonuçlar verdiği incelenmiştir. Bir tedavinin TWiST süresinin artması ile, ilgili tedavinin eşik fayda analizinde öne çıktığı ve Q-TWiST kazancının arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak; sağkalım analizinde, hastaların sağkalım sürelerinin yanında yaşam kalitelerinin de dikkate alınması ve tedavi etkinliklerinin yaşam kalitelerine göre düzeltilmiş yeni süreler göre değerlendirilmesi önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşam kalitesi, sağkalım çözümlemesi, fayda katsayısı, eşik fayda analizi.

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B., Tez Destekleme (011 T04 101 002)

ABSTRACT

Karahan, S. The Effect of Threshold Utility Coefficients on the Quality Adjusted Survival Analysis. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Biostatistics, Ankara, 2012. In some chronic disease, such as cancer, the treatment may affect the quality of patient's life. In such diseases, lifetime expected to be longer with high quality. Therefore, quality adjusted survival analysis has been developed to evaluate the survival and quality of life together. Q-TWiST should be used to compare the treatment groups in quality adjusted survival analysis. Q-TWiST method is based on to estimate the adjusted survival time by using the effect of quality of life on certain periods. The weights indicating the quality of life of periods vary between 0 and 1. The weight of poor quality of life (death) is 0 and the weight of excellent health state is 1. These weights are called as utility coefficients. Comparisons of survival times between the different treatment or cure groups are done according to these new adjusted times. Threshold utility analysis has been done for indicating the consequences of different treatment groups on different utility coefficient combinations. In this study, the consequences of the shares of different survival periods and survival period according to different health state durations on threshold utility analysis has been investigated. It has been discovered that TWiST time increase for a treatment causes prominence of that treatment on threshold utility analysis and it also causes increase on Q-TWiST gain. Consequently, in survival analysis, the quality of patients' life should be considered in addition to the survival time and the efficiency of treatment should be evaluated according to the quality adjusted survival times.

Key Words: Quality of life, survival analysis, utility coefficient, threshold utility analysis.

Supported by H.Ü.B.A.B, Ph. D. Thesis Grant (011 T04 101 002)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. SAĞKALIM ÇÖZÜMLEMESİ	2
1.2. YAŞAM KALİTESİ.....	2
1.3. AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. LİTERATÜR.....	5
2.2. TEDAVİNİN TOKSİK ETKİSİ VEYA HASTALIĞIN SEMPTOMU OLMASIZIN KALİTE DÜZELTMELİ YAŞAM SÜRESİ (Q-TWiST).....	7
2.2.1. Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi.....	8
2.2.2. Yaşam Kalitesine Göre Düzeltilmiş Sağkalım Modelinin Varsayımları.....	10
2.2.3. Q-TWiST'in Hesaplanması.....	13
2.2.4. Q-TWiST'in Varyansının Elde Edilmesi	23
2.3. TEDAVİLERİN UZUN DÖNEM ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
2.3.1. Q-TWiST Kazanç Grafiği.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. EŞİK FAYDA ANALİZİ (THRESHOLD UTILITY ANALYSIS).....	27
3.1.1. Eşik çizgisinin bulunuşu.....	28

3.2. EŞİK FAYDA DEĞERLERİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI	34
4. BULGULAR	37
4.1. B TEDAVİSİNİN SAĞLIK DÖNEMLERİNİN 20-20-20 AY OLDUĞU SENARYOLAR	37
4.2. B TEDAVİSİNİN SAĞLIK DÖNEMLERİNİN 15-30-15 AY OLDUĞU SENARYOLAR	44
4.3. B TEDAVİSİNİN SAĞLIK DÖNEMLERİNİN 10-40-10 AY OLDUĞU SENARYOLAR	51
4.4. TEDAVİLER ARASI KAZANÇ FARKLARI	59
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

QALYs	Kalite düzeltmeli yaşam yılları
Q-TWiST	Tedavinin toksik etkisi veya hastalığın semptomu olmaksızın kalite düzeltmeli yaşam süresi
TWiST	Tedavinin toksik etkisi veya hastalığın semptomu olmaksızın geçen yaşam süresi
TOX	Toksisite ile geçen zaman
REL	Hastalığın yeniden ortaya çıktığı zaman
OS	Toplam sağkalım süresi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Yaşam kalitesinin izlem süresi boyunca değişimi	11
2.2. Sağlık dönemleri ve bunlar arasındaki geçiş zamanları diyagramı	15
2.3. Genel sağkalım süresi boyunca fayda katsayılarının değişimi	18
2.4. Deney grubu için parçalanmış sağkalım eğrisi	22
2.5. Q-TWiST Kazanç Grafiği	26
3.1. A ve B şeklinde iki tedavi için çizilmiş eşik fayda analizi grafiği	31
4.1.a. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 6 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	37
4.1.b. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 9 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	38
4.2.a. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 12 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	39
4.2.b. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 18 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	39
4.3.a. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 18-24 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	40
4.3.b. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 27-36 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	41

4.4.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 30-48 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	42
4.4.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 45-72 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	42
4.5.a.	A Tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay olduğu durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları	43
4.5.b.	A Tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay olduğu durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları	43
4.6.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 6 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	44
4.6.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 9 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	45
4.7.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 12 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	46
4.7.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 18 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	46
4.8.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 18-24 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	47
4.8.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi	48

	27-36 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	
4.9.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 30-48 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	49
4.9.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 45-72 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	49
4.10.a.	A Tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay olduğu durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları	50
4.10.b.	A Tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay olduğu durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları	50
4.11.a.	Şekil 4.11.a – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 6 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	52
4.11.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 9 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	52
4.12.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 12 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	53
4.12.b.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 18 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	54
4.13.a.	A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 18-24 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile	55

karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	
4.13.b. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 27-36 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	55
4.14.a. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 30-48 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	56
4.14.b. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 45-72 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri	57
4.15.a. A Tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay olduğu durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları	58
4.15.b. A Tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay olduğu durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları	58
4.16.a. A tedavisinde toplam sağkalım süresi 60 ay olduğu durumda TWiST sürelerine karşı kazanç farklılıkları grafiği	61
4.16.b. A tedavisinde toplam sağkalım süresi 90 ay olduğu durumda TWiST sürelerine karşı kazanç farklılıkları grafiği	62

TABLOLAR

	Sayfa	
3.1	Seçilmiş fayda katsayısı çiftleri için tedaviler arası kazanç farkları	31
3.2.	Fayda katsayıları ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki	33
3.3.	Eşik fayda çizgilerinin karşılaştırıldığı senaryolar	35
4.1.	A tedavisinin seçilme olasılığının %100 olduğu TWiST süresi payları	58
4.2.	$u_{TOX} = u_{REL} = 0.5$ olduğunda tedaviler arası kazanç farkları (ay)	60

1. GİRİŞ

Bir bireyin yaşam algısını iki ana bileşen oluşturmaktadır. Bunların birincisi yaşamın nicel olarak miktarı yani yaşanan zamanın uzunluğudur. İkinci bileşen ise yaşamın nitelik olarak bireye ne ifade ettiğidir. Bu ikinci bileşen yaşam kalitesi olarak adlandırılır.

Sağlık hizmetlerinin geleneksel modellerinde amaç, hastalığın tedavisi veya acı çekmenin sonlandırılması iken, günümüzde bu amaç sağlığın sürdürülmesi ve iyileştirilmesine yardımcı olacak yaşam biçiminin elde edilmesine dönüşmüştür (1). Bu nedenle hastanın yaşamını nitelik olarak nasıl sürdürdüğünün belirlenmesi konusu gündeme gelmiştir. Hasta bir bireye tedavi süresince verilen ilaç ve uygulamalar, ayrıca hastalığa bağlı olarak gelişen belirti ve bulgular hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Uzun dönemde hastalığı yok ederek hastanın yaşam süresini uzatacak olan tedavi, kısa dönemde pek çok yan etkiye neden olabilir. Örneğin kanser nedeni ile kemoterapi ve radyoterapi tedavisi gören bireyin hastalığı, ilerleyen zamanda tedavilere bağlı olarak gerileyecek veya tamamen düzelecektir. Ancak bu tedaviler süresince bulantı, kusma, saç dökülmesi, kan sayımlarında azalma, kilo kaybı ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bu yan etkiler hastanın o dönemdeki sağlık durumunu bozar ve yaşam kalitesini düşürür. Yan etkilerle geçen dönemde hastanın yaşam kalitesi düştüğünden, bu dönemin yaşam süresi tam anlamı ile yaşanmış sayılmaz. Yani bu sürenin yaşam kalitesi tam sağlıklı geçen yaşamın kalitesinden daha düşüktür. Bu nedenle tam sağlıklı yaşamayan bu süre toplam sağkalım süresinden belirli bir miktarda düşülmeli ve yeni bir sağkalım süresi hesaplanmalıdır. Bu yeni sağkalım süresi, hastanın gerçek sağkalım süresinden daha kısadır ancak hastanın tam sağlıklı geçen sağkalım süresi olarak yorumlanabilir (1,2).

Tedaviler arası karşılaştırma yapılırken yalnızca genel sağkalım süresi veya hastalısız sağkalım süresi gibi belirli sürelerin dikkate alınması bazı hatalı çıkarımlara neden olabilir. Bunun nedeni, aynı hastalığın tedavisi için geliştirilen farklı uygulamaların hastanın yaşam kalitesini farklı düzeylerde

etkilemesidir. Örneğin bu tip bir karşılaştırma sonucunda tedaviler arasında sağkalım süresi bakımından farklılık bulunabilir, ancak sağkalımın daha uzun olduğu tedavide yaşamın uzun bir bölümü tedavinin yan etkileri ile geçmiş olabilir. Bu durumda hastaya verilecek tedavinin seçiminde yalnızca hastalığı iyileştirmesi değil aynı zamanda yaşam kalitesine olan etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (3). Bir başka ifade ile geliştirilen tedavi, hem sağkalımı uzatmalı, hem de hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde olabildiğince az etkilemelidir. Geliştirilen yeni tedavi hastaya uzun dönemde daha fazla fayda sağlamalıdır.

Bu nedenlerle hastanın hem sağkalım süresini, hem de izlem süresi boyunca algıladığı yaşam kalitesini birlikte değerlendiren yöntemlere gereksinim duyulmuştur. Bu yöntemlere geçmeden önce sağkalım çözümlemesi ve yaşam kalitesi hakkında genel bazı bilgiler verilecektir.

1.1. Sağkalım Çözümlemesi

Sağkalım çözümlemesi; belirli bir izlem süresi boyunca ortaya çıkan olayların (ölüm, tedaviye yanıtın başlaması vb.) değerlendirilmesinde kullanılan standart bir yöntemdir. Kişiler belirli bir başlangıç noktasında (hastalık tanısının konması, ameliyat vb.) çalışmaya alınır ve belirlenen bir bitiş noktasına kadar izlenir. İzlem süresi sonunda, olayın gerçekleşme olasılığı çeşitli yöntemlerle kestirilir. Klasik sağkalım analizinde, yalnızca tek bir bitiş noktası (ölüm gibi) ve bunu etkileyen faktörlerle ilgilenilir, ancak gelişen teknoloji ile beraber, sağlık hizmetlerinin de gelişmesi, yaşamın sadece süresinin değil, aynı zamanda kalitesinin de incelenmesini gerektirmiştir (4).

1.2. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi birey üzerinde etkili olan tüm durum ve faktörleri kapsar. Günümüzde sağlık durumuna ilişkin değerlendirmeler yapılırken en çok mortalite ve morbidite göstergesi temel alınmaktadır. Bu göstergelerin bir toplumda görülen hastalıkların yapısı ve miktarı konusunda çok önemli bilgiler

sağladığı tartışmasızdır, ancak bu göstergeler hastalıkların, günlük faaliyetleri ne kadar sınırladığı konusunda bir fikir vermemektedir. Son yıllarda sağlık durumuna rakamsal değer vermek isteyen sağlık profesyonelleri, ekonomistler ile birlikte çalışarak bir dizi ekonometrik ölçekleme teknikleri geliştirmişlerdir (1).

Yaşam kalitesi (*Quality of Life*) terimi 1800'lerden bu yana kullanılmaktadır. İlk yaşam kalitesi incelemelerinde yalnızca "ağrı çekmek" veya "haz duymak" ile ilgilenilirken, günümüzde bunların yerini daha ayrıntılı ve çok boyutlu incelemeler almıştır.

Yaşam kalitesi ölçeklerinin gelişim tarihçesi şu şekilde özetlenebilir:

"Bu çerçevede; 1940'da geliştirilen Karnofsky'nin Kanser İçin İşlevsel Durum Ölçeği ve New York Kalp Birliği Sınıflandırması hasta sağlığı açısından geliştirilen ilk ölçeklerdir. İlk sağlık durumu ile ilgili ölçekler; belirtileri, anatomik bulguları, iş durumunu ve günlük yaşam etkinliklerini içermektedir. Ağır yeti bozuklukları olan kişilerin işlevsel durumlarının klinisyenler tarafından incelenmesi 1950'lerde başlamıştır. Klinisyenler ile sosyal bilimcilerin bir araya gelişi ile 1970'lerde ilk modern sağlık durumu soru formları oluşturulmuştur. Bu formlar ilk olarak ABD'de kullanılmaya başlanmıştır." (1)

Sonraki yıllarda ise teknolojinin ve tıbbın gelişmesi ve dolayısı ile hastalıkların tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Böylece, hastaların hastalıkları dışında psikolojik ve sosyal sorunları ile de ilgilenilmesi gerekmiştir. Ayrıca; aynı hastalık için geliştirilmiş yeni tedaviler geliştirildikçe; bu tedaviler arasında, hastanın uygulama sırasındaki rahatlığı göz önüne alınmaya başlanmıştır. Bu rahatlık kavramı; yaşam kalitesinin değerlendirilmesini gerektirmiştir.

Yaşam kalitesi; yaşam doyumu, öznel iyi olma, mutluluk, işlevsel yeterlilik, sosyal iyilik gibi bileşenlerden oluşmaktadır. Ayrıca; bireyin içinde bulunduğu çevre, ekonomik durumu, ilişkileri gibi yaşamı ilgilendiren pek çok unsurda doyumu içine alan çok boyutlu bir kavramdır.

1.3. Amaç

Hastaya daha fazla fayda sağlayacak tedavinin belirlenmesinde ileride incelenecek olan eşik fayda analizi kullanılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda değişik hastalıklarda yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım analizi uygulanmış ve farklı tedavi grupları için eşik fayda değerleri belirlenmiştir. Bu tez çalışmasında ise hastanın belirli sağlık dönemlerinde geçirdiği sürenin değişmesi ile eşik fayda değerlerinin nasıl değiştiğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Böylece hastanın bir sağlık döneminde geçireceği sürenin bilinmesi durumunda hangi tedaviden daha fazla fayda sağlayacağı öngörülebilecektir. Bu sonuç hem hastalara hem de klinisyenlere, uygulanacak tedaviyi seçme şansı verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Sağkalımın hem süresini hem de kalitesini birlikte değerlendiren yöntemler Q-TWiST (Tedavinin toksik etkisi veya hastalığın semptomu olmaksızın kalite düzeltmeli yaşam süresi - *Quality adjusted Time Without Symptoms of disease and Toxicity of treatment*) olarak adlandırılmaktadır.

2.1. Literatür

Sağkalımın süresi ile birlikte yaşam kalitesini de değerlendirme düşüncesi; hastalara sağlanan yaşamsal destek ile hastaların beklenen yaşam süreleri ve yaşam kalitelerinin tam olarak örtüşmediğinin saptanmasından sonra, 1986 yılında hekimlerin tıbbi çekişmeleri sonucunda başlamıştır. Harvard tıp fakültesi profesörlerinden Richard D. Gelber bu yöntemi ilk olarak ortaya atan kişidir. Gelber özellikle kanser tedavisinde, uygulanan kemoterapinin hastalara yaşamsal destek sağlarken, bu yaşamsal avantajların beklendiği kadar büyük olmadığı ve kullanılan ilaçların tolere edilemez yan etkilerinin olduğunu savunmuştur (1). Bu nedenle yalnızca ölüm olayının değil aynı zamanda hastanın bakış açısına göre başka son noktaların da kullanılabileceğini söylemiştir. Gelber bu çalışmasında, hastaların semptom veya yan etkilerle geçirdiği süreleri genel sağkalım sürelerinden çıkararak yeni bir sağkalım süresi elde etmiş ve bu süreyi TWiST (*Time Without Symptoms of disease and Toxicity of treatment*) olarak adlandırmıştır. Meme kanseri nedeniyle tedavi uygulanan iki grubu karşılaştırdığı çalışmasında TWiST sürelerini karşılaştırmıştır (5).

İzleyen yıllarda semptom veya yan etkilerle geçen sürenin tamamen yok sayılmasının hatalı bir yaklaşım olduğu düşünülmüştür. Bu çerçevede, Goldhirsch semptom veya yan etkinin ciddiyetine bakılmaksızın, bu sürelerin tamamen sağkalımdan çıkarılmasının gerçekçi bir yaklaşım olmadığını savunmuş ve tam sağlıkla geçmeyen bu sürelerin semptom veya yan etkilerin ciddiyetine göre ağırlıklandırılmasını önermiştir (6).

Glasziou ve arkadaşları, kalite düzeltmeli yaşam yılları (Quality Adjusted Life Years – QALYs) yaklaşımını sağkalım analizine uyarlayarak modelin teorik açılımını yapmışlar ve bu analize özgü grafik gösterimleri bir uygulama verisi üzerinde göstermişlerdir (7).

Gelber ve arkadaşları, Q-TWiST yöntemini tanıtmışlar ve meme kanserli 1229 hasta üzerinde uygulamasını göstermişlerdir. İki tedavi prensibini karşılaştırdıkları bu çalışmada eşik fayda analizini yapmışlar ve tedavilerin birbirlerine üstünlüğünü değerlendirmişlerdir. Yine aynı yazar aynı yıl sonuçlandığı diğer bir çalışmada ise parametrik sağkalım eğrileri yardımı ile gelecek yıllar için Q-TWiST analizinin nasıl sonuçlar vereceğini göstermiştir (8).

Cole ve arkadaşları, Q-TWiST analizinin parametrik yaklaşımlarla da değerlendirilebileceğini göstermişlerdir (9). Aynı yazar başka bir çalışmada ise yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizi için geliştirilmiş Cox oransal hazard regresyon modellerine değinmiş ve prognostik faktörlerin Q-TWiST analizine nasıl uyarlanacağını belirtmiştir (10).

Yine Gelber ve arkadaşları, Q-TWiST yöntemini tanıttıkları diğer bir çalışmada sağkalım eğrisinin nasıl parçalara ayrılacağını, Q-TWiST kazanç fonksiyonunun nasıl hesaplanacağını ve regresyon modellerinin yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizine nasıl uyarlanacağını göstermiştir (11).

Cole ve arkadaşları, 8 farklı çalışmadan aldıkları sağkalım çözümlemesi sonuçlarını meta analizi ile birleştirerek kontrol ve tedavi gruplarını Q-TWiST süreleri bakımından karşılaştırmışlardır (12).

Zhao ve Tsiatis, yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizi süresi için tutarlı ve yansız bir kestirici geliştirmişlerdir (13).

Sloan ve arkadaşları ise, yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizinde daha çok grafik gösterimler üzerine bir çalışma yayınlamışlar ve Q-

TWiST grafiği adıyla yeni bir grafik gösterim tanıtmışlardır (14). Bu grafik gösterimde hem fayda katsayıları hem de ortanca Q-TWiST zamanları birlikte değerlendirilebilmektedir.

Revicki ve arkadaşları iki tedavinin Q-TWiST bakımından karşılaştırılmasında kullanılabilir klinik önemli farklılıklar üzerinde durmuştur (15).

Klinisyenlerce yapılmış pek çok çalışmada Q-TWiST yönteminin gerçek verilere uygulaması gösterilmiştir. Örneğin Mounier ve arkadaşları, lenfoma hastalarında kemik iliği transplantasyonu ardından kullanılan iki farklı kemoterapi ilacının yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizine etkisini incelemişlerdir (16). Angus ve arkadaşları ise akut solunum yetmezliği sendromu yaşıyan hastaların yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalımlarını değerlendirmişlerdir (17). Irish ve arkadaşları; ilerlemiş postmenopozal meme kanserli hastalarda (18), Gao ve arkadaşları; bölgesel ilerlemiş nazofarengeal kanserli hastalarda (19), Kanski ve arkadaşları ise; baş-boyun kanserli hastalarda Q-TWiST yöntemini uygulamışlar ve eşik fayda analizi sonuçlarını vermişlerdir (20).

2.2. Tedavinin Toksik Etkisi Veya Hastalığın Semptomu Olmaksızın Kalite Düzeltmeli Yaşam Süresi (Q-TWiST)

Uygulamada en çok kullanılan iki gelenekselleşmiş klinik sağlık göstergesi, mortalite ve morbiditedir. Bunun yanında, son zamanlarda kullanılan modern sağlık göstergeleri ise; hastalığa özgü ölçekler, genel sağlık indeksleri ve profilleri (Karnofsky indeksi, Nottingham sağlık profili, McMaster sağlık indeksi gibi), fayda ölçümleri (Kalite düzeltmeli yaşam süresi (Quality Adjusted Life Years – QALYs), Sakatlık düzeltmeli yaşam süresi (Disability Adjusted Life Years - DALYs) ve tedavinin toksik etkisi veya hastalığın semptomu olmaksızın kalite düzeltmeli yaşam süresi (Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity - Q-TWiST))'dir (1).

Q-TWiST yöntemi, yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yapan, sağkalımı uzatan veya yaşam kalitesini artıran tedavileri göz önüne alarak yaşamın kalitesini ve uzunluğunu eş zamanlı olarak karşılaştırır (21).

2.2.1. Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi

Bir bireyin yaşam kalitesini, günlük hayatta karşılaştığı pek çok durum olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Sağlık durumu bu faktörlerin en önemlisidir. İyi bir sağlık durumuna sahip olmak vücudun biyolojik işlev, fiziksel işlev, duygusal işlevlerinin ve sosyal işlevlerinin sorunsuz sürdüğü anlamına gelmektedir. Genel olarak sağlık durumunun belirlenmesinde altı boyut tanımlanmıştır. Bunlar, fiziksel işlevler, duygusal işlevler, duyuşal işlevler, bilişsel işlevler, kendine bakım işlevleri ve ağrıdır. Sağlık durumu içerisinde var olan bir hastalığın ilerleyişi yer almaz, sağlık durumu anlık olarak belirlenir. Bu işlevlerin hepsinin sürmesi ile mükemmel yaşam kalitesi oluşur. Yaşam kalitesinin daha az dikkate alınan ekonomik, politik, kültürel, çevresel, estetik ve ruhsal boyutları da vardır (22).

Bireyin yaşam kalitesinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiş pek çok ölçüm aracı vardır. Kansere hastalarında yaşam kalitesini belirleyen Karnofksy ölçeği, genel sağlık durumunu belirleyen hastalık etki profili (Sickness Impact Profile – SIP) ve Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile – NHP), iyi olmanın kalitesi ölçeği (Quality of Well Being – QWB), sağlık faydası indeksi (Health Utility Index – HUI), EuroQoL (EQ-5D) bunlara örnek olarak verilebilir. Yaşam kalitesini belirlemek amacıyla kullanılacak ölçüm aracı mutlaka geçerli, güvenilir ve duyarlı olmalıdır (2,23).

Bunların yanında yaşam kalitesi ölçümleri için dikkate alınması gereken diğer bir nokta ise bu ölçümlerin kimden alınacağıdır. Bireyin kendisi, yakınları veya doktorundan yaşam kalitesine ilişkin bilgiler alınabilir. En doğru değerlendirmeyi kimin yapabileceği hala tartışma konusudur (24).

Yaşam kalitesi ölçümleri; yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizine doğrudan alınmaz. Hastanın belirli bir dönemde algıladığı yaşam

kalitesi, bu dönemde karşılaştığı fayda olarak düşünülür. Kullanılan yaşam kalitesi ölçeğinden alınan puanlar 0 - 1 arasında yer alan ağırlıklara dönüştürülür. Bu ağırlıklar “fayda katsayıları” (*utility coefficients*) olarak adlandırılır. Böylece yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen tüm olaylar ciddiyetlerine göre ağırlıklandırılmış olur. 0; ölüm olayını, 1 ise tam sağlıklı yaşamı göstermektedir. Ölümden daha kötü durumların söz konusu olduğu ve bu durumlara negatif ağırlıklar verilebileceği de belirtilmiştir (21,25). Örneğin ciddi ağrı ile yatağa bağımlı olmanın fayda katsayısının 0'dan küçük olduğu belirtilmiştir (22).

Fayda katsayılarını belirlemenin diğer bir yolu da daha önce yapılmış çalışmalardan yararlanmaktır. Barr; bazı hastalıklar için örnek fayda katsayılarını göstermiştir. Örneğin Wilms tümörü için fayda katsayısını 0.93, yüksek riskli ALL için 0.91, Hodgkin hastalığı içinse 0.85 olarak belirlemiştir. Bu katsayılar HUI ile elde edilip daha sonra 0 - 1 aralığına dönüştürülmüş katsayılardır (2).

2.2.1.1. Fayda Modeli

Hastaların yaşam kalitesi değeri doğrudan ölçülmediği zaman fayda teorisi kullanılarak fayda katsayıları belirlenebilir. Fayda katsayılarının belirlenmesi için önerilen yöntemler şunlardır:

- **Puan Cetveli:** Hastanın yaşam kalitesini belirlemede kullanılan en basit yöntemdir. Hastaya 0 ile 10 cm arasında değişen bir cetvel gösterilerek o anki durumunun bu cetvelde nereye karşılık geldiğini göstermesi istenir. Klinik olarak oldukça sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Örneğin ağrının belirlenmesinde kullanılan görsel analog ölçek (Visual Analogue Scale - VAS) bu türde bir cetveldir (22,26).
- **Standart Risk (Standart Gamble - SG):** Bu yöntem belirsizlik durumunda alınacak kararlar ile sonuca varmayı amaçlar. Belirsizlik ise ölüm veya diğer olayların riskini içermektedir. Örneğin hastaya şu seçenekler sunularak SG yöntemi ile fayda değeri belirlenebilir: “Tedaviyi

almama durumunda % P olasılıkla ölme olasılığınız var, tedaviyi alma durumunda ise bir takım yan etkilerle karşılaşacaksınız.” Bu olasılık değeri değiştirilerek tedaviyi almanın ve almamanın birbirine eşit değerde olduğu nokta bulunur. $1 - P$ değeri ise tedaviye bağlı olarak sağlıkta oluşacak bozulmanın faydası olacaktır (26).

- **Zaman değiş tokuşu (*Time trade-off - TTO*):** Sağkalımın uzunluğu ile yaşam kalitesinin karşılaştırılmasını içeren bir yaklaşımdır. TTO değerlendirmesi yapmak, sağlığın belirli hastalıklar veya semptomlar tarafından bozulduğu bir senaryo sunmak ve daha sonra hastaya mükemmel sağlıkla geçen bir yılı mı yoksa bozulan sağlıkla geçen bir yılı mı tercih edeceğini sormaktır. Büyük olasılıkla bu sorunun cevabı mükemmel sağlık olacaktır. Daha sonra sağlıklı dönemin süresi giderek azaltılacaktır: “Mükemmel sağlıkla geçen 11 ayı mı, bozulan sağlıkla geçen 1 yılı mı tercih edersiniz?”. Bu azaltma sonunda bir noktada eşitliğe ulaşılabilecektir. Bu nokta mükemmel sağlıkla bozulan sağlığın birbirine denk olduğu nokta olacaktır (26).

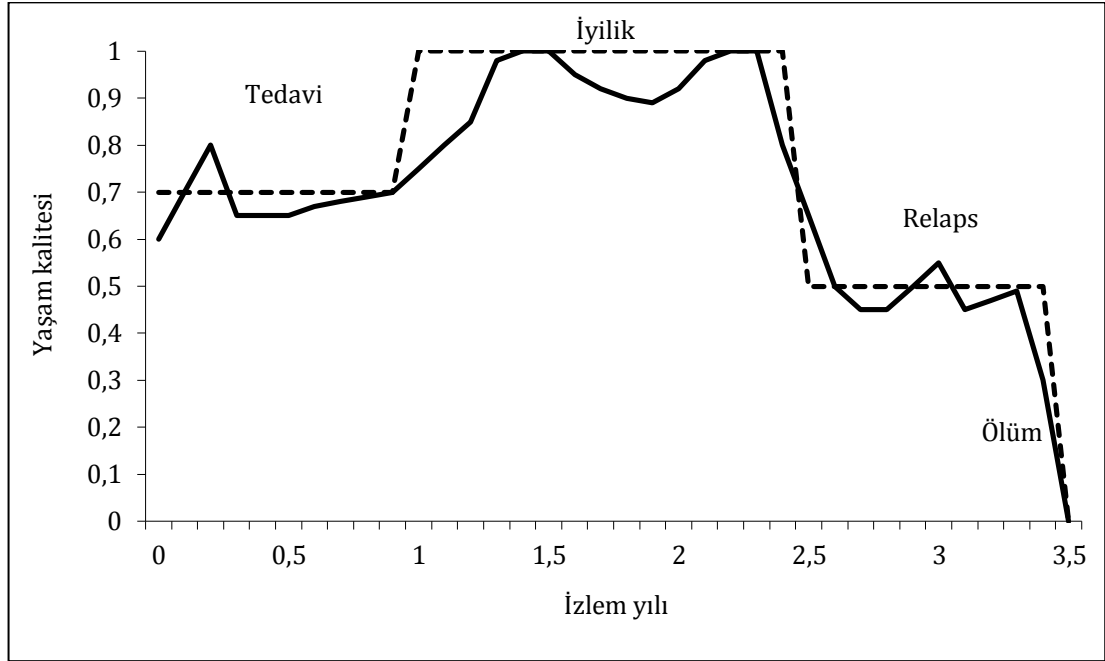
Standart risk ve zaman değiş tokuşu yöntemlerinin anlaşılması ve uygulanması hastalar tarafından zor ve karmaşık bulunmaktadır (26).

2.2.2. Yaşam Kalitesine Göre Düzeltilmiş Sağkalım Modelinin Varsayımları

Yaşamın kalite ve süresini birlikte gösteren genel ölçü olan Q-TWiST; periyodların ağırlıklandırılmış toplamları ile elde edilir. Yaşam süresi boyunca, yaşamın kalitesi yaşanan hastalık ve tedavilere bağlı olarak sürekli değişir. Bu değişimin nasıl gerçekleştiği Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Şekildeki kalın çizgi hastanın gerçekleşen yaşam kalitesi değerlerini göstermektedir.

Hastanın ağırlıklandırılmış yaşam süresi Şekil 2.1 ile gösterilen eğrinin altında kalan alan hesaplanarak elde edilir. Elde edilen bu değer kalite

düzeltilmiş yaşam yılları olarak adlandırılır (*Quality Adjusted Life Years – QALYs*) (27).



Şekil 2.1. – Yaşam kalitesinin izlem süresi boyunca değişimi

Buna karşın uygulamada hastanın yaşam kalitesi bu kadar sık aralıklarla izlenmemektedir. Bu nedenle yaşam kalitesinin, sağlık durumunun belirli dönemlerinde ölçülmesi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Şekil 2.1’de kesikli çizgi yaşam kalitesinin düzleştirilmiş halidir. Bu çizginin yer değiştirdiği noktalar son nokta olarak alınır. Buna göre çalışma başlangıcında kaç son nokta belirlendiyse, hastanın yaşamında bu kadar farklı sağlık dönemi olacaktır.

Bu ön bilgiler çerçevesinde oluşturulan QALYs modelinin varsayımları aşağıda verilmiştir:

- **Fayda bağımsızlığı (*Utility Independence*):** Bir sağlık dönemine ilişkin fayda değeri sağlık döneminin uzunluğundan bağımsızdır. Örneğin kişi bir yılı ağrısız yaşamak veya iki yılı ağrı ile yaşamak arasındaki seçimle ilgilenmiyorsa, bir hafta ağrısız yaşamak veya iki haftayı ağrı ile yaşamak seçimi ile de ilgilenmeyecektir (7,25).

- **Risk yansızlığı (*Risk Neutrality*):** Bu varsayım; bir sağlık döneminin yaşam kalitesinin sağlık dönemi boyunca değişmeyeceğini ve bu durumun sağlık döneminin uzunluğundan bağımsız olduğunu öngörmektedir. Örneğin bir kişi bir yıl içinde ölmek veya 4 yıl yaşamaya karşı 2 yıl içinde kesin ölmek konusunda %50 - %50 bir risk almaya gönüllü ise, 21 yıl içinde ölmek veya 24 yıl yaşamaya karşı 22 yıl içinde ölmek konusunda da %50-%50 risk almaya gönüllüdür. Bu varsayım sağlık döneminin süresi boyunca yaşam kalitesi sabitse kesin olarak karşılanmış olur. Eğer yaşam kalitesi bir sağlık dönemi içerisinde değişiyorsa, sağlık dönemi varsayım karşılanacak şekilde bölünmelidir (7,26).
- **İçerik bağımsızlığı (*Context Independence*):** Bir sağlık durumunun fayda katsayısı, kendisinden önceki ve sonraki dönemlerin yaşam kalitelerinden bağımsızdır, ancak hastanın geleceği hakkındaki korku veya ümitleri bu varsayımın geçerliliğini etkileyebilir (27).
- **Sabit oransal değiş-tokuş (*Constant proportional trade-off*):** Yaşam kalitesindeki belirli bir iyileşme için vazgeçilmeye razı olunan yılların oranı, kalan yaşam süresinden bağımsızdır (26).
- **Tedaviden bağımsızlık (*Independence from treatment*):** Oluşturulacak sağlık dönemleri tedavilerden bağımsız olarak belirlenmelidir. Yani girilecek sağlık dönemleri tüm tedavi gruplarında aynı olmalıdır. Bu varsayım her bir tedavinin sağlık dönemlerinin ayrı modellenmesi ile göz ardı edilebilir, ancak bu işlem analizi karmaşık hale getirir (27).

Literatürde bu varsayımların gerçekleşmesi çok zor olan varsayımlar olduğu belirtilmektedir (26).

2.2.3. Q-TWiST'in Hesaplanması

Yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım süresinin hesaplanmasında iki yaklaşımdan yararlanılabilmektedir. Bunların birincisi kişi tabanlı yaklaşım, diğeri ise grup tabanlı yaklaşımdır (21).

2.2.3.1. Kişi Tabanlı Yaklaşım (*Subject Based Approach*)

Bu yaklaşımda her bir hastanın zamana karşı yaşam kalitesi ölçümü çizilir ve bu eğrinin eğri altında kalan alanı hesaplanır. Bu değer o hasta için QALYs olur. Elde edilen bu QALYs değerlerinden tedavi grupları için ortalama QALYs değeri hesaplanır ve daha sonra bu ortalamalar gruplar arasında karşılaştırılır. Eğer veride sansür yoksa bu yaklaşım yansız sonuçlar verir, ancak verinin sansürlü olması durumunda, sansürün bilgi verici olması nedeniyle bu yaklaşım yanlı sonuçlar üretmektedir (21).

2.2.3.2. Grup Tabanlı Yaklaşım (*Group Based Approach*)

Her bir kişi için sağkalım süresi ve yaşam kalitesini birleştirip daha sonra bunların her bir tedavi grubu için ortalamasını almak yerine, yaşam kalitesi ve sağkalım süreleri grup temelinde birleştirilir. Öncelikle parçalanmış sağkalım analizi ile her bir sağlık dönemindeki süre hesaplanır, daha sonra bu süreler her bir sağlık döneminin faydaları ile ağırlıklandırılır. Grup tabanlı yaklaşım da veride sansür olup olmamasına göre farklı şekillerde uygulanır. Veride sansür yokken kalite düzeltmeli yaşam yılları şu şekilde elde edilir: j toplam sağkalımı oluşturan sağlık dönemlerini, $t_j (j = 1, \dots, J)$ bu dönemlerde geçirilen süreleri ve $u_j (j = 1, \dots, J)$ ise yaşam kalitesini gösteren ağırlıkları göstermek üzere;

$$QALY = \sum_{j=1}^J u_j t_j \quad (2.1)$$

şeklinde elde edilir. Uygulamada en yaygın kullanılan QALYs modelleri TWiST ve Q-TWiST'dir. TWiST yönteminde tam sağlıkla geçen yaşam dışındaki tüm

süre genel sağkalımdan çıkarılır. Q-TWiST yönteminde ise tam sağlıklı dönem dışındaki bütün dönemler fayda katsayıları ile ağırlıklandırılır (21).

Fayda katsayılarını ve sağkalım sürelerini grup tabanında birleştiren yöntemler parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlar olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.3.2.1. Parametrik Yöntemler

Cole ve Zhao iki farklı parametrik yöntem önermiştir (9,13).

Cole'nin önerdiği yöntem yarışan riskler yaklaşımına dayanır. Bilindiği gibi; sağkalım süresi boyunca, hastanın birden fazla kez olay ile karşılaşma riskinin söz konusu olması çok değişkenli başarısızlık modelleri olarak adlandırılır ve yarışan riskler yaklaşımı ile çözümlenir. Yarışan riskler yaklaşımının, örneklem genişliği yeterince büyük olduğunda ve sağlık dönemi sayısı koşullu nedene özel hazard fonksiyonlarını tahmin etmeye yetecek sayıda olduğunda kullanılması önerilmiştir. Oluşturulan sağlık dönemlerinin her biri yarışan bir risk olarak alınır. Bu riskler koşullu nedene özel hazard fonksiyonları yardımı ile kestirilir. Böylece bir sağlık döneminden bunu izleyen diğer sağlık dönemlerine geçişin risk oranı elde edilebilir.

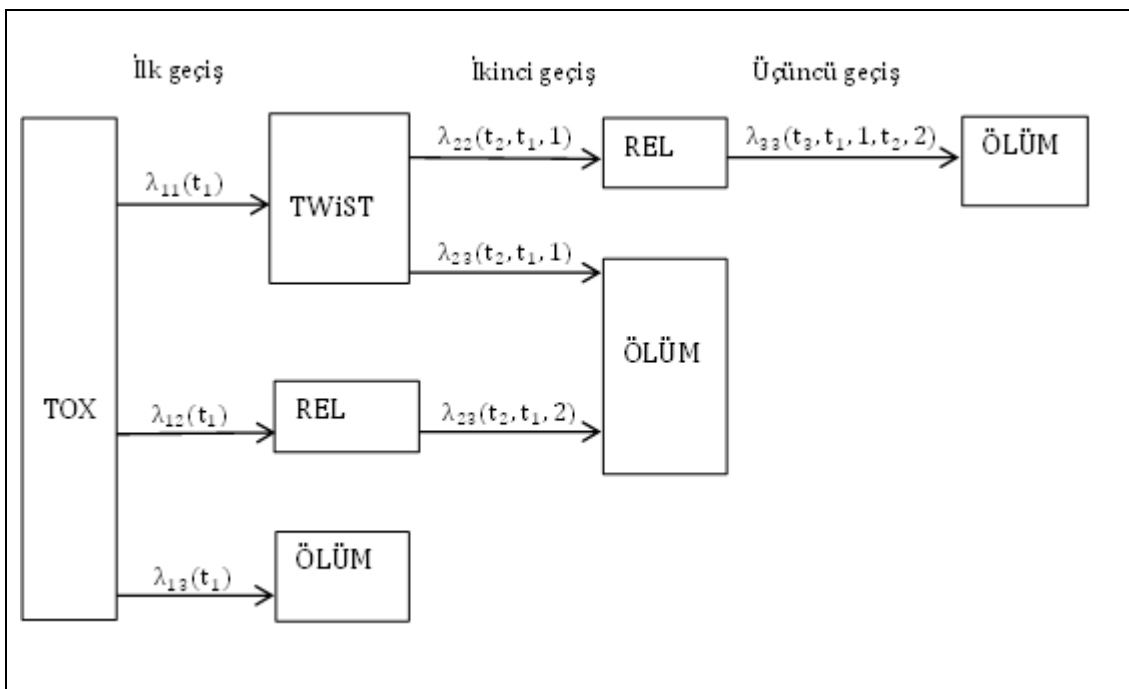
Çok değişkenli başarısızlık (veya geçiş) zamanlarının çözümlenmesi, yarışan riskler modeli kullanılarak ardışık geçiş zamanlarının koşullu modellenmesi ile yapılır. Burada sağlık dönemleri yarışan risklerdir. H_m , m. geçişe kadar geçen sağlık dönemi geçiş hikayesini gösterdiğinde, koşullu nedene özel hazard fonksiyonu Eşitlik 2.2 ile tanımlanır:

$$\lambda_{mj}(t; H_{m-1}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T_m \leq t + \Delta t, J_m = j | T_m \geq t, H_{m-1})}{\Delta t} \quad (2.2)$$

Burada $m = 1, \dots, R$ ve $j = 1, \dots, k$ 'dır. Her bir λ_{mj} , verilen önceki geçişlerde m. geçişte diğer dönemlerin varlığında girilen j. dönem için koşullu

anlık başarısızlık oranıdır. H_{m-1} dönem geçiş hikayesi yani geçilen döneme kadar yaşanan olaylar açıkça belirtilmelidir. Bu nedenle $\lambda_{mj}(t; t_1, j_1, \dots, t_{m-1}, j_{m-1})$ yazılabilir. Burada t_i i. geçiş zamanı ve j_i ise girilen i. sağlık dönemidir.

Toksisite (TOX), TWiST, hastalığın yeniden ortaya çıkışı (relaps - REL) ve ölüm şeklinde dört dönemin olduğu bir model aşağıdaki Şekil 2.2'de gösterilmiştir:



Şekil 2.2. - Sağlık dönemleri ve bunlar arasındaki geçiş zamanları diyagramı

Şekilde, $\lambda_{11}(t)$ ilk olayda TOX döneminden TWiST dönemine geçmenin hazard oranını göstermektedir. Benzer şekilde, $\lambda_{23}(t; t_1, 1)$ ikinci olayda, ikinci geçişin t_1 zamanında olduğu ve t_1 'in TOX'dan TWiST'e geçiş olduğu bilindiğinde TWiST döneminden ölüm dönemine geçmenin koşullu hazard oranıdır. Geçiş zamanlarına ait hazard fonksiyonlarının koşullu dağılım fonksiyonları Weibull veya log-normal gibi dağılımlardan seçilmektedir. Bu dağılımlar yolu ile sağkalım süreleri kestirilerek yaşam kalitesine göre düzeltilmeli sağkalım süresi

hesaplanmaktadır. Ortak değişkenler de hızlandırılmış başarısızlık zamanı regresyonu ile modele dahil edilebilir (9).

Zhao ve Tsiatis ise Martingale teorisini sayısal süreçlere uyarlayarak yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım analizi için tutarlı ve asimptotik olarak normal dağılan bir kestirici geliştirmişlerdir (13). Bu kestirici Eşitlik 2.3 ile verilmiştir.

$$\hat{S}_U(x) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{\hat{K}(T_i)} I(U_i > x) \quad (2.3)$$

Bu eşitlikte $\hat{K}(t) = \prod_{u \leq t} \left\{ 1 - \frac{dN^c(u)}{Y(u)} \right\}$, $N^c(u) = \sum I(X_i \leq u, \Delta_i = 0)$, $Y(u) = \sum I(X_i \geq u)$, $\Delta_i(x) = I\{C_i > T_i(x)\}$ olarak alınır. C_i sansür zamanını, T_i sağkalım zamanını, U_i ise düzeltilmiş sağkalım süresini göstermektedir.

2.2.3.2.2. Parametrik Olmayan Yöntem

Yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım süresi hesaplanmasında en yaygın olarak kullanılan yöntem Glasziou tarafından geliştirilen parametrik olmayan yöntemdir (7).

Yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım süresi hesaplanırken aşağıdaki adımlar izlenir:

1- Sağlık Dönemlerinin Belirlenmesi ve Q-TWiST modelinin tanımlanması

Klasik sağkalım analizinde olduğu gibi Q-TWiST analizinde de önemli olan sağkalım süresinin ölçülmesidir, ancak burada genel sağkalım veya hastalısız sağkalım gibi tek bir bitiş noktası (sürenin sonlanmasına neden olan olgu) yoktur. Yaşam kalitesinin değişmesine neden olan tüm olaylar bitiş noktası olarak düşünülür. Genel olarak yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizinde 3 tane bitiş noktası vardır (28). Bunlar;

- Tedavinin toksik etkisinin bitişi

- Hastalığın yeniden ortaya çıkışı (Relaps)
- Ölümdür.

Bunlar dışında, eğer tedavi farklı dönemlerde uygulanıyorsa, toksisite son noktası birden fazla olacaktır. Aynı şekilde hastalığın birden fazla kez tekrar etmesi durumunda da relaps son noktası birden fazla kez yaşanacaktır. Hastanın yaşamını oluşturan sağlık dönemleri çalışma başında ileriye dönük olarak ya da veri toplandıktan sonra geriye dönük olarak belirlenebilmektedir (24). İlgili sağlık dönemleri ve son noktalar mutlaka bir klinisyen ile birlikte belirlenmelidir.

Son noktalar yardımıyla oluşturulan sağkalım süreleri, tedavi farklılıklarını zaman ve yaşam kalitesi cinsinden vurgulamalıdır. Bu son noktalar sağlık durumunun ilerleyişinin bir göstergesi olarak kullanılır. Sağlık dönemleri belirli bir sıra izler; hasta bu durumlardan sırası ile geçer, herhangi bir sağlık dönemi atlanabilir. Ancak girdiği bir sağlık döneminden geriye dönemez (29). Hastaya uygulanan tedavi veya hastalığın kendisine bağlı olarak sağlık dönemleri çalışmadan çalışmaya değişir. Yukarıda belirtilen son noktalara göre sağkalım dönemleri şu şekilde belirlenmiştir:

TOX: Hastanın tedavinin yan etkilerine maruz kaldığı zaman (Toksisite ile geçen zaman)

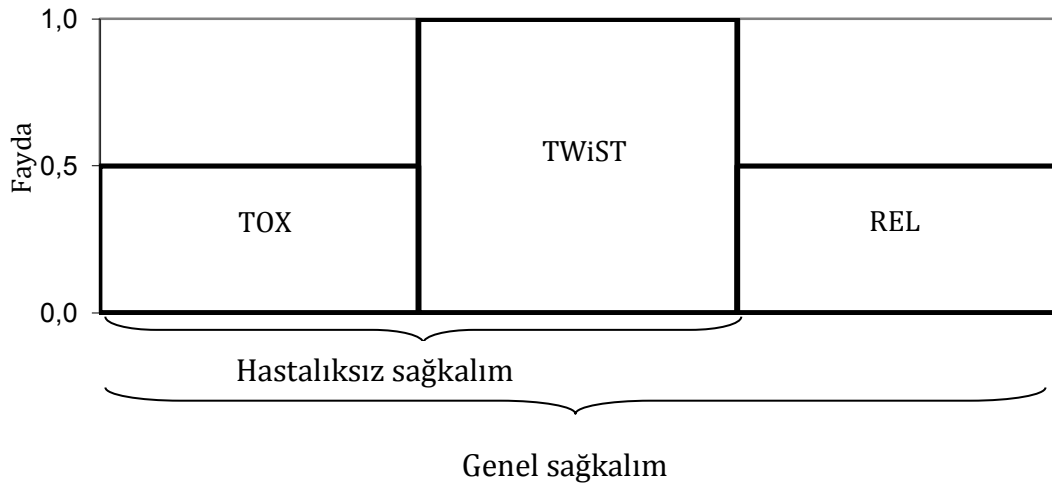
DFS: Hastalığın yeniden ortaya çıkmasına kadar geçen zaman (Hastaliksız sağkalım)

OS: Hastanın çalışma başlangıcından ölümüne kadar geçen zaman (Genel sağkalım)

Son noktalar yukarıda belirtildiği gibi tedavinin toksik etkisinin bitişi, hastalığın tekrarlaması ve ölüm olarak belirlendi ise hastanın genel sağkalım süresi; toksisite ile geçen zaman (TOX), hastanın yaşamına herhangi olumsuz bir etkinin olmadığı yaşam süresi (TWiST) ve hastalığın yeniden gözlemlendiği süre

(relaps – REL) olmak üzere üç bölümden oluşacaktır. Şekil 2.3'te hastanın yaşam süresinin nasıl parçalara ayrıldığı gösterilmiştir.

Buna göre TWiST süresinde hastanın yaşam kalitesi 1'e eşit olduğundan bu süre tam yaşanmış sayılmaktadır. Yani yaşanan süre ile gerçekte yaşanan (kaliteye göre düzeltilmiş) yaşam süresi birbirine eşittir, ancak TOX ve REL dönemlerinde hastanın yaşam kalitesi 0.5'e düşmüştür. Bu TOX veya REL'de geçen sürenin yarısı kadar bir sürenin gerçekte yaşandığını gösterir. Örneğin hasta TOX döneminde 2 yıl geçirmişse, bu tam kalite ile geçen 1 yıllık bir yaşama eşdeğerdir (11).



Şekil 2.3. – Genel sağkalım süresi boyunca fayda katsayılarının değişimi

Şekil 2.3'e göre genel sağkalım süresi üç sağlık döneminden oluşmaktadır. Sağkalım süreleri ve sağlık dönemleri arasındaki ilişki aşağıdaki Eşitlik 2.4, 2.5 ve 2.6 ile özetlenebilir (29,30):

$$OS = TOX + TWiST + REL \quad (2.4)$$

$$DFS = TOX + TWiST \quad (2.5)$$

$$REL = OS - DFS \quad (2.6)$$

TOX ve REL zamanları hastanın yaşam kalitesine olumsuz etkilerin olduğu zaman dilimleridir. Hastanın semptomsuz ve toksisitesiz sağkalımı hesaplanırken bu zaman dilimlerinin genel sağkalımdan çıkarılması gerekir. Buna göre semptomsuz ve toksisitesiz yaşam süresinin hesaplanması Eşitlik 2.7 ile verilmiştir:

$$TWiST = DFS - TOX \quad (2.7)$$

Tanımlanan sağkalım süreleri (TOX, DFS ve OS); ilerleyen sağlık durumları (TOX, TWiST, REL) arasındaki geçişi gösterir. Geçiş zamanları; takipten çıkan veya çalışma bitiminde halen yaşayan hastalar nedeni ile sağdan sansürlenmeye tabidir. Geçiş zamanlarından biri sansürlendiğinde, bunu izleyen diğer geçiş zamanları da sansürlenir. Eğer geçiş zamanlarından biri sansürlenmişse bunu izleyen sağlık dönemine giriş ve çıkış zamanları eşit olur. Sağkalım çözümlemesinde yansız ve tutarlı kestiriciler elde edebilmek için sansür mekanizmasının başarısızlık zamanı mekanizmasından bağımsız olması yani sansürün bilgi verici olmaması gerekir (7). Bilindiği gibi sağkalım analizinde sansürün, hastanın daha sonraki yaşam deneyimi konusunda prognostik bilgi taşımaması istenir. Diğer bir deyişle sansürlenmiş bireyin ölüm olasılığı örneklemdaki diğer bireylerden daha fazla ya da az olmamalıdır (4). Yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım analizinde ise ortaya çıkan sansür bilgi vericidir. Örneğin gelişen toksisite nedeniyle çalışmadan çıkan bir hastanın sansürü toksisite olayına bağlı olarak geliştiğinden bilgi verici olarak nitelendirilir. Bu nedenle Q-TWiST analizinde bilgi verici sansür sorununu ortadan kaldırmak için hastanın genel sağkalım süresi son noktalara göre parçalara ayrılarak oluşturulan sağlık dönemi kadar sağkalım süresi hesaplanır (7,21,25).

2- Genel sağkalım süresinin parçalara ayrılması

İkinci adım, her bir tedavi rejimini ayrı düşünmek ve genel sağkalım süresini tanımlanan sağlık dönemlerine göre parçalara ayırmaktır (3). Bu işleme sağkalım eğrisinin parçalanması adı verilir. Buna göre genel sağkalım TOX, DFS

ve OS bitiş noktaları olmak üzere TOX, TWiST ve REL şeklinde 3 alana bölünür. Sağkalım eğrileri arasındaki alanlar, sağlık döneminin ortalama süresinin bir kestirimidir. Örneğin; TOX eğrisinin altındaki alan, TOX'da geçirilecek ortalama zamanın, DFS ve TOX eğrileri arasındaki alan, TWiST'de geçirilecek ortalama zamanın ve OS ve DFS eğrileri arasında kalan alan ise REL'de geçirilecek sürenin bir kestirimidir. Bu kestirimler; çok değişkenli normal dağılım gösterir ve sansür mekanizması ile sağlık durumu dağılımları arasındaki bağımlılık yapısından etkilenmez. Bu kestirimler; Kaplan Meier çarpım limit yöntemi veya en çok olabilirlik yöntemi kullanılarak elde edilir. En çok olabilirlik yöntemi teorik olarak en doğru sonuçları vermesine rağmen, teknik olarak elde edilmesi zor olduğundan tercih edilmez (25).

Bilindiği gibi Kaplan-Meier yönteminde izlem sonuna kadar geçen ortalama sağkalım süresi Eşitlik 2.8 ile elde edilir.

$$OS = \int_{t=0}^{\infty} S(t)dt \quad (2.8)$$

Toplam sağkalım süresinin n tane sağlık döneminden oluştuğu varsayılırsa; OS Eşitlik 2.9'daki gibi yazılabilir.

$$OS = S_1 + S_2 + \dots + S_n \quad (2.9)$$

Bu durumda, s_i sağlık dönemi için ortalama sağkalım süresi kestirimi \hat{s}_i ($2 \leq i \leq k$ olmak üzere);

$$\hat{s}_i = \int_0^L (s_i(t) - s_{i-1}(t))dt \quad (2.10)$$

olarak bulunur. Elde edilen bu sağlık dönemi süreleri bu dönemlerin fayda katsayıları ile ağırlıklandırılarak düzeltilmiş yeni bir yaşam süresi hesaplanır. u_i değerleri sağlık dönemlerinin yaşam kalitesini, \hat{s}_i değerleri ise sağlık

dönemlerinde geçirilen ortalama süreleri göstermek üzere, yeni yaşam süresi Eşitlik 2.11 ile verilmiştir (25).

$$Q\text{-TWiST} = \sum_{i=1}^k u_i \hat{s}_i \quad (2.11)$$

Uygulamada genellikle TOX, TWiST ve REL süreleri kullanılır. TOX ve REL ile gösterilen yaşam sürelerine ilişkin fayda katsayıları u_{TOX} ve u_{REL} olmak üzere; yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım süresinin hesaplanması Eşitlik 2.12 ile verilmiştir (24).

$$Q\text{-TWiST} = u_{\text{TOX}} \times \text{TOX} + \text{TWiST} + u_{\text{REL}} \times \text{REL} \quad (2.12)$$

TWiST süresi boyunca, hastanın sağlık durumunun mükemmel olduğu düşünüldüğünden, fayda katsayısı 1 olarak alınır. Diğer süreçlerin fayda katsayıları ise kesin olarak bilinmez. Bu durumda en iyi fayda katsayısını bulmak için, yaşam kalitesini tanımlayan ölçeklerden faydalanılır (QWB, HUI, Karnofsky ölçeği gibi) veya daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen fayda katsayıları kullanılır.

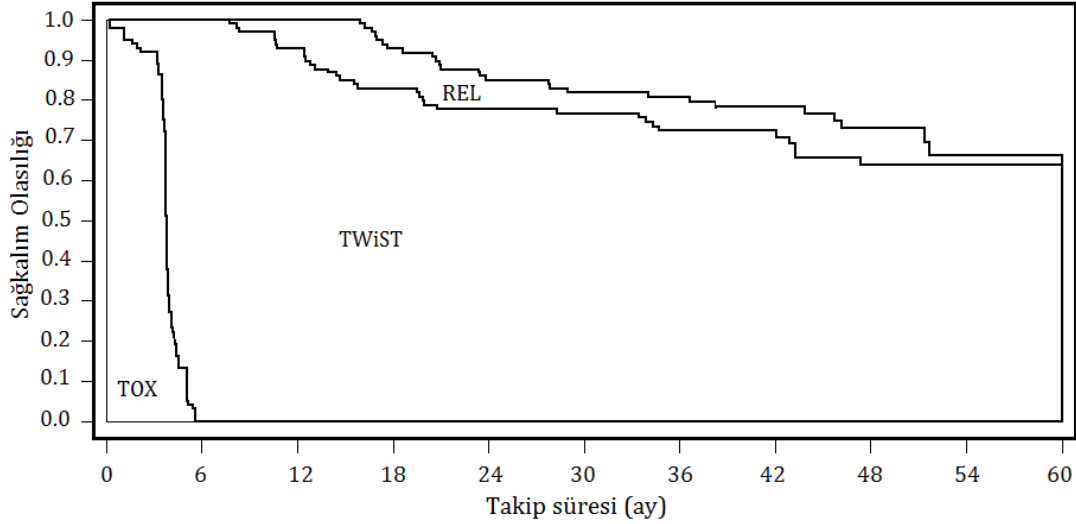
Q-TWiST, izlemin erken dönemlerine geç dönemlerinden daha fazla önem atfederek de uygulanabilir. Bu işleme indirim (*discounting*) adı verilir. İzlem süresine yapılacak indirim sonrasında yeni takip süresi Eşitlik 2.13 ile elde edilir (6):

$$t_{\text{yeni}} = 1 - (1 + r)^{-t} \quad (2.13)$$

Burada r yapılan indirim oranıdır. Analizin ilerleyen bölümlerinde elde edilen bu yeni süreler kullanılır.

Genel sağkalım eğrisinin parçalara nasıl ayrıldığı; aynı sağkalım eğrisi üzerinde gösterilirse, anlaşılması daha kolay olur. Fairclough'ın kontrol ve

deney grubunu karşılaştırdığı çalışmada deney grubu için çizilen parçalanmış sağkalım eğrisi Şekil 2.4 ile verilmiştir (29).



Şekil 2.4. Deney grubu için parçalanmış sağkalım eğrisi

3- Tedavilerin karşılaştırılması

Üçüncü adım, yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım süresi (Q-TWiST) cinsinden tedavilerin karşılaştırılmasıdır. Bu bileşik ölçü; ikinci adımda hesaplanan kısıtlı ortalama sağlık durumu ve fayda katsayılarının doğrusal bir kombinasyonudur. Tedaviler arasındaki farklılığı bulabilmek için, her bir tedavi için elde edilen Q-TWiST değerlerinin farkı alınır. Kaplan-Meier sağkalım eğrilerinden elde edilen kısıtlı ortalama kestirimleri kullanılarak tedavi etkilerine ilişkin istatistiksel çıkarımlara yapılabilir. İki grubun Q-TWiST sürelerinin karşılaştırılmasında parametrik testlerin (bağımsız gruplarda t testi gibi) kullanılması önerilmiştir (7).

A ve B gibi iki farklı tedavi grubunun Q-TWiST değerleri arasındaki fark Eşitlik 2.14 ile bulunur.

$$\Delta Q\text{-TWiST} = (Q\text{-TWiST}_A) - (Q\text{-TWiST}_B) \quad (2.14)$$

Bu farkın standart hatası ise Eşitlik 2.15 ile verilmiştir (31) :

$$S. H. (\Delta Q- TWiST) = \sqrt{S. H. (Q- TWiST_A) + S. H. (Q- TWiST_B)} \quad (2.15)$$

Böylece iki tedavinin Q-TWiST değerinin birbirine eşit olduğu şeklindeki yokluk hipotezi, Eşitlik 2.16 ile test edilebilir:

$$z = \frac{\Delta Q- TWiST}{S. H. (\Delta Q- TWiST)} \quad (2.16)$$

Farklı tedavi yöntemi veya ilaçların etkinliği karşılaştırılırken Q-TWiST kullanılır.

Ayrıca Q-TWiST analizi, tedaviler arasında maliyet farkı olduğunda, maliyet-fayda analizi yapmak için de kullanılabilir (6).

2.2.4. Q-TWiST'in Varyansının Elde Edilmesi

Q-TWiST'in varyansının elde edilmiş adımları Eşitlik 2.17, 2.18 ve 2.19 ile verilmiştir (7).

$$\text{var}(Q- TWiST) = \text{var} \left(\sum_{i=1}^k u_i \hat{s}_i \right) \quad (2.17)$$

$$\text{var}(Q- TWiST) = \sum_{i=1}^k u_i^2 \text{var}(\hat{s}_i) + 2 \sum_{i \neq j} u_i u_j \text{cov}(\hat{s}_i, \hat{s}_j) \quad (2.18)$$

$$\text{var}(Q- TWiST) = u^T W \quad (2.19)$$

Bu eşitlik için u^T değerleri fayda ağırlıkları vektörü ve W ise \hat{s}_i değerleri için varyans - kovaryans matrisidir. Varyans - kovaryans matrislerinin bulunmasının çok karmaşık hesaplamalar içermesi nedeni ile varyansın bulunmasında bootstrap yönteminden yararlanılır (7, 29). Bootstrap yöntemi ile varyansların elde edilmesinde şu adımlar izlenir:

- 1- N büyüklüğündeki tedavi grubundan yerine koyarak N büyüklüğünde örneklem seçilir. Çekilen örneklem sayısı en az 1000 olmalıdır.
- 2- Çekilen her bir örneklem için son noktalar ve sağlık dönemleri belirlenerek parçalanmış sağkalım eğrileri elde edilir.
- 3- Bu sağkalım eğrilerinin altında kalan alanlar hesaplanır.
- 4- Her bir sağlık döneminin ortalama süresi hesaplanır.
- 5- Bu işlemler bütün bootstrap örneklemeleri için tekrarlanır.
- 6- Bootstrap örneklemelerden elde edilen ortalama sağlık dönemleri sürelerinin ortalaması ve standart sapması hesaplanır. Elde edilen bu standart sapma, sağlık dönemlerinde geçirilen sürelerin standart hatası olacaktır.

Murray, yaşam kalitesine göre düzeltilmiş sağkalım süresi için varyans hesaplamada yine yarışan riskler yaklaşımını kullanarak yeni bir yöntem geliştirmiştir (32), ancak burada bu yönteme değinilmeyecektir.

2.3. Tedavilerin Uzun Dönem Etkilerinin Değerlendirilmesi

Tedavi başlangıcında yan etkileri yoğun olan bir tedavi, izlemin ilerleyen zamanlarında hastaya fayda sağlayabilir. Bunun aksine başlangıçta hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemeyen bir tedavi ilerleyen dönemde hastalığın yeniden ortaya çıkmasını engelleyemediği için hastaya daha zararlı olabilir. Zaman içinde tedavi kazançlarının nasıl etkileneceği iki yöntemle gösterilebilir.

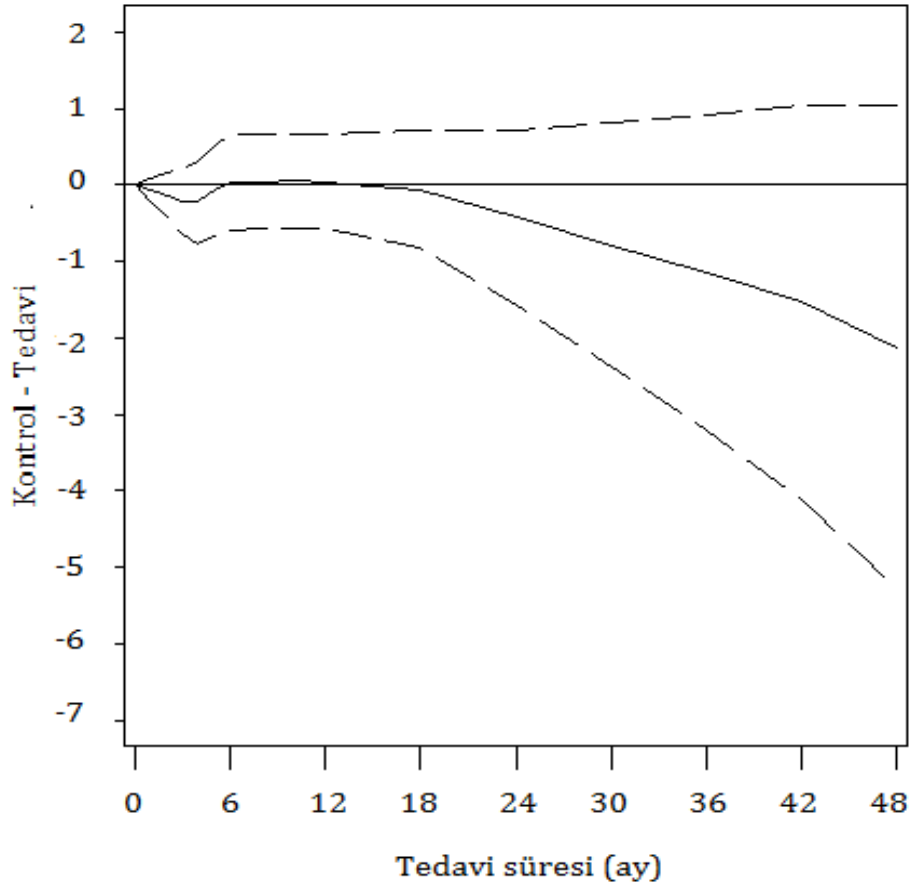
Gelber 1993 yılında yayınlanan çalışmasında sağkalım eğrilerinin kuyruk bölümünün bilinen olasılık dağılımları ile tahmin edilmesini ve daha sonra eğrilerden yaşam kalitesine göre düzetmeli sağkalım analizi yapılmasını önermiştir. Böylece takibin ilerleyen yıllarında tedaviler arası farkın nasıl olacağı görülebilir. Sağkalım eğrisinin modelleneceği olasılık dağılımı genellikle Weibull ve log-normal olasılık dağılımları ailesinden seçilir. Bu yöntemi uygulayabilmek için takibin sonuna kadar izlenebilmiş yeterli sayıda gözlem olmalıdır (33).

Uzun dönem etkileri görebilmek için en çok uygulanan yöntem ise bir grafik gösterimdir ve Q-TWiST kazanç grafiği adı ile bilinmektedir.

2.3.1. Q-TWiST Kazanç Grafiği

İki tedaviyi karşılaştırırken, birinin diğerine olan üstünlüğü, yıllık sağkalımlarda sağladığı kazancı gösteren bir grafik yardımı ile gösterilebilir. Bu grafik Q-TWiST kazanç grafiğidir (Şekil 2.5) (3).

Bu grafikte, izlem süresi boyunca her bir yıl için tedaviler arasındaki Q-TWiST değerleri arasındaki fark gösterilir. Bunu yapabilmek için sağkalım eğrileri izlemin belirli dönemlerinde kesilerek elde edilen kesilmiş sağkalım eğrilerine Q-TWiST analizi uygulanır. Böylece belirli dönemler için tedavi gruplarının Q-TWiST süreleri ve gruplar arası Q-TWiST farkları bulunmuş olur. Fairclough'ın çalışması için çizilmiş Q-TWiST kazanç grafiği Şekil 2.5 ile verilmiştir. Ortadaki çizgi, fayda katsayılarının $u_{TOX} = u_{REL} = 0.5$ olduğu durum için elde edilen kontrol grubunun tedavi grubuna göre kazanç değerleridir. Fayda katsayılarının 0 ile 1 arasında değişen tüm değerleri için tedaviler arasında Q-TWiST farkı grafikte gösterilebilir. Grafikte kesikli çizgi ile gösterilen kazanç değerleri u_{TOX} ve u_{REL} 'in 0 ve 1 uç değerlerini aldığı değerlerdir. Üst sınırdaki $u_{TOX} = 0$ ve $u_{REL} = 1$ olarak, alt sınırdaki ise $u_{TOX} = 1$ ve $u_{REL} = 0$ olarak alınmıştır. Grafikten; kontrol grubunun takibin yaklaşık 18 inci ayına kadar tedavi grubu ile benzer kazanç sağladığı, ancak bu süreden sonra tedavi grubunun kazancının arttığı görülmektedir. Eğer hasta, 18. aya kadar gelişecek yan etkilere tahammül gösterebilirse bu süreden sonra tedaviden kazanç sağlamaya başlayacağı anlamına gelmektedir (29).



Şekil 2.5. Q-TWiST Kazanç Grafiği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanın yaşam kalitesi eğer izlem boyunca ölçülmüşse, yaşam kalitesine göre düzeltilmiş yaşam süresinin hesaplanması ve tedavilerin bu sürelerle göre karşılaştırılması yukarıda bahsedilen yöntemler ile yapılır. Ancak, genellikle uygulamada hastaların yaşam kalitesi ölçülmez. Yani hastaların bu dönemde tedavi ile yaşam kalitelerinin nasıl etkileneceği, dolayısıyla tedaviden görecekları faydanın değeri bilinmez.

Bir klinik denemenin sonuçlarını fayda skorlarını kullanarak göstermenin bir zorluğu, fayda ağırlıklarının bilinmeyen değerler olabilmesidir. Ayrıca deneme sonuçları; fayda katsayıları bilinen yeni bir hasta için bireyselleştirilmek ve hasta için en büyük sağkalım kazancını sağlayacak tedavi seçilmek istenebilir (7). Böylece hasta kendine uygulanacak tedavinin seçilmesinde etkin rol oynayabilir.

Bunu yapmanın yolu, Q-TWiST sonuçlarını bilinmeyen fayda katsayıları cinsinden bir fonksiyon olarak yazmaktır; bu işleme eşik fayda analizi denir (34). Farklı sağlık dönemlerinde farklı yaşam kalitelerine sahip olmanın iki tedaviyi karşılaştırılırken nasıl kullanılacağı eşik fayda analizi ile gösterilir.

3.1. Eşik Fayda Analizi (*Threshold Utility Analysis*)

Eşik fayda analizi bir çeşit duyarlılık analizidir. Farklı tedavilerin hangi fayda katsayılarında nasıl bir sonuç verdiğini gösterebilmek için yapılır. Eşik Fayda Analizi olası bütün u_{TOX} - u_{REL} kombinasyonları içinde tedavi karşılaştırmaları yapan bir grafik analizdir (24).

İki tedavi, iki fayda katsayısı kullanılarak karşılaştırıldığında; duyarlılık analizi iki boyutlu bir grafikte gösterilebilir. Bu grafikte eşik çizgisi (*threshold line*) olarak adlandırılan bir çizgi vardır. Bu çizgi tedavilerin eşit Q-TWiST'e sahip olduğu fayda katsayısı çiftlerini gösterir. Bu eşik çizgisi; tedaviler arası Q-TWiST farkı 0'a eşitlenip, bilinmeyen fayda katsayıları için eşitlik çözülerek elde edilir. Eşik çizgisi için güven sınırları da tedavi etkisinin 0'ı yakaladığı fayda

katsayısı çifti bulunarak elde edilir. Bu grafik sayesinde fayda katsayısı çiftleri için tercih edilmesi uygun tedavi bulunabilir (26,29).

3.1.1. Eşik çizgisinin bulunuşu

Q-TWiST eşitliği her iki tedavi için yazılır. İki tedavi arasında fark olmadığı düşünülerek, iki Q-TWiST ifadesi birbirine eşitlenir. u_{TOX} değerleri u_{REL} cinsinden yazılarak eşitlik çözülür. Ortaya çıkan doğrusal eşitlik, iki tedavinin Q-TWiST'inin birbirine eşit olduğu fayda katsayısı çiftini göstermektedir. Bu eşik çizgisine ilişkin güven sınırları da benzer şekilde bulunabilir. Elde edilen fayda katsayıları, x ekseninde u_{REL} ve y ekseninde u_{TOX} değerleri olan bir grafik üzerinde gösterilir.

İki tedavi rejiminin Q-TWiST değerleri arasındaki farka kazanç (gain – G) adı verilmektedir. İki tedavinin birbirinden farklı olmadığı, diğer bir deyişle, kazancın 0 olduğu fayda katsayıları kombinasyonlarından geçen doğru eşik çizgisidir. Eşik çizgisinin geçtiği noktaları bulabilmek için iki tedavinin Q-TWiST değerinin birbirine eşit olduğu yer bulunur. Bunun için öncelikle, karşılaştırılacak tedaviler için, olası bütün u_{TOX} - u_{REL} kombinasyonları içinde Q-TWiST hesaplanır ve kazanç eşitliği Eşitlik 3.1 ile verilmiştir.

$$G = (Q-TWiST_A) - (Q-TWiST_B) \quad (3.1)$$

Q-TWiST eşitlikleri kullanılarak, kazanç Eşitlik 3.2'deki gibi yazılabilir:

$$G = u_{TOX} \times (TOX_A - TOX_B) + u_{TWiST} \times (TWiST_A - TWiST_B) + u_{REL} \times (REL_A - REL_B) \quad (3.2)$$

TWiST döneminde hastanın yaşam kalitesine herhangi bir olumsuz etki olmadığı düşünülür ve bu dönemin fayda katsayısı $u_{TWiST} = 1$ olarak alınırsa, kazanç Eşitlik 3.3'te görüldüğu gibi olacaktır.

$$G = u_{\text{TOX}} \times (\text{TOX}_A - \text{TOX}_B) + (\text{TWiST}_A - \text{TWiST}_B) + u_{\text{REL}} \times (\text{REL}_A - \text{REL}_B) \quad (3.3)$$

Eğer iki tedavinin Q-TWiST değerleri birbirine eşitse, yani tedaviler Q-TWiST süreleri bakımından birbirinden farksız ise kazanç 0'a eşittir. Bu bilgi kullanılarak, kazancı 0'a eşitleyen fayda katsayısı çifti, eşitlikler düzenlenerek Eşitlik 3.4 veya Eşitlik 3.5'de görüldüğü şekilde elde edilebilir (26,29):

$$u_{\text{TOX}} = -\frac{(\text{TWiST}_A - \text{TWiST}_B)}{(\text{TOX}_A - \text{TOX}_B)} - u_{\text{REL}} \frac{(\text{REL}_A - \text{REL}_B)}{(\text{TOX}_A - \text{TOX}_B)} \quad (3.4)$$

veya;

$$u_{\text{REL}} = -u_{\text{TOX}} \frac{(\text{TOX}_A - \text{TOX}_B)}{(\text{REL}_A - \text{REL}_B)} - \frac{(\text{TWiST}_A - \text{TWiST}_B)}{(\text{REL}_A - \text{REL}_B)} \quad (3.5)$$

Bu eşitlikler $y = \alpha + \beta x$ şeklinde bir doğru denklemi şeklindedir. İlk eşitlik üzerinde gerekli düzenlemeler yapılır ve $y = u_{\text{TOX}}$ ve $x = u_{\text{REL}}$ olarak alınırsa α ve β katsayıları Eşitlik 3.6 ve Eşitlik 3.7 ile elde edilir:

$$\alpha = -\frac{(\text{TWiST}_A - \text{TWiST}_B)}{(\text{TOX}_A - \text{TOX}_B)} \quad (3.6)$$

$$\beta = -\frac{(\text{REL}_A - \text{REL}_B)}{(\text{TOX}_A - \text{TOX}_B)} \quad (3.7)$$

Elde edilen bu değerler kullanılarak iki tedavi arasında farkın olmadığı eşik çizgisi kolaylıkla çizilebilir. Formül gereği α ve β için $(-\infty, +\infty)$ aralığında değerler bulunabilir. Ancak yorumlanması gereken katsayılar u_{TOX} ve u_{REL} için 0-1 aralığında olan sayılardır. Yani bulunan eşik çizgisi 0 - 1 bölgesinin dışında kalıyorsa, bütün fayda katsayılarında bir tedavinin daha büyük veya daha küçük

kazanç değerini sağladığı söylenir. Burada hasta tercihini asıl etkileyen hastalığın TWiST süresidir. Hangi tedavinin TWiST süresi daha uzunsa hasta o tedaviden daha fazla fayda sağlayacaktır.

Karar bölgesinde yer alan eşik çizgilerinde ise yorum doğrunun eğimine bağlıdır. Eğer doğrunun eğimi pozitifse, eşik çizgisinin üzerindeki fayda katsayısı çiftlerinde B tedavisi, eşik çizgisinin altındaki fayda katsayısı çiftlerinde ise A tedavisi daha fazla kazanç değeri vermektedir. Eğimin negatif olması durumunda ise eşik çizgisi üzerinde A tedavisi, altında ise B tedavisi daha kazançlı sonuç vermektedir. Dikkat edilirse doğrunun eğimi tedavilerin REL süreleri farkının TOX süreleri farkına oranıdır. Bu durumda bu farklardan birinin pozitif diğerinin negatif işaretli olması durumunda B tedavisi daha iyi sonuç verecektir.

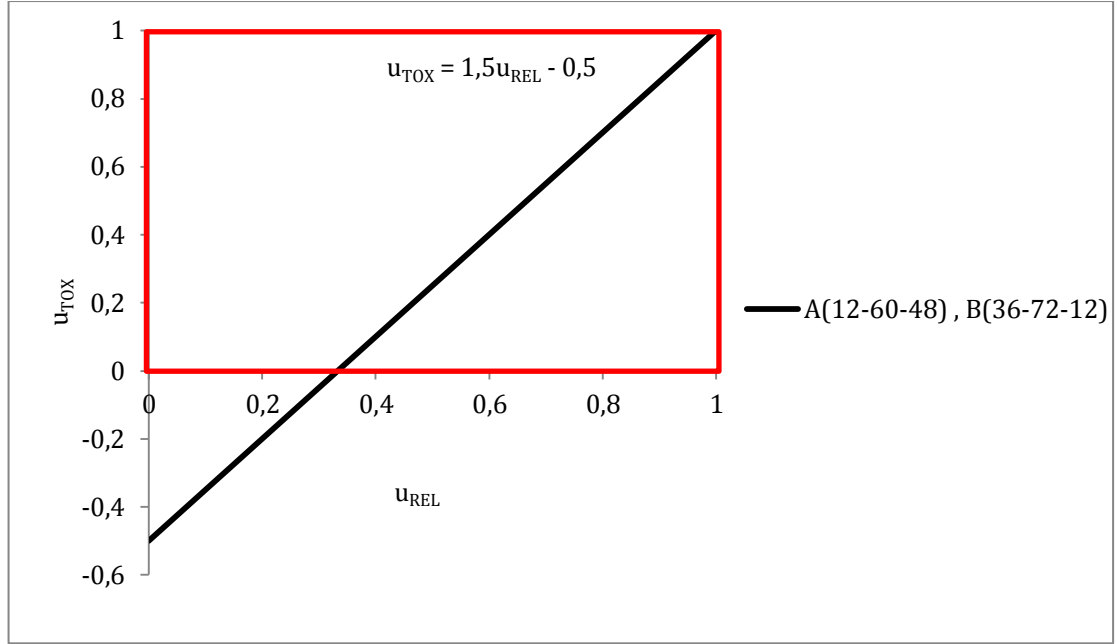
Grafik gösterimi yardımı ile hangi tedavinin hangi $u_{TOX} - u_{REL}$ kombinasyonunda daha iyi sonuç verdiği rahatlıkla görülebilir. Fayda katsayıları bilinen bir hastanın hangi tedavi rejiminden daha fazla yarar göreceği öngörülebilir. Diğer bir deyişle, hasta hangi dönemde fayda katsayısının yüksek olmasını tercih ediyorsa bu tercihinin uygun bir tedaviye yönlendirilebilir.

A tedavisinde toksisite ile geçen zamanın 12 ay, TWiST ile geçen zamanın 60 ay, relaps ile geçen zamanın 48 ay; B tedavisinde ise toksisite ile geçen zamanın 36 ay, TWiST ile geçen zamanın 72 ay, relaps ile geçen zamanın 12 ay olduğu bir durum için eşik çizgisi, Eşitlik 3.6 ve 3.7 kullanılarak şu şekilde bulunmuştur:

$$\alpha = -\frac{(TWiST_A - TWiST_B)}{(TOX_A - TOX_B)} = -\frac{(60 - 72)}{(12 - 36)} = -0.5$$

$$\beta = -\frac{(REL_A - REL_B)}{(TOX_A - TOX_B)} = -\frac{(48 - 12)}{(12 - 36)} = 1.5$$

Buna göre eşik çizgisi $u_{TOX} = -0.5 + 1.5 \times u_{REL}$ biçiminde yazılabilir. Verilen bu durum için çizilmiş eşik fayda analizi grafiği Şekil 3.1'de görülmektedir. Çerçeve ile gösterilen bölüm karar bölgesidir (26).



Şekil 3.1. – A ve B şekline iki tedavi için çizilmiş eşik fayda analizi grafiği

Şekil 3.1'e göre TOX ve REL dönemlerinin fayda katsayılarına göre kazancın nasıl değiştiği görülmektedir. Eşik çizgisi u_{REL} eksenini yaklaşık olarak 0.33 noktasında kesmektedir. Buna göre, eğer hasta relaps döneminde yaşam kalitesini gösteren fayda katsayısının 0.33'ün altında olmasına tahammül edebilecek ise B tedavisinden, bu katsayının 0.33'ün üzerinde olmasını tercih ediyorsa A tedavisinden daha fazla kazanç sağlayacaktır. Eşitlik 3.3 kullanılarak iki tedavi arasındaki Q-TWiST farkı, yani kazanç elde edilebilir. Hastanın toksisite ve relaps dönemi için tercih ettiği fayda katsayılarının 0.5 olduğunu varsayalım. Bu durumda kazanç değeri -6 ay olacaktır. Bu sonuç, bu fayda katsayısı tercihlerinde B tedavisinden daha fazla kazanç sağlanacağını göstermektedir. Seçilmiş bazı fayda katsayısı tercihleri için kazanç değerleri Tablo 3.1 ile verilmiştir.

Tablo 3.1. Seçilmiş fayda katsayısı çiftleri için tedaviler arası kazanç farkları

u_{TOX}	u_{REL}	Kazanç (Ay)	u_{TOX}	u_{REL}	Kazanç (Ay)
0.0	0.0	-12	0.6	0.0	-26,4
	0.2	-4,8		0.2	-19,2
	0.4	2,4		0.4	-12
	0.6	9,6		0.6	-4,8
	0.8	16,8		0.8	2,4
	1.0	24		1.0	9,6
0.2	0.0	-16,8	0.8	0.0	-31,2
	0.2	-9,6		0.2	-24
	0.4	-2,4		0.4	-16,8
	0.6	4,8		0.6	-9,6
	0.8	12		0.8	-2,4
	1.0	19,2		1.0	4,8
0.4	0.0	-21,6	1.0	0.0	-36
	0.2	-14,4		0.2	-28,8
	0.4	-7,2		0.4	-21,6
	0.6	0		0.6	-14,4
	0.8	7,2		0.8	-7,2
	1.0	14,4		1.0	0

Eşik çizgisinin karar bölgesini tedavi tercihlerine göre iki alana ayırdığı görülmektedir. Karar bölgesinin alanı 1'e eşit olduğundan, bu alanlardan biri hesaplanarak bir tedaviyi seçme olasılığı bulunabilir. Şekil 3.1 için A tedavisini seçme olasılığı %33.3, B tedavisini seçme olasılığı ise %66.7 olarak bulunmuştur.

Eşik fayda analizi; kestirilen sağkalım eğrilerine bağlıdır ve her bir hasta profili için hesaplanır. Böylece prognostik faktörleri bilinen bir hasta profili için tedavinin etkili olup olmadığı değerlendirilebilir.

Bu grafikten hastanın deneyimlediği sağkalım süreleri arasındaki farklılık görülebilir. Grafiğin sol alt köşesi u_{TOX} ve u_{REL} fayda katsayılarının 0'a eşit olduğu yerdir. Bu ise hastanın yalnızca tam sağlıkla yaşadığı süre yani TWiST süresidir. Bu süre bakımından B tedavisinin daha üstün olduğu görülmektedir. Benzer şekilde grafiğin sol üst köşesinde $u_{TOX} = 1$ ve $u_{REL} = 0$ 'dır. Yani toksisite tam yaşam kalitesi ile yaşanmış ancak relaps döneminde hiçbir fayda sağlanmamıştır. Bu dönem hastalısız sağkalımı göstermektedir. Grafikten bu dönemde de B tedavisinin daha üstün olduğu görülmektedir. Grafiğin sağ üst köşesinde ise tüm fayda katsayılarının 1'e eşit olduğu, yani tüm sağkalımın tam kalite ile yaşandığı sağkalım süresidir. Bu sağkalım süresi genel sağkalım süresidir. Dikkat edilirse bu süre tam eşik çizgisi üzerindedir. Yani genel sağkalım süresi bakımından iki tedavi arasında farklılık yoktur. Bu fayda katsayıları ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki Tablo 3.2'de gösterilmiştir (25):

Tablo 3.2. Fayda katsayıları ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki

u_{TOX}	u_{TWiST}	u_{REL}	Sağkalım süresi
1	1	1	Genel sağkalım süresi
1	1	0	Hastalısız sağkalım süresi
0	1	0	TWiST

Eşik çizgisinin güven sınırları da bulunarak, iki tedavi arasındaki farksızlığın sınırları verilebilir. Eğer iki tedavi arasındaki fark ΔQ -TWiST ile gösterilirse, bu farka ilişkin güven sınırları Eşitlik 3.8 ve Eşitlik 3.9 ile bulunabilir (25,29).

$$-z_{1-\alpha/2} \leq \frac{\Delta Q - TWiST}{S. H. (\Delta Q - TWiST)} \leq z_{1-\alpha/2} \quad (3.8)$$

$$\Delta Q - TWiST \pm z_{1-\alpha/2} \times S. H. (\Delta Q - TWiST) \quad (3.9)$$

Eğer bir tedavi grubundaki hastaların çoğu eşik çizgisinin güven sınırları içinde yer alıyorsa; tedaviler arası kazanç farklarının yeni çalışmalar ile yeniden değerlendirilmesi ve bu farksızlık sınırlarının daraltılması gerekir. Bunun aksine; eğer hastaların hepsi güven sınırları dışında ise, yeni çalışmalara ihtiyaç yoktur. Tedavilerden birinin diğerine karşı üstün olduğu söylenebilir (7).

Ayrıca eşik fayda grafiğinde tedaviler arasındaki farksızlık çizgisinin yanında tedaviler arasındaki farkın belirli değerlere eşit olduğu sınırlar da gösterilebilir. Bu işlem tedaviler arasındaki kazanç farkı değerini 0 yerine -3, -2, -1, 1, 2, 3 gibi değerlere eşitlemek yolu ile yapılır (35).

Klinik çalışmalarda bazen sağlık dönemlerinin hiçbirinin tam yaşam kalitesi ile yaşanmadığı varsayılmaktadır. Bu durumda eşik fayda grafiği bu dönemlerin birisinin fayda katsayısının belirli değerleri için (0.4, 0.6, 0.8 ve 1.0 gibi) birkaç farklı şekilde çizilir (35).

3.2. Eşik Fayda Değerlerinin Etkisinin Araştırılması

Bu araştırmada; genel sağkalım süresi içerisinde sağlık dönemlerinin süresi değiştikçe eşik fayda analizinin nasıl sonuçlar vereceği ve tedaviler arası farkın nasıl değişeceği araştırılacaktır. Ayrıca tedaviler arasında farkın olmadığı fayda katsayısı kombinasyonları verilecektir. Böylece hastalara ve klinisyenlere belirli sağlık dönemlerinde geçirecekleri sürenin bilinmesi durumunda hangi tedaviden daha fazla fayda görebilecekleri konusunda seçim şansı sunulabilecektir. Bu; aynı zamanda hastanın veya klinisyenin uygulanacak tedavi konusunda seçim tercihi yapabileceği anlamına gelmektedir.

Farklı sağkalım sürelerinde ve sağlık dönemlerinin toplam sağkalım içerisindeki farklı paylarında eşik fayda analizinin nasıl sonuçlar vereceğini göstermek amacıyla duyarlılık analizleri tekrarlanmıştır. Karşılaştırmalar için A ve B şeklinde iki tedavi rejimi belirlenmiştir. Tedavi karşılaştırmaları iki tedavinin eşit toplam sağkalım süresine sahip olduğu ve olmadığı iki durumda yapılmıştır. İki tedavide toplam sağkalım süresinin birbirine eşit olduğu durumlar için toplam sağkalım süresi 60 ay olarak alınmıştır. Tedavilerin

birinde toplam sağkalım süresinin daha uzun olduğu durumlar içinse toplam sağkalım süresi A tedavisinde 90 ay, B tedavisinde ise 60 ay olarak alınmıştır.

Buna göre oluşturulan senaryolar Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3 – Eşik fayda çizgilerinin karşılaştırıldığı senaryolarda TOX-TWiST-REL süreleri

	A Tedavisi		B Tedavisi (60 ay)		
	60 ay	90 ay	1. senaryo	2. senaryo	3. senaryo
1	6-6-48	9-9-72	20-20-20	15-30-15	10-40-10
2	12-6-42	18-9-63	20-20-20	15-30-15	10-40-10
3	18-6-36	27-9-54	20-20-20	15-30-15	10-40-10
4	24-6-30	36-9-45	20-20-20	15-30-15	10-40-10
5	6-12-42	9-18-63	20-20-20	15-30-15	10-40-10
6	12-12-36	18-18-54	20-20-20	15-30-15	10-40-10
7	18-12-30	27-18-45	20-20-20	15-30-15	10-40-10
8	24-12-24	36-18-36	20-20-20	15-30-15	10-40-10
9	6-18-36	9-27-54	20-20-20	15-30-15	10-40-10
10	12-18-30	18-27-45	20-20-20	15-30-15	10-40-10
11	18-18-24	27-27-36	20-20-20	15-30-15	10-40-10
12	6-24-30	9-36-45	20-20-20	15-30-15	10-40-10
13	12-24-24	18-36-36	20-20-20	15-30-15	10-40-10
14	18-24-18	27-36-27	20-20-20	15-30-15	10-40-10
15	6-30-24	9-45-36	20-20-20	15-30-15	10-40-10
16	12-30-18	18-45-27	20-20-20	15-30-15	10-40-10
17	6-36-18	9-54-27	20-20-20	15-30-15	10-40-10
18	12-36-12	18-54-18	20-20-20	15-30-15	10-40-10
19	6-42-12	9-63-18	20-20-20	15-30-15	10-40-10
20	6-48-6	9-72-9	20-20-20	15-30-15	10-40-10

Tedaviler arası kazanç farklılığını, hastaların toksisite, TWiST ve relaps ile geçirdikleri sürenin etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle toksisite ile geçen zaman (TOX), TWiST ve relaps ile geçen zamanın (REL) toplam sağkalım içerisindeki paylarına göre farklı senaryolar oluşturularak eşik fayda grafikleri çizilmiştir. Bu karşılaştırmalarda, A tedavisinde TOX, TWiST ve REL sürelerinin farklı olduğu durumlar, B tedavisinde TWiST süresinin sırası ile 20 ay, 30 ay ve 40 ay, TOX ve REL süresinin kalan sağkalım süresinde eşit sürelerde olduğu 3 durum ile karşılaştırılmıştır. Buna göre B tedavisi için TOX-TWiST-REL süreleri sırası ile 20-20-20, 15-30-15 ve 10-40-10 olarak belirlenmiştir. A tedavisi için belirlenen sağkalım süreleri ise TWiST süresinin toplam sağkalımdaki payına göre düzenlenmiştir. TWiST süresinin toplam sağkalımdaki payının %10 (6 ay – 9 ay), %20 (12 ay – 18 ay), %30 (18 ay – 27 ay), %40 (24 ay – 36 ay), %50 (30 ay – 45 ay), %60 (36 ay – 54 ay), %70 (42 ay – 63 ay) ve %80 (48 ay – 72 ay) olduğu senaryolar oluşturulmuştur.

Oluşturulan bu senaryolar için A tedavisinde TWiST süresi sabit tutularak TOX ve REL süreleri değişikçe eşik fayda değerlerinin nasıl değiştiği incelenmiştir.

Çizilen eşik çizgisinin, grafik alanını tedavilerin tercih edildiği iki alana böldüğü bilgisi kullanılırsa, bu alanlardan birinin büyüklüğü tedavilerden birinin tercih edilme olasılığının büyüklüğü hakkında fikir verebilir. Çizilen eşik fayda grafikleri için A tedavisinin tercih edilme olasılığını gösteren alanlar tüm senaryolar için hesaplanmıştır.

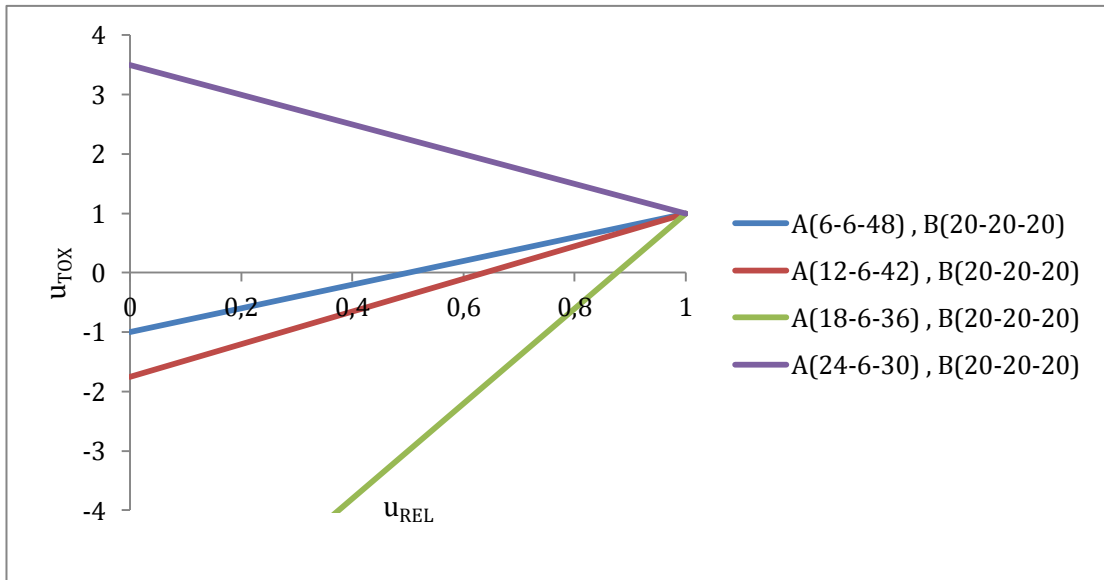
Bunun yanında oluşturulan senaryolar için fayda katsayılarının belirlenen değerlerinde ($u_{TOX} = 0.5, u_{TWiST} = 1, u_{REL} = 0.5$) A ve B tedavisi arasındaki Q-TWiST farkı hesaplanarak, sağlık dönemleri süreleri değişikçe kazancın nasıl değiştiği grafik üzerinde gösterilmiştir.

4. BULGULAR

Oluşturulan senaryolara göre çizilmiş eşik fayda grafikleri, A tedavisinin seçildiği alanların büyüklüğü yani A tedavisinin tercih edilme olasılıkları ve eşik fayda katsayılarının belirli değerlerinde tedaviler arası kazanç farkları şekiller ile özetlenmiştir.

4.1. B Tedavisinin Sağlık Dönemlerinin 20-20-20 Ay Olduğu Senaryolar

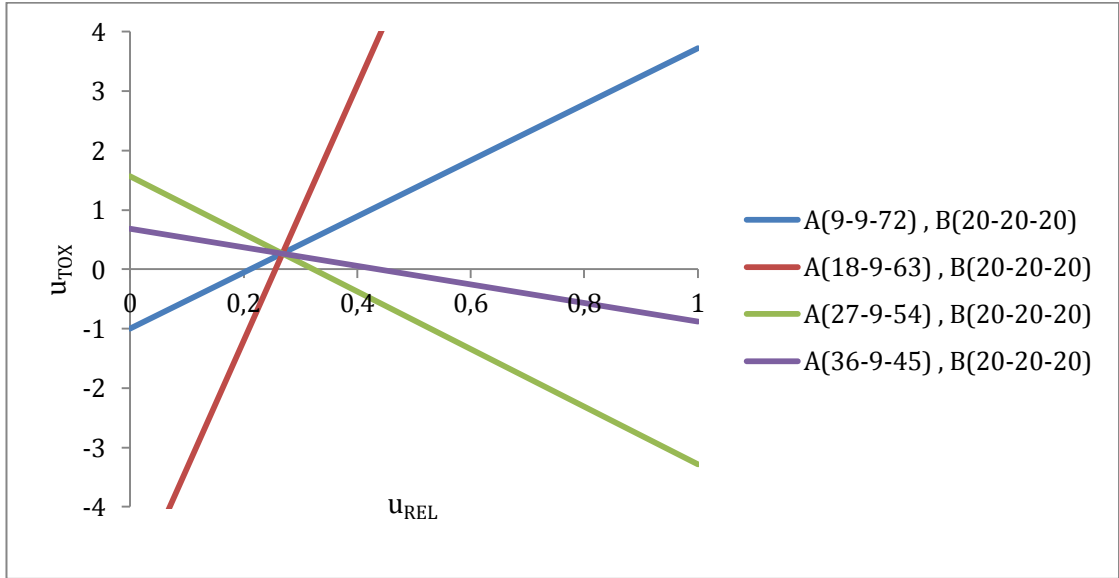
A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve 90 ay, TWiST süresinin ise 6 ay ve 12 ay olduğu iki durum için çizilen eşik fayda grafikleri Şekil 4.1.a ve Şekil 4.1.b ile verilmiştir.



Şekil 4.1.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 6 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

Şekil 4.1.a'ya göre; A tedavisinde TOX süresi kısaltıldıkça, diğer bir deyişle REL süresi uzadıkça eşik çizgisi yukarı doğru kaymaktadır. Yani A tedavisinin tercih edilme olasılığı artmaktadır. A tedavisinde TOX süresinin en uzun olduğu durumda ise eşik çizgisi karar bölgesinin dışındadır, ayrıca eşik çizgisinin eğimi negatif olmuştur, bu durumda B tedavisinin her durumda daha tercih edilebilir

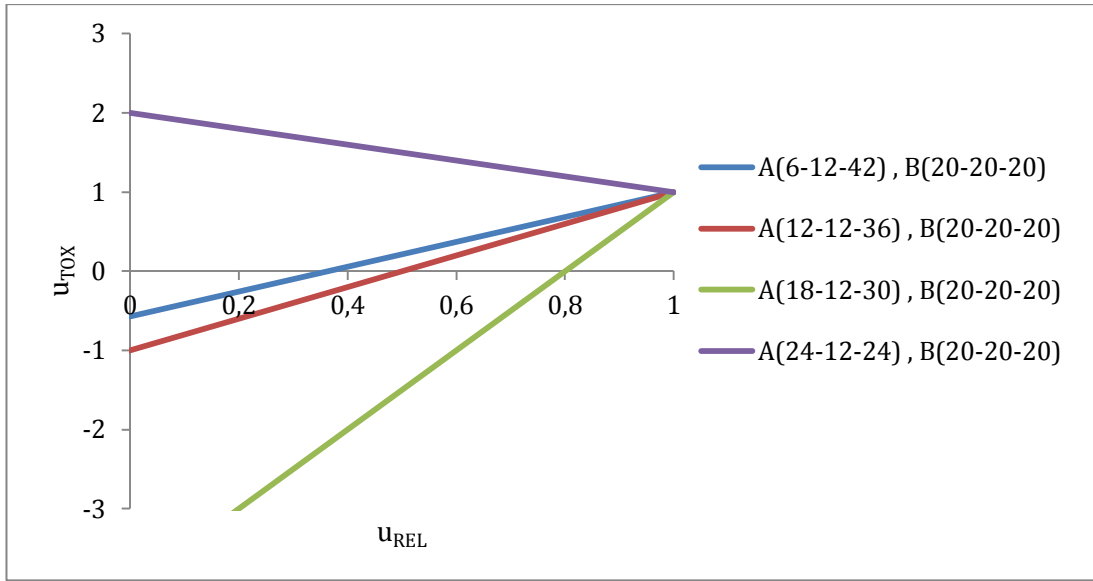
olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni B tedavisinde TWiST süresinin daha uzun olmasıdır. Bunun yanında dikkat edilirse, A ve B tedavisi arasındaki TOX ve REL süreleri farkının her ikisi de bu durum için, pozitif işaretlidir.



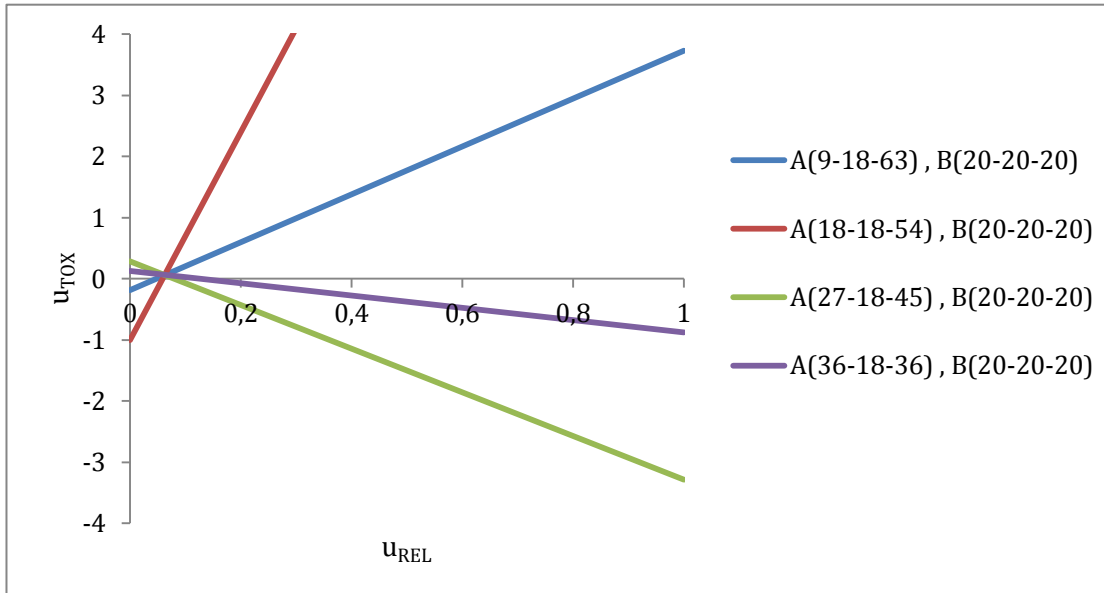
Şekil 4.1.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 9 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

Şekil 4.1.b'de ise A tedavisinde toplam sağkalım süresinin artmış olmasına bağlı olarak eşik çizgisi A tedavisi lehine yer değiştirmiştir. Özellikle A tedavisinin TOX ve REL sürelerinin dengelendiği durumlarda bu değişiklik daha dikkat çekicidir.

A tedavisinde TWiST süresinin 12 ay, toplam sağkalımın ise 60 ay olduğu durumlara ilişkin eşik fayda grafikleri Şekil 4.2.a ile verilmiştir. Şekil 4.2.a'ya bakıldığında, A tedavisinde TWiST süresinin 6 ay, toplam sağkalımın ise 60 ay olduğu durumlara benzer sonuçlar ortaya çıktığı görülmektedir. A tedavisinde TOX süresi kısaldıkça eşik çizgisi yukarı doğru kaymaktadır. A tedavisinde TOX süresinin 24 ay olduğu durumda ise eşik çizgisi karar bölgesinin dışındadır, yani B tedavisi her durumda daha tercih edilebilirdir.

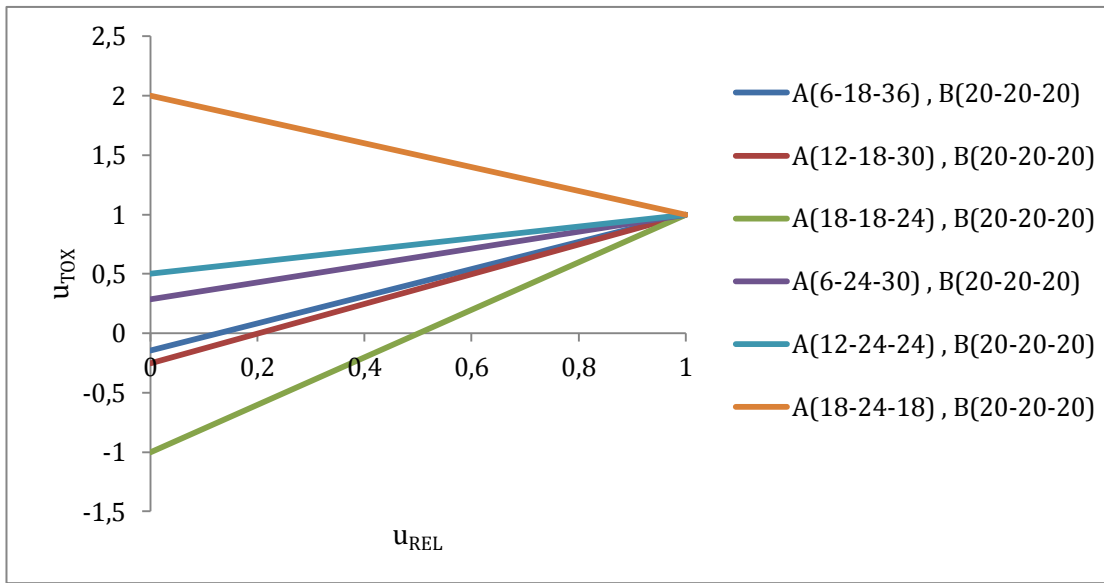


Şekil 4.2.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 12 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.2.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 18 ay olan durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

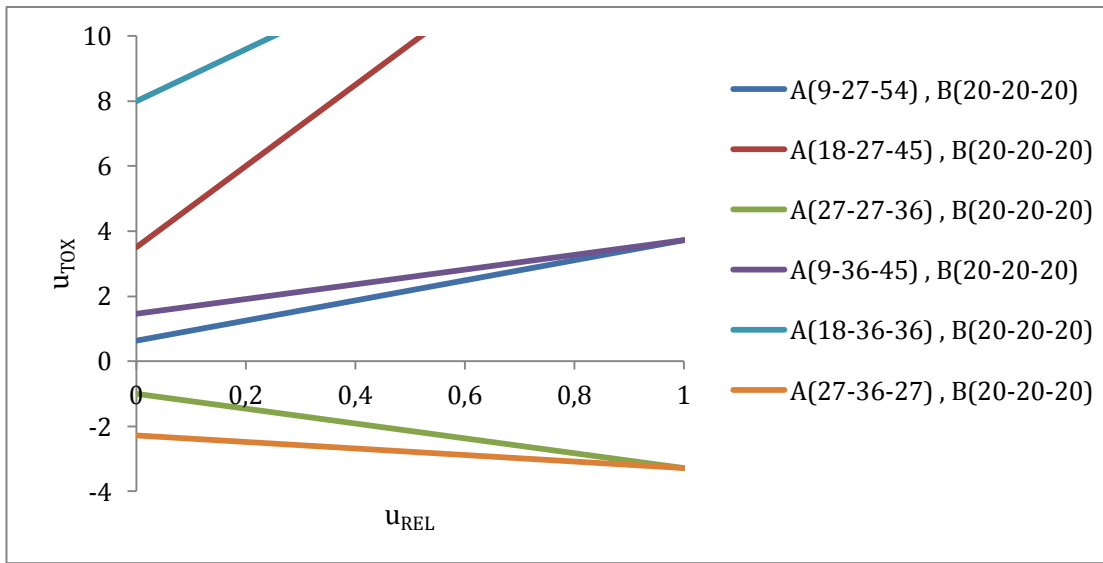
Şekil 4.2.b'de ise A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay, TWiST süresinin 18 ay olduğu durumlar görülmektedir. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay olduğu durumlara göre eşik çizgileri biraz daha sola kaymıştır. Bunun nedeni hem toplam sağkalımın uzaması hem de TOX, TWiST ve REL sürelerinin toplam sağkalım içindeki paylarının benzer hale gelmesidir. A tedavisinde TOX ve REL süreleri birbirine yaklaştıkça A tedavisinin tercih edilme şansı artmaktadır.



Şekil 4.3.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 18-24 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

A tedavisinde TWiST süresinin 18 ve 24 ay, toplam sağkalımın ise 60 ay olduğu senaryoların eşik fayda grafikleri Şekil 4.3.a'da verilmiştir. Her iki durum için de A tedavisinde TOX süresinin uzaması ile eşik fayda çizgisinin yukarı kayması söz konusudur. A tedavisinde TWiST süresinin 24 ay olduğu son durumun eşik çizgisi ise karar bölgesi dışındadır. Bu durumda A tedavisinin TWiST süresi B tedavisinden daha uzun olduğu ve iki tedavinin TOX ve REL farkları negatif işaretli olduğu için A tedavisi tüm fayda katsayısı kombinasyonlarında daha fazla kazanç sağlamaktadır.

Şekil 4.3.b'de ise A tedavisinde TWiST süresinin 27 ve 36 ay, toplam sağkalım süresinin ise 90 ay olduğu durumların eşik fayda grafikleri görülmektedir. Eşik çizgilerinin yalnızca birinde tedavi tercihi kısıtlı durumlarda B'den yana olmaktadır. Diğer tüm durumlarda A tedavisinin toplam sağkalım süresinin daha uzun olmasına bağlı olarak tedavi tercihi A'dan yana olacaktır.

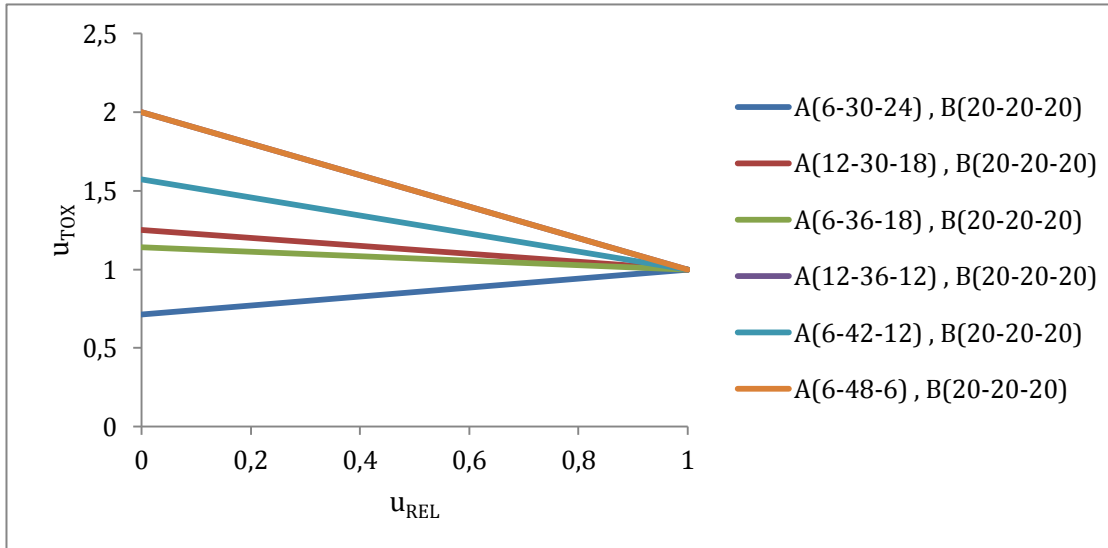


Şekil 4.3.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 27-36 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

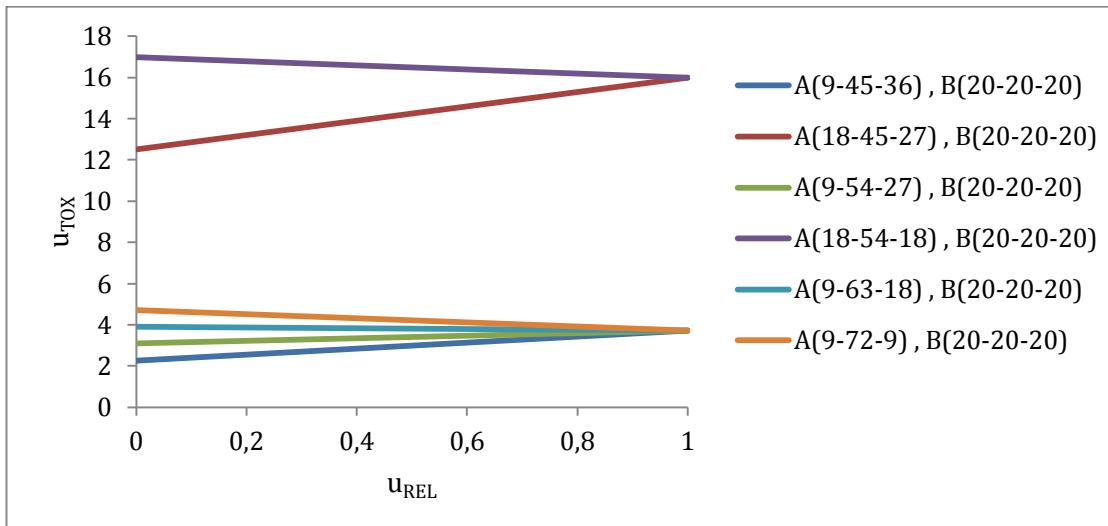
A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay TWiST süresinin ise 30-48 ay olduğu durumların eşik fayda grafikleri Şekil 4.4.a'da verilmiştir. Verilen eşik fayda çizgilerinde yalnızca A tedavisinde TOX ve TWiST süresinin en kısa olduğu durumda (6-30-24) eşik fayda çizgisi karar bölgesinde yer almaktadır. Diğer tüm durumlar için A tedavisi tüm fayda katsayısı kombinasyonlarında B tedavisinden daha fazla Q-TWiST kazancı sağlamaktadır.

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay, TWiST süresinin ise 45-72 ay olduğu durumların eşik fayda grafikleri ise Şekil 4.4.b'de verilmiştir. Şekle göre, verilen eşik çizgileri içinde hem A tedavisinin toplam sağkalım süresinin

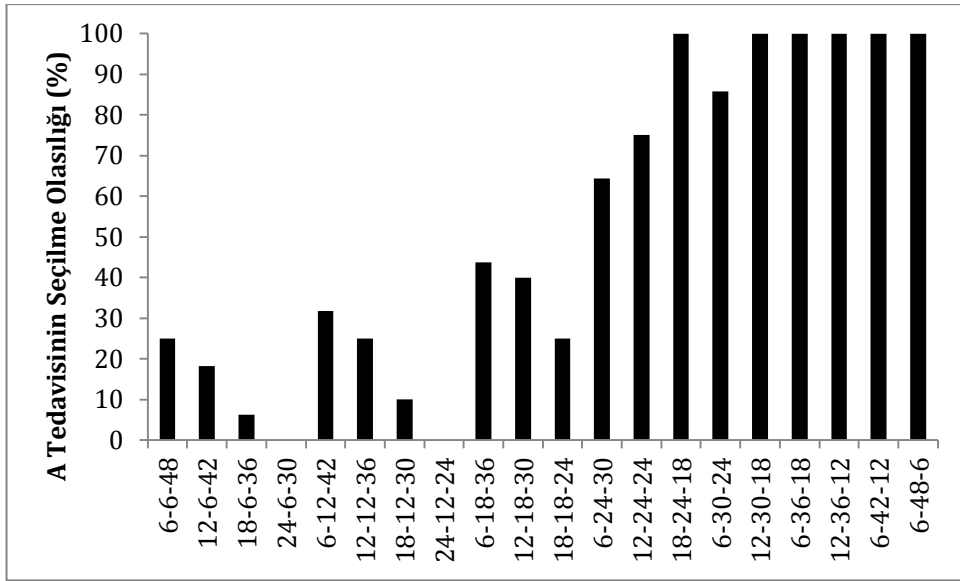
uzaması, hem de bu tedavide TWiST ile geçen sürenin uzamasına bağlı olarak tedavi tercihi tüm fayda katsayısı kombinasyonlarında A tedavisinden yanadır.



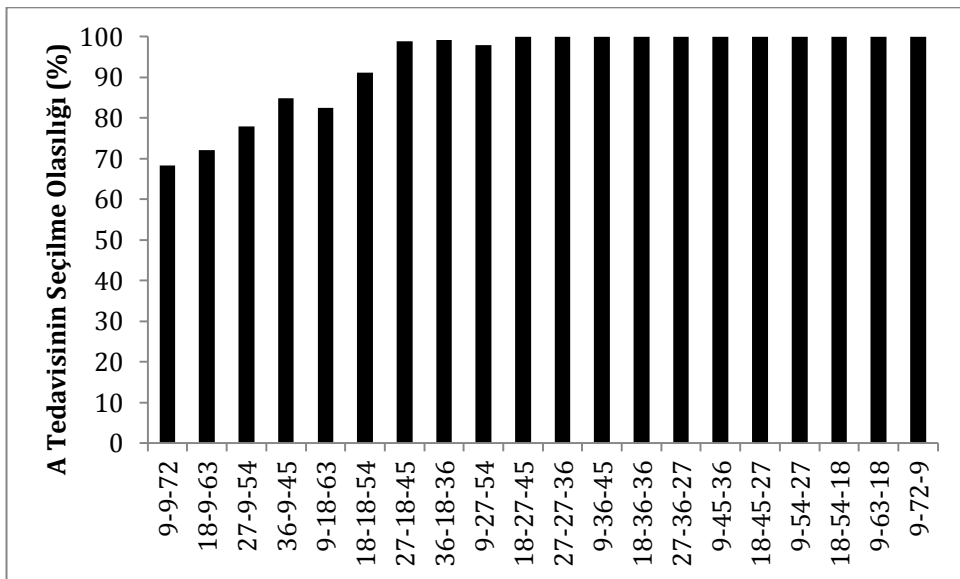
Şekil 4.4.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 30-48 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.4.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 45-72 ay olan durumların B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.5.a. – A Tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay olduğu durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları

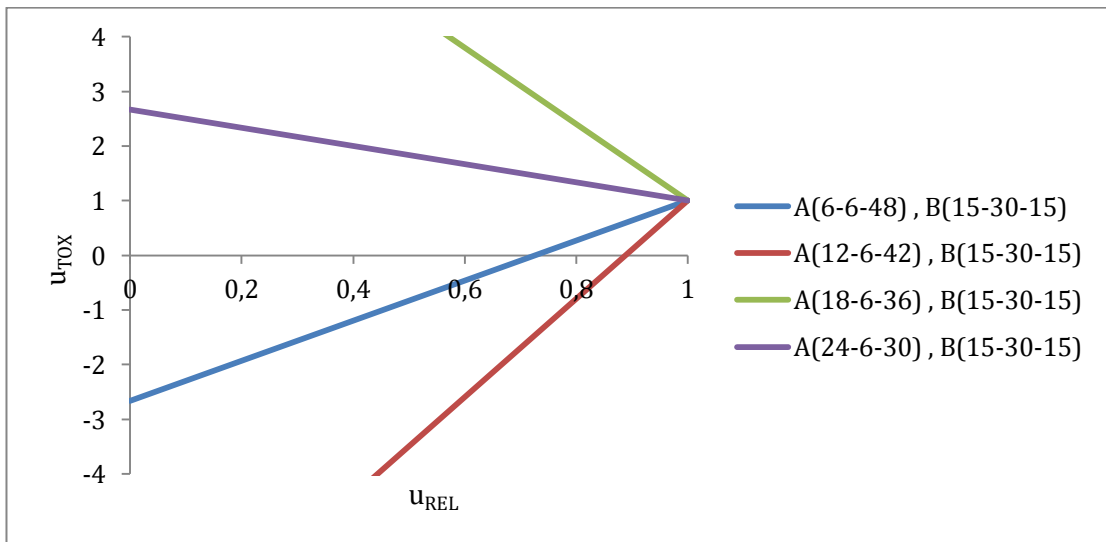


Şekil 4.5.b. – A Tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay olduğu durumun B tedavisi 1. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları

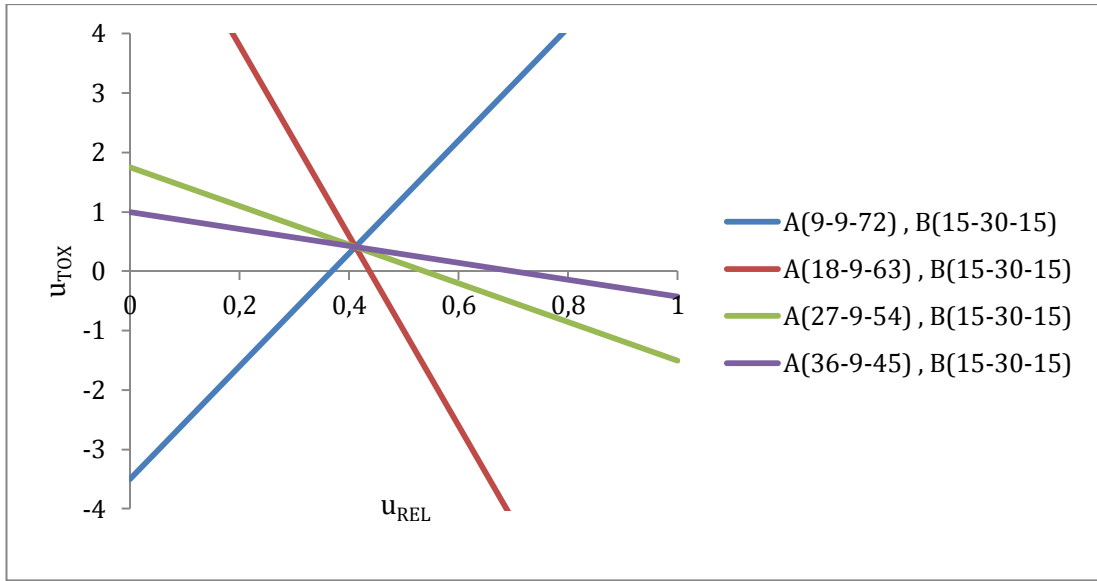
Şekil 4.5.a ve Şekil 4.5.b’de ise oluşturulmuş senaryolarda A tedavisinin seçilme olasılıkları görülmektedir. Buna göre A tedavisinde TWiST süresinin uzaması ile tercih edilme olasılığı da artmıştır. A tedavisinin tercih edilme şansının en düşük olduğu durumlar ise dikkat edileceği gibi yaşam kalitesinin düşük olduğu TOX ve REL sağlık dönemlerinin toplam sağkalmadaki payının yüksek olduğu durumlardır. Ayrıca A tedavisinde TWiST süresi sabitken yaşam kalitesinin düşük olduğu sağlık dönemlerinin süresinin artması ile A tedavisinin tercih edilme şansı azalmaktadır. A tedavisinde toplam sağkalm süresinin 90 ay olması ile A tedavisinin tercih edilme olasılığı artmış, A tedavisinin TWiST süresinin toplam sağkalm süresi içindeki payı %30’u (27 ay) geçtiğinde ise A tedavisinin tercih edilme olasılığı %100 olmuştur. Bu oran A tedavisinde toplam sağkalm süresinin 60 ay olduğu Şekil 4.5.a grafikleri için %50 (30 ay)’dır.

4.2. B Tedavisinin Sağlık Dönemlerinin 15-30-15 Ay Olduğu Senaryolar

A tedavisinde toplam sağkalm süresinin 60 ay ve 90 ay, TWiST süresinin ise 6 ay ve 12 ay olduğu iki durum için çizilen eşik fayda grafikleri Şekil 4.6.a ve Şekil 4.6.b ile verilmiştir.



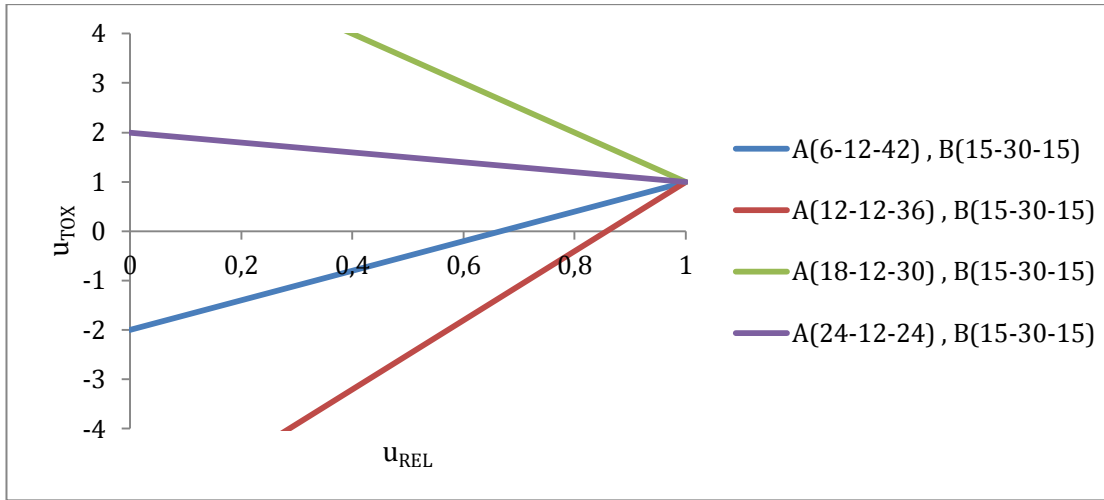
Şekil 4.6.a. – A tedavisinde toplam sağkalm süresinin 60 ay ve TWiST süresi 6 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.6.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 9 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

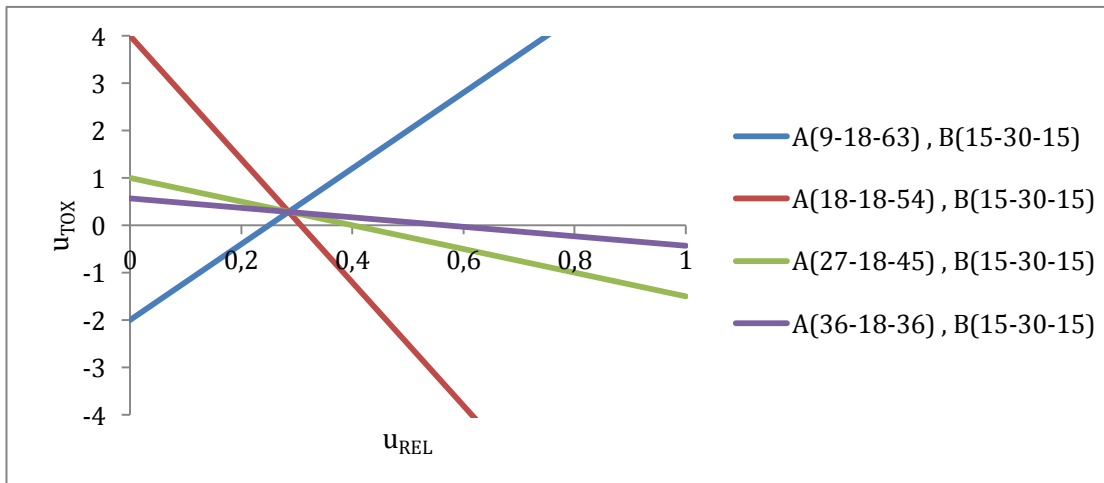
Şekil 4.6.a'ya göre; A tedavisinde TOX süresinin en kısa olduğu senaryolarda (6 ay ve 12 ay) eşik çizgisi karar bölgesindedir. A tedavisinde TOX süresinin 18 ve 24 ay olduğu senaryolarda ise eşik çizgisi karar bölgesi dışında yer almaktadır. Bu senaryolarda tedavi tercihi B'den yana olacaktır. Bunun nedeni B tedavisinde TWiST süresinin daha uzun olmasıdır. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 aya çıktığı Şekil 4.6.b grafiklerinde ise eşik çizgileri Şekil 4.6.a'daki eşik çizgilerine göre sola kaymıştır. Bunun nedeni A tedavisinde, hem toplam sağkalım süresinin hem de TWiST süresinin uzamasıdır. B tedavisinin tercih edildiği fayda katsayısı çiftlerinin sayısı oldukça azdır.

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve 90 ay, TWiST süresinin ise 12 ay ve 18 ay olduğu durumların eşik çizgileri Şekil 4.7.a ve Şekil 4.7.b ile verilmiştir.



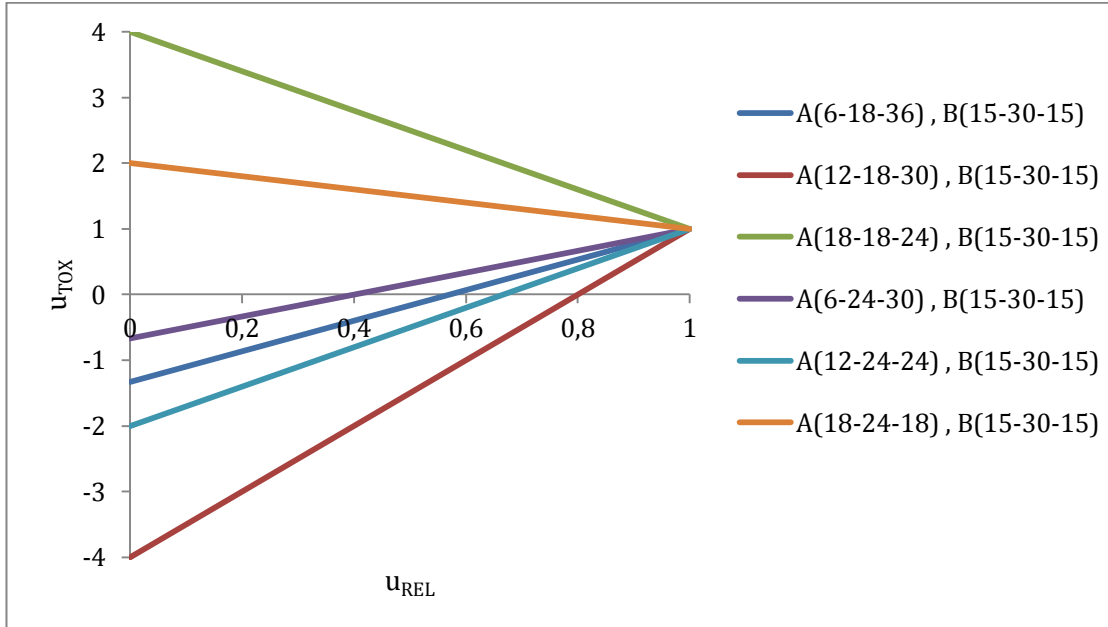
Şekil 4.7.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 12 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

Şekil 4.7.a incelendiğinde, A tedavisinde TOX süresinin 6 ay ve 12 ay olduğu durumlarda eşik çizgisi karar bölgesinde iken, TOX süresi arttıkça eşik çizgisi yukarı doğru kaymaktadır ve tedavi tercihi B olmaktadır. Bunun nedeni yine B tedavisinde TWiST süresinin A tedavisinden daha uzun olmasıdır.



Şekil 4.7.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 18 ay olan durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

Şekil 4.7.b içinse yine eşik çizgilerinin bir önceki grafiğe göre sola kaydığı ve tercihin B tedavisinden yana olduğu fayda katsayısı çiftlerinin azaldığı söylenebilir.

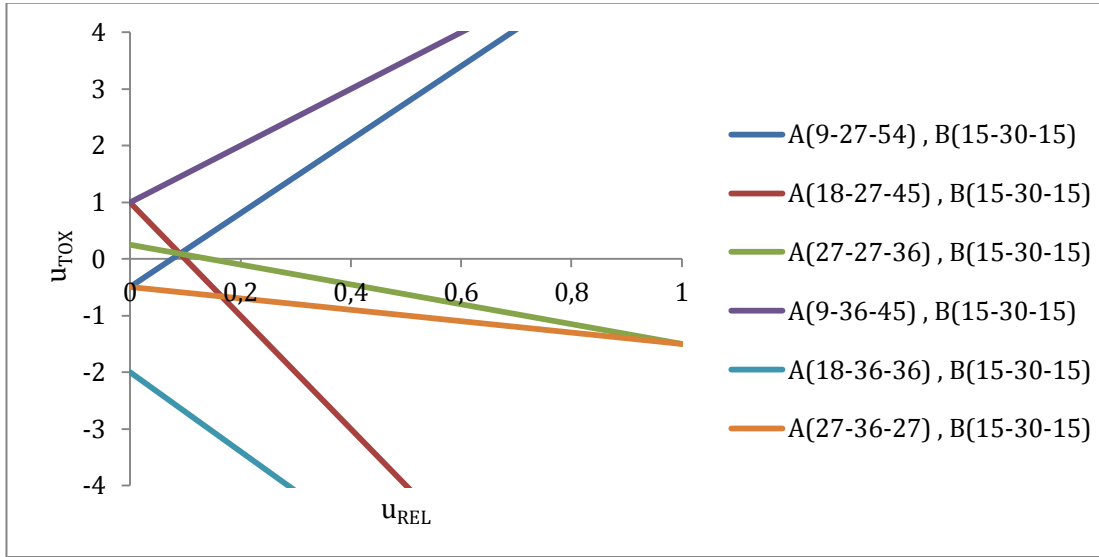


Şekil 4.8.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 18-24 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay, TWiST süresinin 18 ve 24 ay olduğu senaryoların eşik fayda grafikleri Şekil 4.8.a ile verilmiştir. Her iki durum için de A tedavisinde TOX süresinin uzaması ile eşik fayda çizgisinin yukarı kayması söz konusudur. A tedavisi için yaşam kalitesinin tam olmadığı TOX ve REL sürelerinin toplamının toplam sağkalımın %60'ını geçmesi ve TOX süresinin 12 aydan uzun olması durumunda ise eşik çizgisi karar bölgesinden çıkmaktadır. Bu durumda B tedavisinin TWiST süresi A tedavisinden daha uzun olduğu için B tedavisi tüm fayda katsayılarında daha fazla kazanç sağlamaktadır.

Şekil 4.8.b ile A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay, TWiST süresinin ise 27-36 ay olduğu durumların eşik çizgileri verilmiştir. Verilen eşik fayda grafikleri, A tedavisinde toplam sağkalım süresinin uzaması ve TWiST

süresinin uzaması ile B tedavisinin seçilme şansının giderek azaldığını göstermektedir.

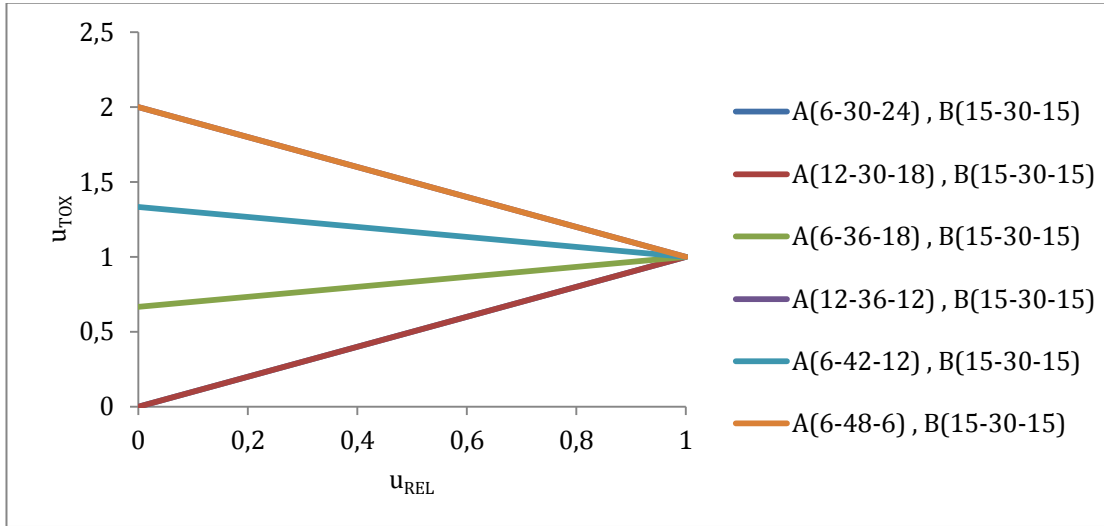


Şekil 4.8.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 27-36 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

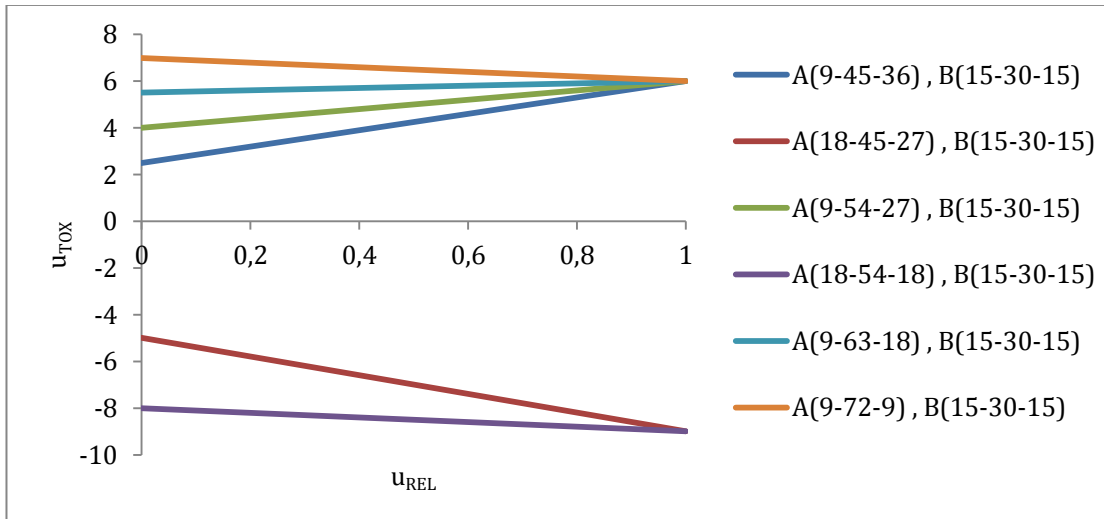
Şekil 4.9.a ile A tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay, TWiST süresinin ise 60-48 ay olduğu durumların eşik çizgileri gösterilmiştir. Verilen eşik fayda çizgilerine göre; yalnızca iki tedavinin TWiST süresinin eşit olduğu ve A tedavisinin TOX süresinin 6 ay, TWiST süresinin ise 36 ay olduğu durumlarda karar bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca TOX ve REL sürelerinin her iki tedavide de birbirine eşit olduğu durumlar için eşik çizgileri birbirinin üzerinde yer almaktadır. Diğer tüm durumlar için A tedavisi tüm fayda katsayılarında B tedavisinden daha fazla Q-TWiST kazancı sağlamaktadır. Bunun nedeni A tedavisinin B tedavisine göre daha uzun TWiST süresine sahip olmasıdır.

A tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay, TWiST süresinin ise 45-72 ay olduğu durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasına ilişkin eşik fayda grafikleri Şekil 4.9.b ile verilmiştir. Buna göre tüm eşik çizgilerine göre tedavi tercihi B olacaktır. Bunun nedeni; toplam sağkalım süresinin uzamasının

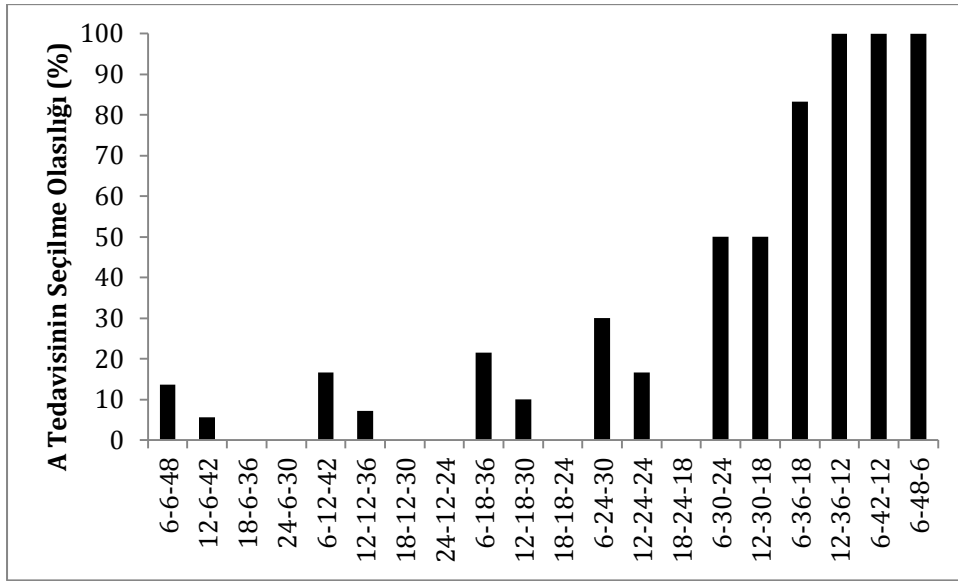
yanında, A tedavisinde tüm durumlar için TWiST sürelerinin B tedavisi TWiST sürelerinden daha uzun olmasıdır.



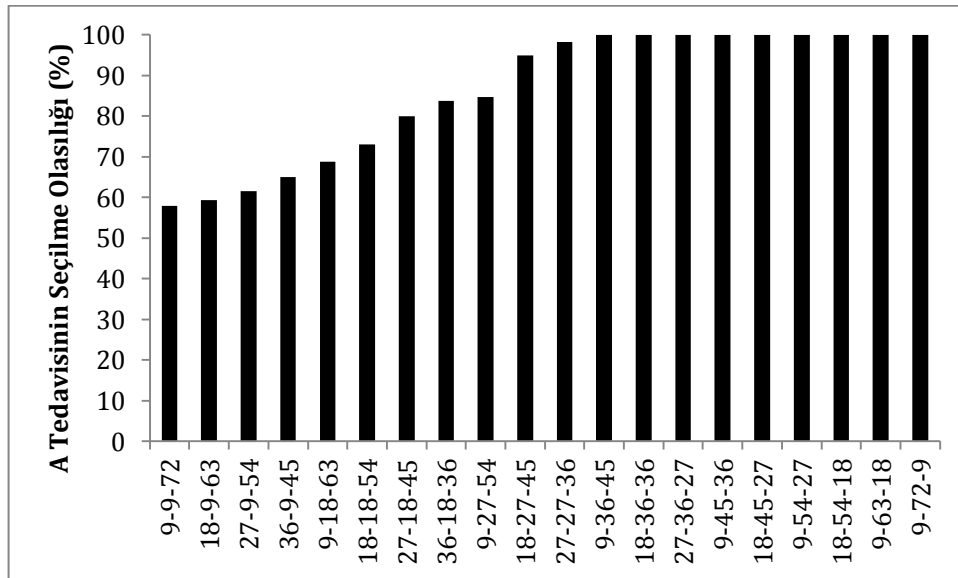
Şekil 4.9.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 30-48 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.9.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 45-72 ay olan durumların B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.10.a. – A Tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay olduğu durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları



Şekil 4.10.b. – A Tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay olduğu durumun B tedavisi 2. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları

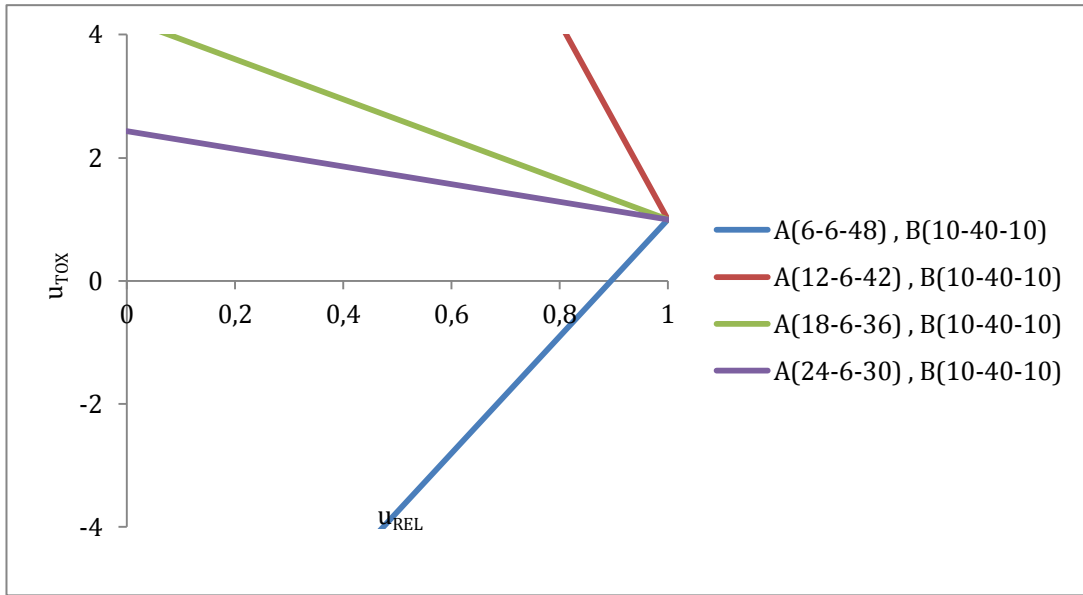
Şekil 4.10.a ve 4.10.b ile oluşturulmuş senaryolarda A tedavisinin seçilme olasılıkları verilmiştir. Buna göre A tedavisinin toplam sağkalım süresinin 60 ay olduğu durum için; A tedavisinin seçilme olasılığı TWiST süresi genellikle B tedavisine göre kısa olduğundan daha azdır. A tedavisinin tercih edilme olasılığı TWiST süresi uzadıkça artmaktadır. A tedavisinin tercih edilme şansının olmadığı durumlar ise dikkat edileceği gibi yaşam kalitesinin düşük olduğu TOX ve REL sağlık dönemlerinin toplam sağkalımdaki payının arttığı durumlardır. A tedavisinin TWiST süresinin B tedavisinin TWiST süresini geçmesi durumunda A tedavisinin tercih edilme olasılığı %100'dür. Diğer bir deyişle A tedavisinde TWiST süresinin toplam sağkalımın %60'ını (36 ay) geçmesi durumunda seçilme şansı %100 olacaktır.

A tedavisinin toplam sağkalım süresi 90 ay olduğunda ise A tedavisinin seçilme olasılığı gözle görülür şekilde artmaktadır (Şekil 4.10.b). A tedavisinin tercih edilme olasılığının %100'e ulaştığı TWiST süresi 36 ay (%40)'dır. Ancak bu şekil, Şekil 4.5.b grafiği ile karşılaştırılırsa A tedavisinin seçilme olasılığının kısmen düşmüş olduğu görülecektir. Bunun nedeni B tedavisinin TWiST süresinin artmış olmasıdır.

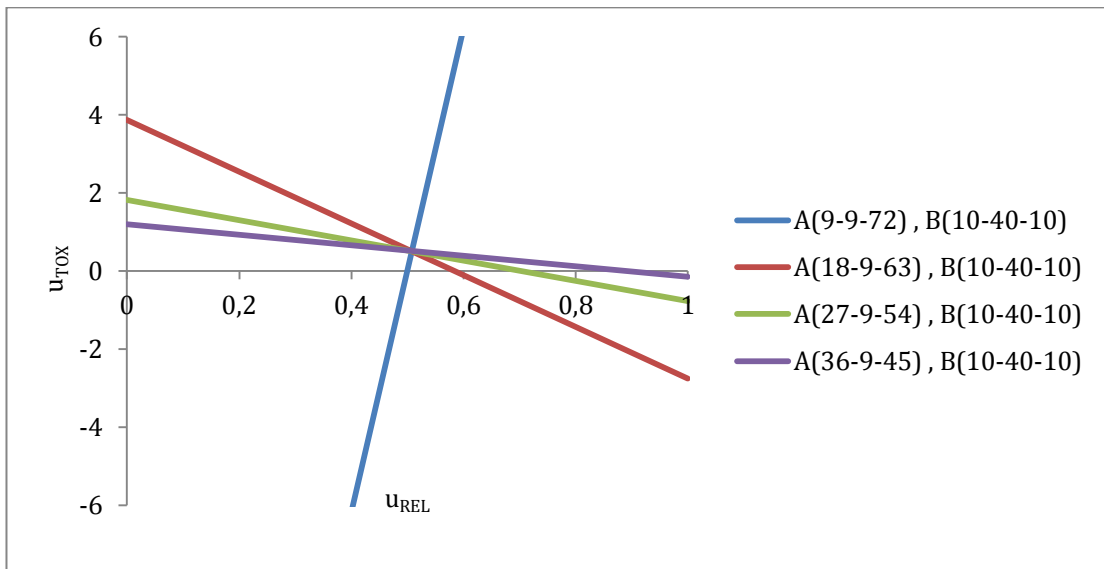
4.3. B Tedavisinin Sağlık Dönemlerinin 10-40-10 Ay Olduğu Senaryolar

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve 90 ay, TWiST süresinin 6 ay ve 12 ay olduğu iki durum için çizilen eşik fayda grafikleri Şekil 4.11.a ve Şekil 4.11.b ile verilmiştir.

Şekil 4.11.a'ya göre; yalnızca A tedavisinde TOX süresinin en kısa olduğu senaryoda eşik çizgisi karar bölgesindedir. A tedavisinde TOX süresinin 12 ayı aşması durumunda eşik çizgisi karar bölgesi dışında yer almaktadır. Bu senaryolarda tedavi tercihi B'den yana olacaktır. Bunun nedeni B tedavisinde TWiST süresinin daha uzun olmasıdır.

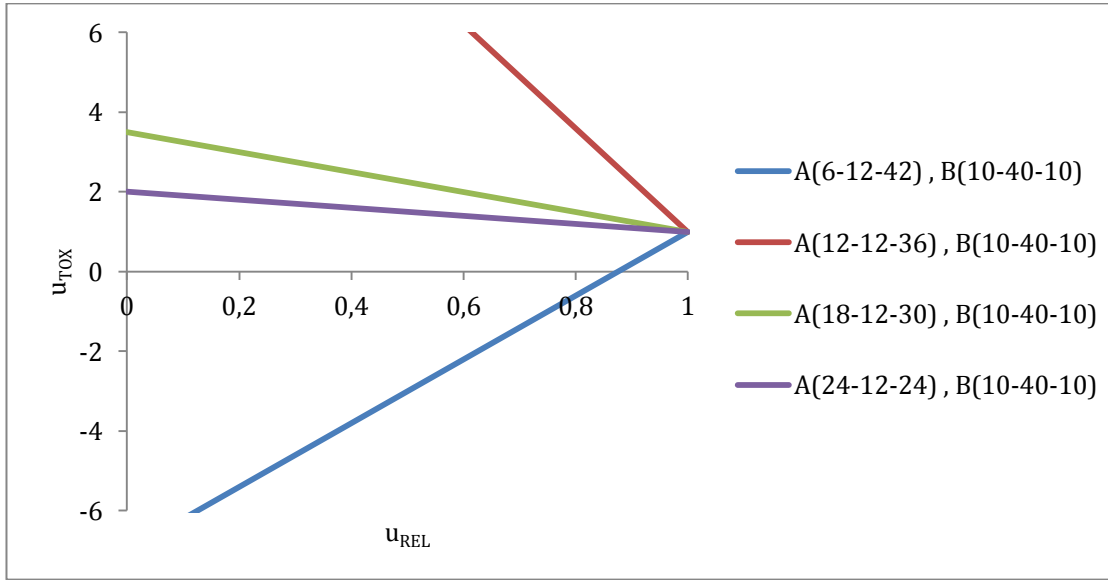


Şekil 4.11.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 6 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



Şekil 4.11.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 9 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

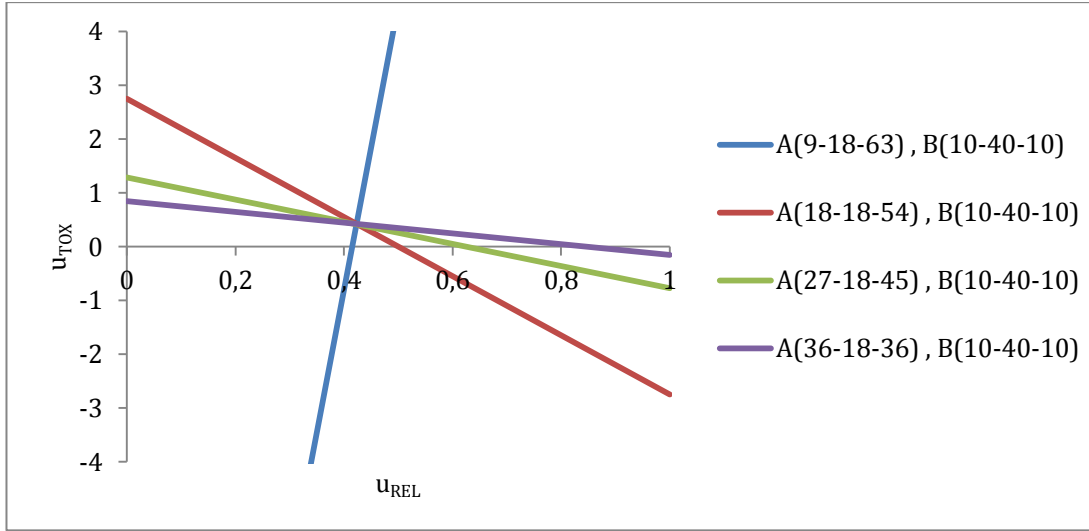
Şekil 4.11.b'de çizilen eşik çizgileri ise Şekil 4.11.a'da çizilenlere göre sola kaymış durumdadır. Ayrıca A tedavisinin tercih edildiği fayda katsayısı çiftlerinin sayısının toplam sağkalım süresinin artmasına bağlı olarak arttığı söylenebilir.



Şekil 4.12.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 12 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay, TWiST süresinin 12 ay olduğu durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasına ilişkin eşik fayda grafikleri Şekil 4.12.a'da görülmektedir. Buna göre; yalnızca A tedavisinde TOX süresinin 6 ay olduğu senaryoda eşik çizgisi karar bölgesinde yer almaktadır. Bunun dışındaki bütün senaryolarda eşik çizgisi karar bölgesi dışındadır. Bu senaryolarda tedavi tercihi B tedavisinde TWiST süresinin daha uzun olması nedeniyle B tedavisinden yana olacaktır.

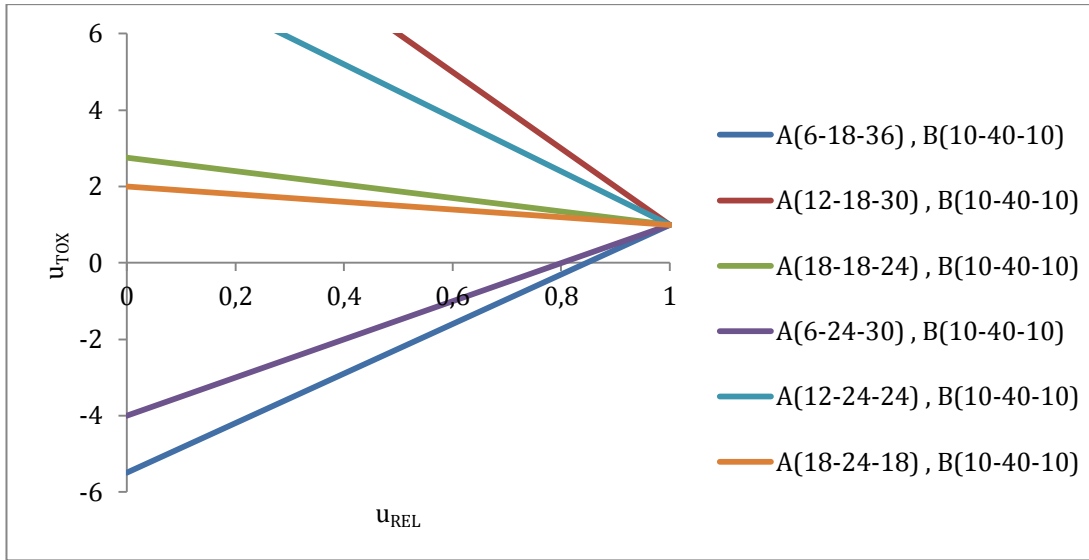
Şekil 4.12.b ile A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay, TWiST süresinin 18 ay olduğu durumların eşik fayda grafikleri verilmiştir. Diğer grafiklere benzer şekilde eşik çizgileri yine sola doğru kaymıştır. Şekil 4.12.a'ya göre A tedavisinin seçildiği fayda katsayısı çiftlerinin sayısı artmıştır.



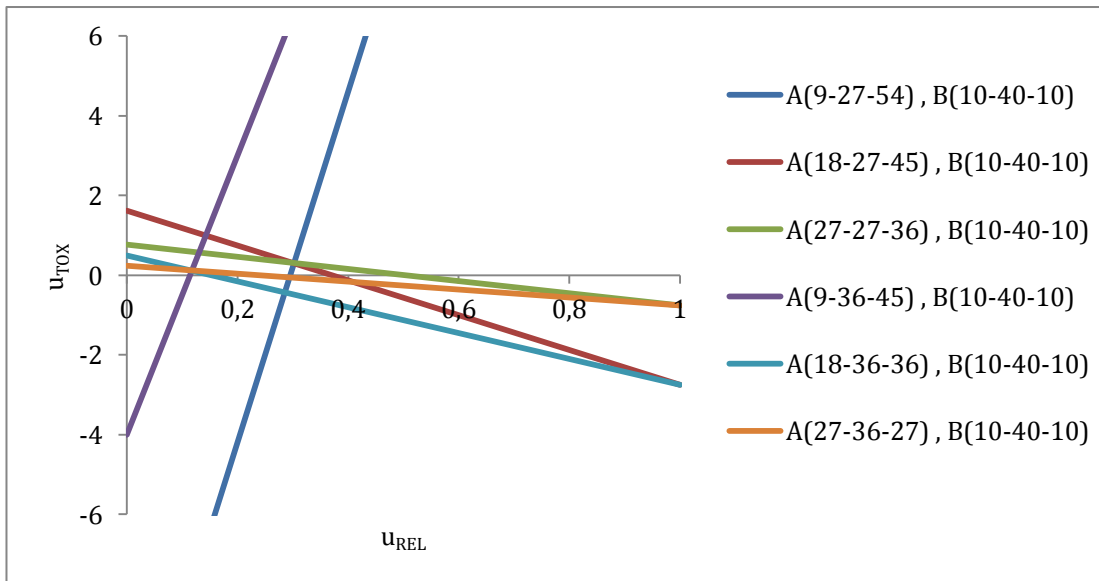
Şekil 4.12.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 18 ay olan durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay, TWiST süresinin ise 18 ve 24 ay olduğu senaryoların eşik fayda grafikleri Şekil 4.13.a ile verilmiştir. Her iki durum için de A tedavisinde TOX süresinin uzaması ile eşik fayda çizgisinin yukarı kayması söz konusudur. Yalnızca A tedavisinde TOX süresinin en kısa olduğu (6 ay) durumlarda eşik fayda çizgisi karar bölgesinde yer almaktadır. Bunun dışındaki tüm durumlar için B tedavisinin TWiST süresi A tedavisinden daha uzun olduğundan B tedavisi tüm fayda katsayılarında daha fazla kazanç sağlamaktadır.

Şekil 4.13.b'de ise A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay, TWiST süresinin 27-36 olduğu durumların eşik çizgileri verilmiştir. Şekle göre fayda katsayısı çiftlerinin çok büyük bölümünde tedavi tercihinin A'dan yana olacağı yorumu yapılabilir.

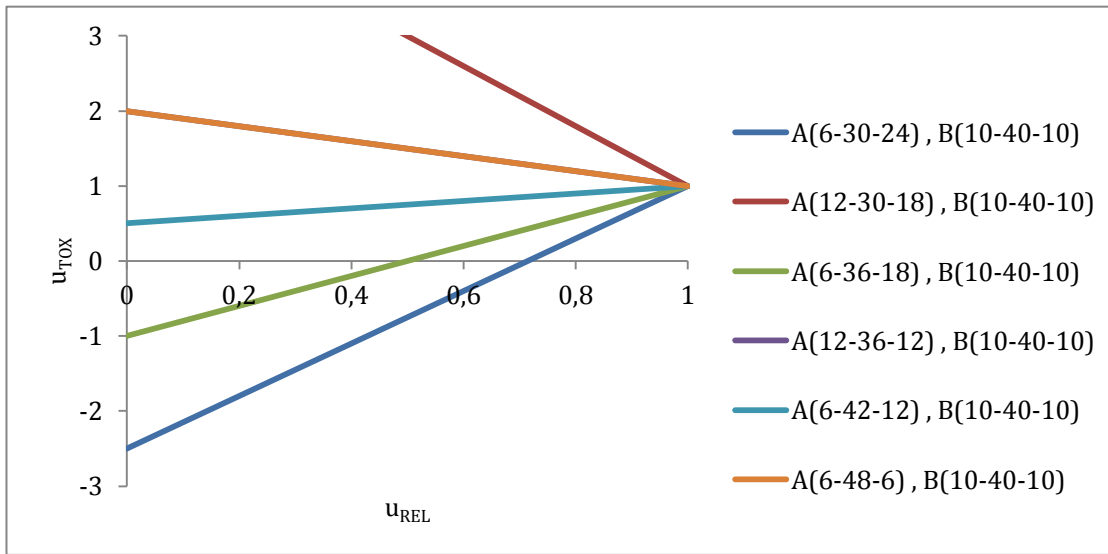


Şekil 4.13.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 18-24 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri



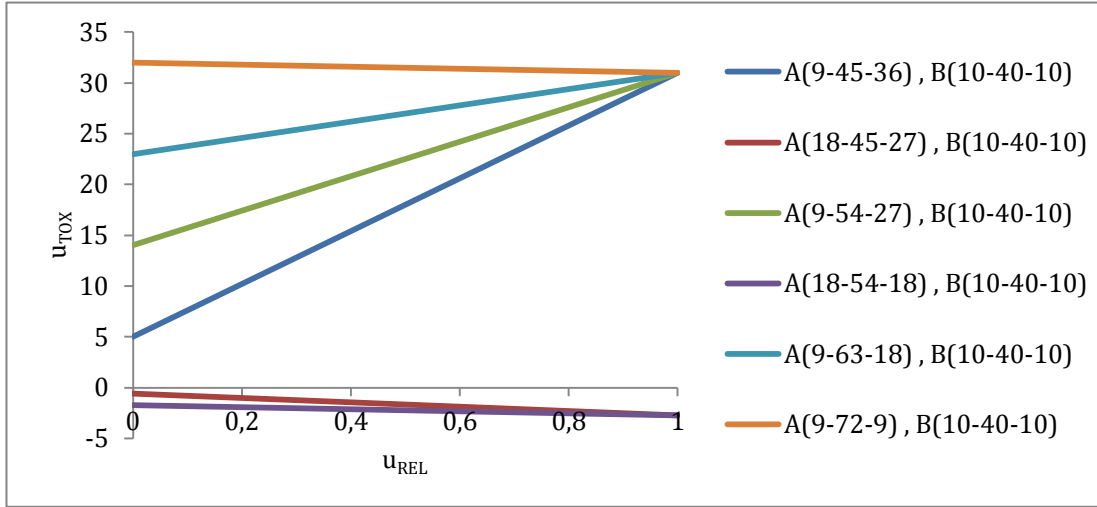
Şekil 4.13.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 27-36 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay, TWiST süresinin 30-48 ay olduğu durumların eşik fayda grafikleri Şekil 4.14.a ile verilmiştir. Şekil 4.14.a'ya göre A tedavisinin TOX süresinin 6 ay olduğu bütün durumlarda (TWiST süresinin 48 ay olduğu durum dışında) eşik çizgileri karar bölgesindedir. Diğer durumlarda ise eğer A tedavisinin TWiST süresi daha uzunsa A tedavisi, B tedavisinin TWiST süresi uzunsa B tedavisi daha fazla kazanç sağlamaktadır.



Şekil 4.14.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay ve TWiST süresi 30-48 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

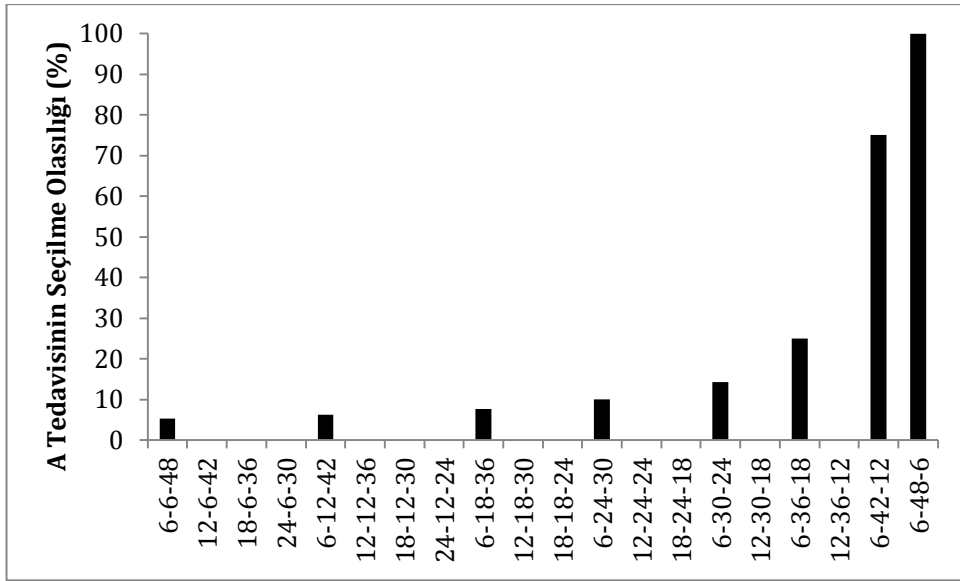
Şekil 4.14.b'de ise A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay, TWiST süresinin 45-72 ay olduğu durumların eşik çizgileri görülmektedir. Buna göre; eşik çizgilerinin hepsi karar bölgesi dışındadır. A tedavisinde toplam sağkalım süresi daha uzun olduğundan, ayrıca A tedavisinin TWiST süresi B tedavisinin TWiST süresinden daha uzun olduğundan tedavi tercihi A olacaktır.



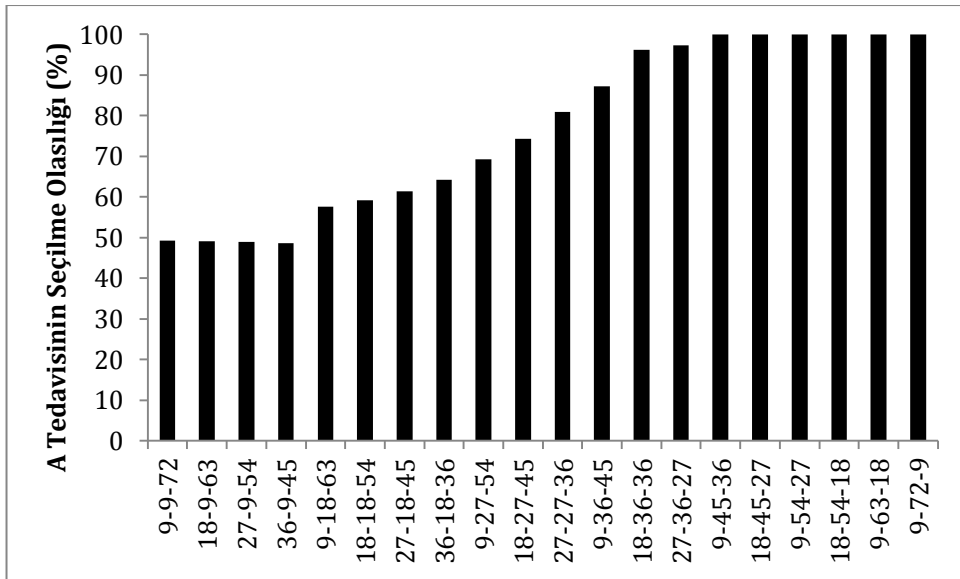
Şekil 4.14.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay ve TWiST süresi 45-72 ay olan durumların B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırılmasında çizilen eşik fayda grafikleri

Şekil 4.15.a ve 4.15.b'de; oluşturulan senaryolar için A tedavisinin tercih edilme olasılıkları görülmektedir. Şekil 4.15.a için, senaryoların büyük çoğunluğunda A tedavisinin tercih edilmesi olasılığının olmadığı söylenebilir. Çünkü B tedavisinin TWiST süresi daha uzundur. Ayrıca A tedavisinde TWiST süresi uzadıkça tercih edilme olasılığı kısmen de olsa artmaktadır. Bunun nedeni A tedavisi ile B tedavisi arasındaki TWiST süreleri farkının giderek kapanmasıdır. A tedavisinde TWiST süresinin oranı %80'i (48 ay) geçtiğinde tercih edilme olasılığı %100 olmaktadır.

Şekil 4.15.b'de ise A tedavisinin tercih edilme olasılığının B'ye göre fazla olduğu görülmektedir. Bunun yanında A tedavisinin tercih şansı TWiST süresi uzadıkça artmaktadır. Şekil 4.5.b. Şekil 4.10.b ile karşılaştırıldığında A tedavisinin tercih edilme olasılığının azaldığı söylenebilir. Bunun nedeni B tedavisinde TWiST süresinin uzamasıdır. A tedavisinde TWiST süresinin oranı %50'yi (45 ay) geçtiğinde tercih edilme olasılığı %100 olmaktadır.



Şekil 4.15.a- A Tedavisinde toplam sağkalımın 60 ay olduğu durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları



Şekil 4.15.b. – A Tedavisinde toplam sağkalımın 90 ay olduğu durumun B tedavisi 3. senaryo ile karşılaştırmalarında A tedavisinin tercih edilme olasılıkları

A tedavisinin seçilme olasılığının %100 olduğu TWiST süreleri Tablo 4.1 ile özetlenmiştir. Buna göre; her iki tedavide toplam sağkalım süresi 60 ay ve B

tedavisinde TOX-TWiST-REL süreleri dağılımı 20-20-20 ay iken, A tedavisinde TWiST süresi toplam sağkalımın %50'sini yani 30 ayı geçerse, A tedavisinin tercih edilme olasılığı %100 olmaktadır. Bu oran A tedavisinin toplam sağkalım süresi 90 ay olduğunda ise %30 (27 ay)'dır. Buradan; A tedavisinde toplam sağkalım süresi arttığında, A tedavisinin %100 tercih edilmesi için, TWiST ile geçmesi gereken sürenin azaldığı sonucuna varılabilir.

Diğer bir yandan; A tedavisinin toplam sağkalım süresi sabit iken, B tedavisinde TWiST ile geçen süresinin uzaması; A tedavisinin %100 tercih edilmesi için TWiST ile geçen payının artmasına neden olmuştur. Dikkat edilirse A tedavisinde TWiST ile geçmesi gereken süre 1. senaryoda 30 ay, 2. senaryoda 36 ay, 3. senaryoda ise 48 aydır.

Sonuç olarak Tablo 4.1'e göre; B tedavisinde TWiST süresi uzadıkça, A tedavisinin tercih edilmesi için TWiST süresi payının artması gerektiği görülmektedir. A tedavisinin toplam sağkalım süresi arttığında ise bu TWiST payı biraz daha düşmektedir.

Tablo 4.1. A tedavisinin seçilme olasılığının %100 olduğu TWiST süresi payları

		B Tedavisi (OS = 60 ay)		
		1. senaryo	2. senaryo	3. senaryo
		20-20-20	15-30-15	10-40-10
A	OS = 60 ay	%50 (30 ay)	%60 (36 ay)	%80 (48 ay)
tedavisi	OS = 90 ay	%30 (27 ay)	%40 (36 ay)	%50 (45 ay)

4.4. Tedaviler Arası Kazanç Farkları

TOX ve REL dönemlerinin fayda katsayıları 0.5 olarak alındığında A ve B tedavileri arasındaki Q-TWiST süreleri arasındaki kazanç farklılıkları Tablo 4.2 ile verilmiştir. Buna göre A tedavisinde TWiST süresi arttıkça kazancın pozitif olduğu, yani A tedavisinin daha fazla Q-TWiST süresi kazancı sağladığı görülmektedir. Ayrıca B tedavisinde TWiST süresi arttıkça kazanç

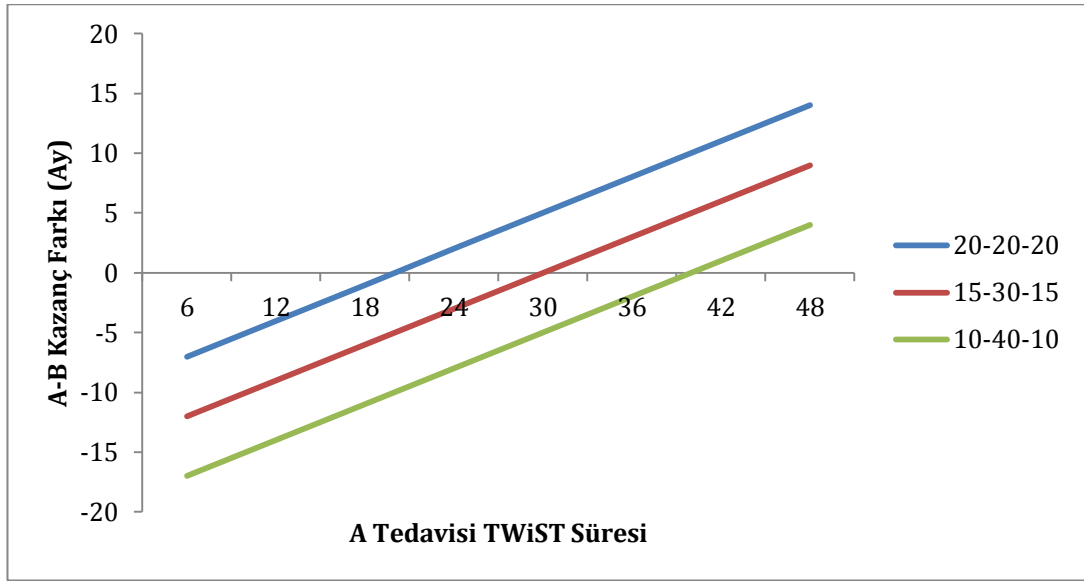
küçülmektedir, yani B tedavisi daha fazla kazanç sağlamaktadır. Bunların yanında, A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 90 ay olduğu durumda kazanç, 60 ay olduğu duruma göre daha büyüktür.

Tablo 4.2. $u_{TOX} = u_{REL} = 0.5$ olduğunda tedaviler arası kazanç farkları (ay)

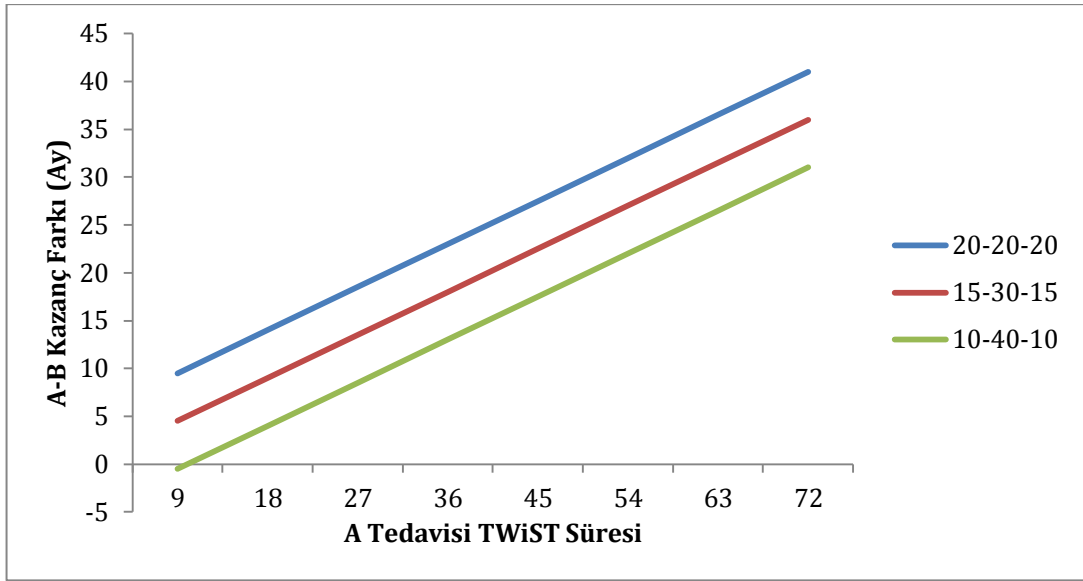
	A Tedavisi OS=60 ay			A Tedavisi OS=90 ay		
	B1	B2	B3	B1	B2	B3
1	-7	-12	-17	9,5	4,5	-0,5
2	-7	-12	-17	9,5	4,5	-0,5
3	-7	-12	-17	9,5	4,5	-0,5
4	-7	-12	-17	9,5	4,5	-0,5
5	-4	-9	-14	14	9	4
6	-4	-9	-14	14	9	4
7	-4	-9	-14	14	9	4
8	-4	-9	-14	14	9	4
9	-1	-6	-11	18,5	13,5	8,5
10	-1	-6	-11	18,5	13,5	8,5
11	-1	-6	-11	18,5	13,5	8,5
12	2	-3	-8	23	18	13
13	2	-3	-8	23	18	13
14	2	-3	-8	23	18	13
15	5	0	-5	27,5	22,5	17,5
16	5	0	-5	27,5	22,5	17,5
17	8	3	-2	32	27	22
18	8	3	-2	32	27	22
19	11	6	1	36,5	31,5	26,5
20	14	9	4	41	36	31

Kazanç değerlerinin değişimi Şekil 4.16.a ve Şekil 4.16.b ile de gösterilmiştir. Şekillerden görüleceği gibi B tedavisinde TWiST süresi kısaltıldıkça

A tedavisi B tedavisine göre daha fazla kazanç sağlamaktadır. B tedavisi sağlık dönemleri süreleri sabit tutulduğunda A tedavisinde TWiST süresi arttıkça yine A tedavisinin sağladığı kazanç miktarının arttığı görülmektedir. A tedavisinde toplam sağkalım süresinin 60 ay olduğu durumda A tedavisinin sağlayacağı kazanç, 90 ay olduğu döneme göre daha düşüktür.



Şekil 4.16.a. – A tedavisinde toplam sağkalım süresi 60 ay olduğu durumda TWiST sürelerine karşı kazanç farklılıkları grafiği



Şekil 4.16.b. – A tedavisinde toplam sağkalım süresi 90 ay olduğu durumda TWiST sürelerine karşı kazanç farklılıkları grafiği

5. TARTIŞMA

Yeni geliştirilen tedavi veya iyileştirme tekniklerinin hastanın sağkalım olasılığını artırıp artırmadığı uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Bu tür karşılaştırmalar yapılırken yalnızca genel sağkalım veya hastaliksız sağkalım sürelerini dikkate almak hatalı ve eksik bir yaklaşımdır. Bunun nedeni tedavi veya tıbbi uygulamanın aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini etkilemesi, dolayısı ile hastanın yaşadığı süre ile yaşadığını algıladığı süre arasında fark olmasıdır. Hastaların yaşam kalitesini göz önünde bulundurmadan yalnızca sağkalım sürelerini karşılaştırmak iki tür hataya neden olabilir. İlk hata şu şekilde ortaya çıkar: Tedavi grupları arasında sağkalım süreleri bakımından farklılık bulunabilir, ancak sağkalımı uzatan tedavi aslında hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede bozmuştur, yani aslında tedavilerin Q-TWiST süreleri arasında farklılık yoktur. İkinci hata ise şu şekilde yapılır: Tedavi grupları arasında sağkalım süreleri arasında farklılık olmadığı bulunabilir, ama yine tedavilerin birinin yaşam kalitesini bozması nedeni ile Q-TWiST süreleri arasında fark vardır.

Hastaların yaşam kalitesi uygulamada düzenli ölçülmediği için analiz sonuçları eşik fayda grafikleri ile sunulur. Bu grafik ile hastaların hangi yaşam kalitesi değerinde hangi tedaviden daha fazla kazanç sağlayacağı gösterilebilir.

Hastaların düzenli ölçülmüş yaşam kalitesi değerleri olsa bile eşik fayda analizi Q-TWiST analizi sonrasında mutlaka uygulanmalıdır. Hastaların fayda tercihlerini değiştirmelerinin daha fazla sağkalım kazancı getirecek tedavi tercihini değiştirebileceği ancak bu şekilde gösterilebilir.

Eşik fayda grafiğinin geliştirilmiş bir şekli ise Q-TWiST grafiği adı ile Sloan tarafından tanıtılmıştır (14). Bu grafikte tedaviler arasında kazanç bakımından farksızlığı sağlayan eşik fayda değerlerinin yanında iki tedavinin kazanç değerleri de yer almaktadır. Böylece fayda katsayılarının tüm çiftlerinde tedavilerin sağlayacağı Q-TWiST değerleri görülebilmekte ve böylece Q-TWiST analizinin tüm sonuçları bir grafik üzerinde gösterilebilmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genellikle belirli bir hastalık için kullanılan tedavilerin Q-TWiST karşılaştırmaları yapılmış ve iki tedavide farkınlığı gösteren eşik fayda grafikleri çizilmiştir. Bu araştırmada ise eşik fayda çizgisinin eğimini ve konumunu etkileyen faktörler incelenmiş, farklı sağlık dönemi süreleri için eşik fayda grafikleri çizilmiştir.

Çizilen eşik fayda grafiklerine göre; eğer her iki tedavide de sağkalım süresi eşitse, tedavi gruplarından birinin TWiST süresinin uzaması, bu tedavinin Q-TWiST süresinin uzamasına ve olası tüm fayda katsayısı kombinasyonlarında hastaya daha fazla Q-TWiST kazancı sağlamasına neden olmaktadır. Böylece bu tedavinin hasta tarafından tercih edilme şansı artmaktadır. Böylece uygulanan tedavinin TOX ve REL süresi ne kadar kısa ise hastaya o kadar faydalı olacağı söylenebilir. TOX süresinin kısa olması hastaya uygulanan tedavinin yan etkilerinin kısa olması ile ilişkilidir. TOX süresi uygulanan ilaçların yarılanma ömürleri ile öngörülebilir.

Tedavi gruplarından birinde sağkalım süresi daha uzun olduğunda ise eşik çizgileri, eşit sağkalım sürelerinin olduğu eşik çizgilerine göre sola kaymıştır. Bu; sağkalım süresinin bir tedavide uzaması durumunda geçirilen TOX ve REL sürelerine göre tedavi tercihinin sağkalım süresi uzun olan tedaviden yana olacağını göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir hastalık tipine uygulanan tedavi veya uygulamaları karşılaştırılırken, yalnızca sağkalım sürelerine yaptıkları etki değil aynı zamanda yaşam kalitelerinin de nasıl etkilendiği de dikkate alınmalıdır. Sağkalımı ve yaşam kalitesini birlikte değerlendiren yöntemler yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım analizi adı ile bilinmektedir.

Yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım analizi genellikle kanser, AIDS, multipl skleroz gibi yaşam kalitesini uzun vadede etkileyen kronik hastalıklar üzerinde uygulanmaktadır. Sonuçların genellenebilmesi için mutlaka çalışmanın büyük örneklem genişliklerinde uygulanmış olması gerekir. Büyük örneklem genişliklerinin gerekliliğinin bir diğer nedeni de sansürlü veri miktarını azaltmaktır. Diğer bir deyişle çalışmanın son noktalarında yeterli sayıda kişide olay gerçekleşmiş olmalıdır.

Q-TWiST analizi uygulanırken dikkat edilmesi gereken diğer bir önemli nokta ise son noktaların ve sağlık dönemlerinin dikkatle belirlenmesidir. Yaşam kalitesinin değişebileceği son noktalar ancak bir klinisyen yardımı ile değerlendirilebilir. Sağlık dönemleri ve son noktalar çalışmanın başlangıcında veya çalışma sonlandıktan sonra belirlenebilir. Bazı yazarlar TWiST süresinin pek çok tedavide tam olarak yaşanmadığını, bu nedenle son noktaların belirlenmesinin zorlaştığını öne sürmüşlerdir.

Prognostik faktörlerin analize Cox oransal hazard regresyonu ile dahil edilmesi de Q-TWiST analizinin açılımlarından biridir. Böylece yalnızca uygulanan tedavilerin değil diğer alt faktörlerin de Q-TWiST süresi bakımından karşılaştırılması mümkün olacaktır.

Yaşam kalitesi değerlerinin ölçülmemiş olması durumunda ise analiz sonuçları eşik fayda grafiği ile sunulur.

Yaşam kalitesine göre düzeltmeli sağkalım analizi, sonuçları yalnızca klinisyene değil aynı zamanda hastaya da sunulabilen bir analizdir. Hastanın

belirli sağlık d6nemlerinde yaşam kalitesinin ne olmasını istediği sorularak kendisine kazanç sağlayacak tedaviyi tercih etmesi sağlanabilir. Bu noktada klinisyenin ve hastanın mutlaka analiz sonuçlarını iyi anlaması gerekmektedir. 6zellikle hastanın sosyoekonomik d6zeyi, analiz sonuçlarını anlayabilmesinde 6nemli bir fakt6rd6r.

Belirlenen sağlık d6nemlerinin t6m6nde fayda katsayısının 1'in altında olması, yani TWiST s6resinin hasta tarafından yaşanmaması durumunda eşik fayda analizinin, fayda katsayılarının birinin değeri sabitlenerek yapılması 6nerilmiştir (35). Bunun yerine eşik fayda analizinin 6 boyutlu grafikler ile nasıl g6sterilebileceği ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ateş, M., Yıldırım, A., İşçi, E. (2004) Sağlık Hizmetlerinde Yaşam Kalitesi ve Fayda Ölçümlerinde Yeni Metodlar: QALYs, DALYs, Q-TWIST. *Modern Hastane Yönetimi Dergisi*, 8 (1), 1-12.
2. Barr, R.D., Sala, A. (2005) Quality-Adjusted Survival: A rigorous assessment of cure after cancer during childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*, 44, 201-204.
3. Gelber, R.D., Goldhirsch, A., Cavalli, F. (1991) Quality of life adjusted evaluation of adjuvant therapies for operable breast cancer. *Annals of Internal Medicine*, 1991 (114), 621-628.
4. Marubini, E., Valsecchi, M.G. . (1995). Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies. New York: John Wiley&Sons.
5. Gelber, R.D., Goldhirsch, A. (1986) A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer *Journal of Clinical Oncology*, 4 (12), 1772-1779.
6. Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Simes, R.J., Glasziou, P., Coates, A.S. (1989) Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: A quality adjusted survival analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 7 (1), 36-44.
7. Glasziou, P.P., Simes, R.J., Gelber, R.D. (1990) Quality adjusted survival analysis. *Statistics in Medicine*, 9, 1259-1276.
8. Gelber, R.D., Goldhirsch, A., Cole, B.F. (1993) Evaluation of effectiveness: Q-TWiST *Cancer Treatment Reviews*, 19 (Supplement A), 73-84.
9. Cole, B.F., Gelber, R.D., Anderson, K.M. (1994) Parametric approaches to quality-adjusted survival analysis. *Biometrics*, 50, 621-631.
10. Cole, B.F., Gelber, R.D., Goldhirsch, A. (1993) Cox regression models for quality adjusted survival analysis. *Statistics in Medicine*, 12, 975-987.

11. Gelber, R.D., Cole, B.F., Gelber, S., Goldhirsch, A. (1995) Comparing treatments using quality adjusted survival: The Q-TWiST Method. *The American Statistician*, 49 (2), 161-169.
12. Cole, B.F., Gelber, R.D., Goldhirsch, A. (1995) A quality adjusted survival meta analysis of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Statistics in Medicine*, 14, 1771-1784.
13. Zhao, H., Tsiatis, A.A. (1997) A consistent estimator for the distribution of quality adjusted survival time. *Biometrika*, 84 (2), 339-348.
14. Sloan, J.A., Sargent, D.J., Lindman, J., Allmer, C., Vargas-Chanes, D., Creagan, E.T., Bonner, J.A., O'Connell, M.J., Dalton, R.J., Rowland, K.M., Brooks, B.J., Laurie, J.A. (2002) A new graphic for quality adjusted life years (Q-TWiST) survival analysis: The Q-TWiST plot. *Quality of Life Research*, 11 (1), 37-45.
15. Revicki, D.A., Feeny, D., Hunt, T.L., Cole, B.F. (2006) Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: Clinical importance and sources for health state preference data *Quality of Life Research*, 15, 411-423.
16. Mounier, N., Haioun, C., Cole, B.F., Gisselbrecht, C., Sebban, C., Morel, P., Marit, G., Bouabdallah, R., Ravoet, C., Salles, G., Reyes, F., Lepage, E. . (2000) Quality of life-adjusted survival analysis of high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. *Clinical Observations, Interventions and Therapeutic Trials*, 95 (12), 3687-3692.
17. Angus, D.C., Musthafa, A.A., Clermont, G., Griffin, M.F., Linde-Zwirble, W.T., Dremsizov, T.T., Pinsky, M.R. (2001) Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163 (6), 1389-1394.

18. Irish, W., Sherrill, B., Cole, B.F., Gard, C., Glendenning, G.A., Mouridsen, H. (2005) Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 16, 1458-1462.
19. Gao, F., Wee, J., Wong, H.B., Machin, D. (2010) Quality-of-Life-Adjusted Survival analysis of concurrent chemo radiotherapy for locally advanced (nonmetastatic) nasopharyngeal cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 78 (2), 454-460.
20. Konski, A.A., Winter, K., Cole, B.F., Ang, K.K, Fu, K.K (2009) Quality-Adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 90-03: Phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head&Neck*, 31, 207-212.
21. Billingham, L.J., Abrams, K.R. (2002) Simultaneous analysis of quality of life and survival data. *Statistical Methods in Medical Research*, 11, 25-48.
22. Torrance, G.W. (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. *Journal of Chronic Diseases*, 40 (6), 593-600.
23. Cox, D.R., Fitzpatrick, R., Fletcher, A.E., Gore, S.M., Spiegelhalter, D.J., Jones, D.R. (1992) Quality-of-Life Assessment - Can we keep it simple. *Journal of the Royal Statistical Society Series a-Statistics in Society*, 155, 353-393.
24. Gelber, R.D., Cole, B.F., Gelber, S., Goldhirsch, A. (1996). The Q-TWiST Method. B. Spilker (Ed.). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials* (2 bs., s. 437-444): Lippincott-Raven.
25. Billingham, L.J., Abrams, K.R., Jones, D.R. (1999). *Methods for the analysis of quality of life and survival data in health technology assessment* (Rapor No: N0484008658).

26. Fayers, P.M., Machin, D. (2000). Quality-Adjusted Survival Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation (s. 248-265). Chichester: John Wiley&Sons.
27. Glasziou, P.P., Cole, B.F., Gelber, R.D., Hilden, J., Simes, J. (1998) Quality adjusted survival analysis with repeated quality of life measures. *Statistics in Medicine*, 17, 1215-1229.
28. Gelber, R.D., Cole, B.F. . (1996) Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: Meta Analysis of Quality-Adjusted Survival. *Lancet*, 347 (9008), 1066-1071.
29. Fairclough, D.L. (2010). Quality Adjusted Life-Years (QALYS) and Q-TWiST. Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials (2 bs.): Chapman&Hall.
30. Atherton, P.J., Mandrekar, S.J. (2006) Combining symptom and survival data. *Current Problems in Cancer*, 30 (6), 307-318.
31. Cole, B.F., Gelber, R.D., Gelber, S., Mukhopadhyay, P. (2004) A Quality-Adjusted Survival (Q-TWiST) Model for Evaluating Treatments for Advanced Stage Cancer. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 14 (1), 111-124.
32. Murray, S., Cole, B. (2000) Variance and sample size calculations in quality-of-life-adjusted survival analysis (Q-TWiST) *Biometrics*, 56, 173-182.
33. Gelber, R.D., Goldhirsch, A., Cole, B.F. (1993) Parametric extrapolation of survival estimates with applications to quality of life evaluation of treatments. *Controlled Clinical Trials*, 14 (6), 485-499.
34. Gelber, R.D., Goldhirsch, A. (1989) Comparison of adjuvant therapies using Quality-of-Life considerations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 5, 401-413.

35. Cole, B.F., Killbridge, K.L. (2002). Quality-Adjusted Survival Analysis in Cancer Clinical Trials. M. Mesbah, Cole, B.F., Lee, M.T. (Ed.). *Statistical Methods for Quality of Life Studies: Design, Measurement and Analysis* (s. 287-300): Kluwer Academic Publishers.