

SAĞKALIM ANALİZİ YÖNTEMLERİ-1

Oktay ÖZDEMİR, Doç. Dr.
Omega-CRO

Tipta yeni bir ilaç ya da tedavi yönteminin bireyler üzerine kısa süreli etkileri dışında mortaliteye etkilerinin incelendiği araştırmalar da kullanılmaktadır. Ayrıca farklı özellikleri olan denek gruplarındaki yaşam süreleri karşılaştırılarak, prognoza etki eden etkenlerin incelenmesi de biyolojik bilimlerin ilgi alanlarının başlarında gelmektedir. Farklı tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda yaşam sürelerinin karşılaştırılması, onkologlar ve hematologlar başta olmak üzere kanserle uğraşan araştırmacıların önemli uğraş konusudur.

SANSÜRLÜ DEĞİŞKEN NEDİR?

Bu tür çalışmalarda, çalışma grubuna alınan tüm hastalar, öldükleri güne kadar izlendikten sonra farklı gruplardaki deneklerin yaşam sürelerinin ortalama ya da ortancalarının bilinen testlerle karşılaştırılması ile amaca ulaşılabilir. Ama bu süre çok uzun olabileceği gibi başarıyla tedavi edilmiş hastalar, kanser dışı nedenlerle de ölebilirler. Örneğin farklı tedavi yöntemi uygulanan her birinde 30'ar hasta bulunan üç grup olduğunu düşünelim. Gruplarda 5 ila 15 hastanın en az 10 yıl yaşayacağını, hatta 23 hastanın da belki 20-30 yıl daha yaşayacağını varsayalım.

Çalışmaya başladıktan 10 yıl sonra veriler değerlendirildiğinde o tarihe kadar ölmüş olan hastaların yaşam süresi (yaşam süresi = izlem süresi) net olarak bilinmekle beraber, halen yaşamakta olan hastaların bir gün sonra, ya da 50 yıl sonra ölüp ölmeyecekleri belli değildir (yaşam süresi > izlem süresi).

O halde bu hastaların yaşam süreleri net olarak bilinmemektedir. Öte yandan bazı hastalar tedaviden sonra bir süre sonra kontrole gelip, daha sonra izlemden çıkmış olabilirler. Ölüp ölmedikleri, eğer öldülerse, ne zaman öldükleri belli değildir. Bu hastaların da yaşam süreleri net olarak bilinmemektedir (yaşam süresi > izlem süresi). Yaşayan ya da izlemden çıkmış hastalara ait yaşam sürelerinin bir şekilde incelemeye katılması gerekir. İşte bu örnekteki izlem süresi gibi son durumun belirli olmadığı değişkenlere sansürlü değişkenler (censored variables) adı verilir. Bu nedenle yaşam süresiyle ilgili çalışmalarda özel teknikler kullanılması gerekir. Bunlardan biri Örnek 1'de görülebilir.

ÖRNEK 1

Aplastik anemide androjen ve immünosupresif tedavinin yaşam süresine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılacak bir çalışmaya 1 Ocak 1999 tarihinde başlanıyor ve yeni tanı konulan hastalar, uygun randomizasyon yöntemleri ile



ya androjen, ya da immünosupresif tedavi verilecek gruplara almıyor. Çalışmaya son olarak 31 Aralık 2000 tarihinde hasta alınacağı ve 1 Şubat 2001 tarihine kadar hastalar izlendikten sonra bu tarihte toplanan verilerle analize başlanacağı planlanmış.

1 Ocak 1999 tarihinde görülen ilk hasta androjen grubuna, 9 Ocak 1999 tarihinde görülen ikinci hasta immünosupresif tedavi grubuna, ..., 24 Aralık 2000 tarihinde görülen 59. hasta androjen grubuna ve 30 Aralık 2000 tarihinde görülen 60. hasta immünosupresif tedavi grubuna alınmış ve 60. hasta ile birlikte, planlandığı gibi çalışmaya yeni hasta alınması durdurulmuş olsun.

1 Şubat 2001 tarihinde elimizde her grupta 30'ardan toplam 60 hastaya ait izlem süreleri ve bu sürenin sonunda ne durumda oldukları, yani sağ mı, yoksa ölmüş mü olduklarına ait bilgi vardır. İzlem sürelerinin sonunda, yani en son kontrole geldiklerinde ya da kendilerinden haber alındığında hastalar ya ölmüş olacaktırlar, ya da sağ olacaktırlar. Bu arada hastaların bir kısmı beklenen kontrollerine gelmemiş olabilirler.

Örneğin, birinci hastanın en son 1 Şubat 2000 tarihindeki kontrolde sağ olduğu bilindikten sonra kontrole gelmediğini varsayalım. Bu hastanın izlem süresi 13 aydır, ama bu süre sonunda hasta halen sağ olduğu için yaşam süresi bilinmemektedir. Hasta belki son kontrolden bir ay sonra öldüğü için kontrole gelmemiştir (bu durumda yaşam süresi 14 ay olacaktır), ya da sağ olduğu halde kontrole gelmemiştir ve belki 10 yıl daha yaşayacaktır (bu durumda yaşam süresi çok daha uzun olacaktır). Öte yandan, çalışmaya

son alınan hastalar ise kontrollere düzenli gelseler ve son kontrollerinde sağ oldukları biliniyor olsa bile, analize geçilecek tarihte, yani Şubat 2001'de en fazla 1-2 aydır izleniyor olacaktırlar. Bu hastaların da yaşam süresi henüz belirli değildir.

O halde ölmüş olan hastalar için "izlem süresi = yaşam süresi" olduğu halde son görüldüklerinde sağ olan hastalar için "izlem süresi < yaşam süresi"dir. Bu örnekte sağ kalan hastaların yaşam süresi, henüz netleşmemiş olduğu için sansürlü bir değişkendir. Sansürlü değişkenlerin karşılaştırılmasında standart istatistik analiz yöntemlerinin uygulanması hatalıdır. Ortalamaların karşılaştırılması gibi standart yöntemlerin nasıl hatalı olacağını Örnek 2'de inceleyelim.

ÖRNEK 2

Kanserli 30 hasta 10'arlı üç gruba ayrılıyor ve bir gruba yalnız kemoterapi, ikinci gruba yalnız radyoterapi ve üçüncü gruba ise kemoterapi + radyoterapi birlikte veriliyor. Çalışma bittiğinde ya da izlemden çıkmadan önceki en son kontrolünde sağ olanlar, izlem sürelerinden daha fazla yaşam süreleri olması olasılığı açısından aynı gruba alınabilirler. Bu nedenle her iki durumdaki hastaları birbirinden ayırmaya gerek yoktur. Hastaların durumları Tablo 1 ve 2'de listelenmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi üçüncü grupta ortalama ve ortanca izlem süresi (yaşam süresi değil !) diğer iki gruba göre daha kısadır (Gruplarda henüz yaşamakta olan hastalar olduğu ve bu hastalar yaşamaya devam edecekleri için ortalama izlem süreleri, ortalama yaşam sürelerinden daha kısadır). Kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesi ile sağkalım süresi diğer

gruplara göre daha kısalmış gibi görülmektedir. Oysa üçüncü grupta 10 hastadan biri ölmüşken, diğer iki grupta dörder hastanın öldüğü görülmektedir. Bu çelişkinin nedenini anlamak için üçüncü grupta yaşayan 9 hastayı ele alalım.

İzlem süresi 12 ayı bulan 5 hasta halen sağdır ve belki daha çok uzun süre yaşamaya devam edeceklerdir. Oysa diğer iki grupta izlem süresi 12 ayı bulan hastaların yaklaşık yarısı ölmüştür. Bu nedenle bu gruplardaki diğer hastaların da 12 ayı geçtikten sonra ölme olasılığı

yüksek gibi görülmektedir. Şimdi bu çalışmanın 7 yıl sürdüğünü ve üç gruptaki hastaların da öldüğünü varsayalım. Hastalar öldüğü için izlem süreleri, yaşam sürelerine eşit olacaktır. Buna göre rakamları değiştirirsek, aşağıdaki Tablo 2'yi elde ederiz. Bu tablodan üçüncü grupta izlem süresinin (= yaşam süresi) belirgin olarak uzun olduğu görülmektedir. Gruplardaki hastaların hepsi öldüğü için artık izlem süresi, yaşam süresine eşittir. Yani izlem süresi artık sansürlü değişken değildir. Bu örnekten anlaşıldığı gibi ortalama yaşam

Tablo 1. Örnek 2'deki çalışma henüz sonlanmadan yapılan bir ara değerlendirmenin sonuçları.

No	1. Grup KT ¹		2. Grup RT ²		3. Grup KT + RT	
	İzlem süresi	Son durum	İzlem süresi	Son durum	İzlem süresi	Son durum
1	3	Yaşıyor	5	Yaşıyor	5	Yaşıyor
2	5	Yaşıyor	6	Yaşıyor	8	Öldü
3	7	Öldü	7	Yaşıyor	9	Yaşıyor
4	10	Yaşıyor	12	Öldü	9	Yaşıyor
5	12	Yaşıyor	12	Yaşıyor	10	Yaşıyor
6	12	Yaşıyor	12	Yaşıyor	12	Yaşıyor
7	14	Öldü	14	Öldü	12	Yaşıyor
8	24	Yaşıyor	15	Öldü	14	Yaşıyor
9	24	Öldü	16	Öldü	16	Yaşıyor
10	26	Öldü	18	Yaşıyor	20	Yaşıyor
	Ortalama:	14	Ortalama:	12	Ortalama:	11.5
	Ortanca:	12	Ortanca:	12	Ortanca:	11

1 Kemoterapi
2 Radyoterapi

Tablo 2. Örnek 2'deki çalışma sonlandığında yapılan değerlendirmenin sonuçları.

No	1. Grup KT ¹		2. Grup RT ²		3. Grup KT + RT	
	İzlem süresi	Son durum	İzlem süresi	Son durum	İzlem süresi	Son durum
1	9	Öldü	8	Öldü	24	Öldü
2	12	Öldü	12	Öldü	8	Öldü
3	7	Öldü	8	Öldü	34	Öldü
4	12	Öldü	12	Öldü	12	Öldü
5	15	Öldü	15	Öldü	36	Öldü
6	15	Öldü	28	Öldü	48	Öldü
7	14	Öldü	14	Öldü	50	Öldü
8	28	Öldü	15	Öldü	18	Öldü
9	24	Öldü	16	Öldü	20	Öldü
10	26	Öldü	36	Öldü	66	Öldü
	Ortalama:	16	Ortalama:	16	Ortalama:	32
	Ortanca:	14.5	Ortanca:	14.5	Ortanca:	29

1 Kemoterapi
2 Radyoterapi

süreleri, verilerin ne zaman analiz edildiğine bağlıdır. Ne kadar erken analiz yapılırsa, ortalama yaşam süreleri gerçekten o kadar uzak ve yanıltıcıdır. Tüm hastalar ölene kadar beklendikten sonra analiz yapılırsa, ortalama yaşam süresi gerçeği yansıtır.

Son örnekteki gibi tüm hastaların ölmesini beklemek için zamanın geçmesini beklemek, özellikle kanser tedavisi gibi hızlı gelişen alanlarda hiç de pratik değildir. Bu nedenle yaşam süresi analizinin bilinmesi çok yararlıdır.

Başlıca iki tip sağkalım analiz yöntemi vardır: Yaşam tablosu analizi ve Kaplan-Meier sağkalım analizi.

YAŞAM TABLOSU ANALİZİ

Sağkalım süresi analizine yaşam tablosu (*life-table*) adı verilen tablonun oluşturulması ile başlanır. Yaşam tablosu yapmak için deneklerin izlem süreleri ve bu sürenin sonundaki durum (*status*) bilinmelidir. İzlem süresinin başlangıcı iyi tanımlanmalıdır. İlk hastalık bulgularının başlaması,

hastalık tanısının konulması, tedaviye başlanması, ameliyat yapılması vb. olayların tarihleri izlem sürelerinin başlangıcı olarak tanımlanabilir. Son durum seçenekleri “öldü”, “yaşıyor” olarak tanımlanabileceği gibi, “remisyonda”, “relaps” olarak da tanımlanabilir. Yani “son durum” bir “olay”ın (*event*) gerçekleşmesi ya da gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. Yukarıdaki cümlede tanımlanan “son durum”u belirleyen “olay” birinci örnekte “ölüm”, ikinci örnekte “relaps”tır. Sonuç olarak izlem süresi, “olay”a kadar geçen süredir (*time-to-event data*).

Yaşam tablosuna geçmeden önce çalışmadaki izlem sürelerine uygun olacak şekilde izlem sürelerini sınıflara bölmek gerekir. Örneğin hastaların ortalama 12 ay süreyle izlendiği bir çalışmada 1 ya da 2 aylık sınıflar uygun olabilir. Öte yandan ortalama izlem süresi 6 aysa, 2 ya da 4 haftalık sınıflar daha uygun olacaktır.

Örnek 1’deki çalışmada izlem süresinin birer aylık sınıflara bölündüğünü düşünelim. Bu

Tablo 3. Örnek 1’deki çalışmada androjen grubunun yaşam tablosu.

İzlem süresi aralığı (ay)	Zaman aralığı başında sağ olanlar	Zaman aralığı içinde ölenler	Zaman aralığı içinde sağ olarak çalışmadan çıkanlar	Ölüm olasılığı	Sağkalım olasılığı	Kümülatif sağkalım olasılığı
	n_i	d_i	w_i	q_i	p_i	S_i
0-1	30	2	1	$2/29.5 = 0.07$	0.93	0.93
1-2	27	2	1	$2/26.5 = 0.08$	0.92	0.86
2-3	24	0	1	$0/23.5 = 0.00$	1.00	0.86
3-4	23	0	0	$0/23 = 0.00$	1.00	0.86
4-5	23	1	0	$1/23 = 0.04$	0.96	0.83
5-6	22	3	1	$3/21.5 = 0.14$	0.86	0.71
6-7	18	1	0	$1/18 = 0.06$	0.94	0.67
7-8	17	2	2	$2/16 = 0.12$	0.88	0.59
8-9	13	0	1	$0/12.5 = 0.00$	1.00	0.59
9-10	12	4	2	$4/11 = 0.04$	0.96	0.57
10-11	6	0	0	$0/6 = 0.00$	1.00	0.57
11-12	6	1	1	$1/5.5 = 0.18$	0.82	0.47
12-13	4	3	1	$3/3.5 = 0.86$	0.14	0.07

durumda yaşam tablosunun ilk sütununda 0-1 ay, 1-2 ay, ..., olarak izlem süresi aralıkları bulunacaktır (Tablo 3). Androjen grubu için yaşam tablosunu yaptığımızda 0-1 ay zaman aralığının başlangıcı olan 0. ayda 30 hasta sağ olarak çalışmaya alınmış olduğu için ikinci sütunun ilk sırasına 30 rakamı girilecektir.

Çalışmaya alındıktan sonra bir aydan daha kısa sürede ölen hasta sayısı iki ise, üçüncü sütununa "2", ve bir aydan daha kısa bir süre izlendikten sonra kontrole gelmeyen ya da analize başlandığında izlem süresi bir aydan kısa olanların sayısı bir ise son sütuna "1" girilecektir.

Özetle çalışmaya alınan 30 hastadan, bir ay sonra geriye 27 hasta kalmış olacaktır. Başka bir deyişle, 1-2 ay zaman aralığının başlangıcında 27 hasta bulunacaktır. Bu 27 hastadan ikisinin 2 aydan daha kısa sürede öldüğü ve birinin de izlem süresinin 2 aydan kısa olduğu biliniyorsa, ikinci sıraya 2 ve 1 yazılacaktır. İkinci ay bittiğinde 27 hastadan geriye 24 hasta kalmıştır. Bu şekilde hasta sayısı 0'a inene kadar işleme devam edilerek tablo doldurulur.

Yaşam tablosunda n_i , i. ay başlangıcındaki hasta sayısını, d_i , i. ay içinde ölen (*die*) hasta sayısını ve w_i ise i. ay içinde sağ olarak çalışmadan çıkan (*withdrawn*) hasta sayısını göstermektedir.

Bu tablodaki verilerden yararlanarak her zaman aralığı için ölüm olasılığı (q_i), sağkalım olasılığı (p_i) ve kümülatif sağkalım olasılığı (S_i) hesaplanabilir. İlk zaman aralığında 30 hastadan ikisi öldüğüne göre, ölüm olasılığı $2 / 30$ 'dur, ama bu durumda bu süre boyunca izlenmiş ve en son görüldüğünde sağ olan hastaların verileri kullanılmamış

olacaktır. Buna göre düzeltildiğinde ölüm olasılığı aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$q_i = \frac{d_i}{n_i - w_i/2}$$

Sağkalım olasılığı p_i , $1 - q_i$ 'ye eşittir. q_i ve p_i değerleri, yalnızca ilgili zaman aralığına ait olasılıklardır. Örneğin 5-6 ay zaman aralığındaki ölüm olasılığı olan %14, beşinci aya kadar sağ kalmış olan kişilerin, beşinci ay içinde ölme olasılığıdır. Aynı şekilde tedaviye başladıktan sonra beş ay yaşamış bir hastanın en az bir ay daha yaşama şansı %86'dır.

Birinci ay bittiğinde hastaların sağkalım olasılığı %93 olarak hesaplanmıştır. İkinci aya sağ olarak giren hastaların ikinci ay bittiğinde sağkalım olasılığı ise %92 olarak hesaplanmıştır. O halde çalışmaya alınan bir hastanın iki ay bittiğinde sağkalım olasılığı bu iki oranın çarpımı ($0.93 \times 0.92 = 0.86$) yani %86 olacaktır. Bu rakam, iki aylık kümülatif sağkalım olasılığıdır. Tüm zaman aralıkları için kümülatif sağkalım olasılığı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$S_i = P_i \cdot P_{(i-1)} \cdot P_{(i-2)} \cdot \dots \cdot P_2 \cdot P_1$$

Genellikle sağkalım analizi sonuçları tablo ile değil, sağkalım grafikleri ile verilir. Bu grafiklerde sağkalım eğrisinin güven sınırları da çizilebilir. Yaşam tablosu yönteminde belirli bir zaman aralığında sağ olarak çalışmadan çıkan hastaların, zaman aralığının ortasında çalışmadan çıktığı varsayılır. Örneğin 0-1 ay zaman aralığında çalışmadan çıkan kişinin, bu zaman aralığının ortasında, yani çalışmaya alındıktan iki hafta sonra çalışmadan çıktığı varsayılır. Bu nedenle, eğer zaman

aralıkları geniş tutulursa, ya da bu şekilde çalışmadan çıkan hasta sayısı çok fazlaysa, hesaplamalarda hatalar olabilir. Kaplan-Meier yönteminde bu sorun yoktur.

Yaşam tablosu analizinin varsayımları

Yaşam tablosu yönteminin güvenilir olabilmesi için bazı koşullara uygunluğun sağlanması gerekir. Bunlardan biri, izlem süresi boyunca hastalara sağlanan koşulların değişmemesidir. Örneğin 1975-1992 yılları arasında izlenen meme tümörlerinin radyoterapi sonrası sağkalım analizlerini yapmak için bu 17 yıl boyunca hastalara sağlanan koşulların değişmemiş olması gerekir. Eğer 1982 yılında yeni bir radyoterapi cihazı gelmiş, 1985 yılında güçlü bir kemoterapi protokolü tedaviye eklenmiş ve 1991 yılından itibaren de yüksek doz kemoterapi + otoplastik kemik iliği transplantasyonu uygulanmışsa, sağkalım analizini bu değişiklikleri göz ardı ederek yapmak, kesinlikle hatalıdır.

Yaşam analizi yapılırken, çalışma bittiğinde sağ kalan ya da son kontrolden sağ olarak görüldükten sonra kontrole gelmeyen hastaların da yarısının "riske maruz kalan hasta sayısı"na eklendiğini gördünüz. Örneğin 200 meme kanserinin radyoterapi sonrası sağkalım analizi yapılırken, 45 hastanın bir süre sonra kontrole gelmediğini varsayalım. Bu hastaların yarısı, son izlem sürelerine karşılık gelen zaman aralığındaki "riske maruz kalan hastaların sayısı"na eklenecektir.

Bu hastalar son kez görüldükten sonra öldükleri için gelmemişlerse, yani bu grupta ölüm oranı yüksekse, hesapladığımız sağkalım oranları

gerçeğin biraz üstünde olacaktır. Aksine, hastalar tamamen iyileşmiş ve bu nedenle kontrollere gelmek gereğini duymamışlarsa, hesapladığımız sağkalım oranları gerçeğin altında olacaktır. İşte sağkalım analizindeki varsayımlardan biri de çalışmadan sağ olarak çıkan hastaların sağkalım oranlarının, tüm çalışma grubundan farklı olmamasıdır.

Kaplan-Meier sağkalım analizi

Bu yöntemde yaşam tablosuna göre iki farklılık vardır. Birincisi, izlem süresinin belirli zaman aralıklarına bölünmemesi, ikincisi ise ölüm olasılığı (q_i) hesaplanırken, sağ olarak çalışmadan çıkanların hesaplamaya dahil edilmemesidir. Yani:

$$q_i = d_i / n_i \text{ 'dir.}$$

Kaplan-Meier yönteminde önce yaşam tablosundaki zaman aralıkları yerine, ilgilenilen olayın (*event*) gerçekleştiği, yani ölüm olan zamanlar ilk sütuna yazılır. Diğer hesaplamalar ölüm olasılığı hariç yaşam tablosunda olduğu gibidir. Sağkalım olasılığı ve kümülatif sağkalım olasılığı da, ölüm olasılığına bağlı olduğu için az da olsa farklı sonuçlar elde edilir.

Kaplan-Meier yönteminde, yaşam tablosu yönteminde olduğu gibi sağkalım süreleri sınıflandırılmadığı için, yaklaşık değil tam sağkalım olasılıkları elde edilir.

Sağkalım analizinde risk fonksiyonu

Risk fonksiyonu (*hazard function*), belirli bir zamana kadar sağ kalmış olan bir kişinin bir sonraki zaman aralığında ölüm olasılığına verilen

addır. *Hazard* sözcüğünün ilk harfi olan H ile gösterilen risk fonksiyonu ya da *risk hızı* aşağıdaki formüle hesaplanır. Bu formülde d, toplam ölüm sayısını, Σf , ölümler olana kadar geçen toplam süreyi ve Σc ise sansürlü gözlemlerin toplam süresini (yani sağ kalan hastaların izlem sürelerinin toplamı) temsil etmektedir.

$$H = \frac{d}{\Sigma f + \Sigma c}$$

Aplastik anemi örneğinde 30 hastadan 19'unun öldüğünü ve bu hastaların sağkalım sürelerinin toplamının 41 ay olduğunu varsayalım. Geriye kalan 11 sansürlü gözlemin izlem süreleri toplamı ise 76 ay olsun. Bu durumda

$$H = \frac{19}{41 + 76} = \frac{19}{117} = 0.16$$

Yani bir aylık ölüm hızı %16'dır. Eğer denek sayısı fazlaysa, H değerinin tersi, yaklaşık olarak ortalama sağkalım süresini verir. Bu örnekte ortalama sağkalım süresi 6.1 ay (117 / 19) olarak hesaplanabilir.

$$\text{Ortalama sağkalım süresi} = \frac{1}{H}$$

Ortalama sağkalım süresinin %95 güven sınırları aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

$$\%95 \text{ güven sınırları} = \bar{X} \pm 1.96 \sqrt{\frac{\bar{X}}{d}}$$

Aplastik anemi çalışmasında ortalama sağkalım süresi ve %95 güven sınırları 6.1 ± 2.7 ay olarak bulunmuştur.

İki sağkalım eğrisinin karşılaştırılması

Yukarıdaki örnekte androjen grubundaki aplastik anemilerin sağkalım analizi ile ilgilendik.

Çalışmada bir de immunosupresif tedavi grubu yer alıyordu. Bu grup içinde aynı şekilde yaşam tablosu ya da Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım oranları hesaplanıp, sağkalım eğrisi çizilebilir. Peki iki tedavi grubu arasında sağkalım açısından fark var mıdır? Tedavilerden biri, diğerinden üstün müdür?

Sağkalım oranları açısından yalnızca farklı tedavi grupları değil, prognoza etki eden etkenler açısından farklı hasta gruplarının da karşılaştırılması sıklıkla gerekir. Örneğin tümör evresi açısından dört farklı gruba ayrılan hastaların sağkalım oranlarının farklı olup olmadığının bilinmesi çok yararlıdır. Eğer tüm hastalar çalışma bitmeden önce ölmüş olsalardı, izlem süreleri sansürlü olacağı için iki grup için *Mann-Whitney U* testi, ikiden çok grup için *Kruskal-Wallis* testi ile bu sorun çözülebilirdi. (İzlem süreleri hemen hemen her zaman logaritmik dağılım gösterdikleri için nonparametrik testler örnek olarak verilmiştir). Ancak izlem sürelerinin bir kısmı sansürlü olacağı için bu yöntemler uygun değildir. Bu nedenle sansürlü değişkenlerin karşılaştırılması için yöntemler geliştirilmiştir. Bunların çoğunda zahmetli tablolar ve uzun hesaplamalar olduğu için elle yapılması zaman alıcıdır.

Gehan (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi

Gehan testi, *Wilcoxon* işaret testinin sansürlü gözlemler için geliştirilmiş şeklidir. *Breslow* testi ya da ikiden çok grup olduğunda genelleştirilmiş *Kruskal-Wallis* testi olarak da adlandırılır.

Bu yöntemde iki grupta yer alan denekler ikiye ikiye birbirleriyle

karşılaştırılır. Aplastik anemi çalışmasında iki grupta da 30'ar hasta olduğu toplam ikili karşılaştırma sayısı $30 \times 30 = 900$ olacaktır. Örneğin androjen grubundaki birinci hasta ile immünosupresif grubundaki birinci hastanın sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, eğer birinci gruptaki hastanın yaşam süresi, diğerinden uzunsa, +1, kısaysa -1 olarak kodlanır. Sansürlü gözlemler nedeniyle hangisinin sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiyorsa, 0 olarak kodlanır. 900 ikili hasta eşi için bu işlem yapıldıktan sonra hesaplanan V^* değerine Gehan test istatistiği adı verilir. Z tablosundan V^* değerine karşılık gelen p değeri <0.05 ise iki sağkalım eğrisinin birbirinden farklı olduğu sonucuna varılır.

Logrank testi

İki sağkalım eğrisinin karşılaştırılmasında sık olarak kullanılan diğer bir test ise logrank testidir. Literatürde Mantel logrank istatistiği, Cox-Mantel logrank istatistiği ya da kısaca logrank istatistiği olarak adlandırılmıştır. Peto-Peto logrank testi ile de aynı sonuca ulaşılır.

Logrank testinin mantığı, iki oranın karşılaştırıldığı ki-kare testinin mantığına benzer. Her bir zaman aralığı için gruplardaki gözlenen ölüm sayıları, beklenen ölüm sayıları ile karşılaştırılarak hesaplanan ki-kare değeri, eğer tablo ki-kare değerinden büyükse (bu durumda $p < 0.05$ olacaktır), iki sağkalım eğrisinin birbirinden farklı olduğu sonucuna varılır. Ancak iki sağkalım eğrisinin ne kadarlık bir izlem süresi sonunda birbirinden ayrıldığını logrank testi belirtmez.

İkiden fazla grup karşılaştırılıyorsa, ikişerli karşılaştırmaların da yapılması gerekir. Bu durumda karşılaştırılan iki grubun sağkalım eğrilerinin farklı olduğu sonucuna varmak için yanılma payını 0.05'den daha aşağıya çekmek gerekir. Örneğin tümör evresine göre 4 farklı gruba ayrılan hastaların sağkalım eğrilerinin logrank testi ile farklı olarak saptandığını varsayalım. Evre I-II, evre II-III ve evre III-IV arasında sağkalım eğrilerinin farklı olup olmadığı test edilirken, üç ayrı ikişerli karşılaştırma yapıldığı için $p < 0.05$ yerine $p < 0.017$ ($0.05/3$) ise iki grup arasında fark olduğu söylenebilir. P değerleri Evre I-II için 0.13, evre II-III için 0.03 ve evre III-IV için 0.001 ise, yalnızca evre III ile evre IV için sağkalım eğrilerinin farklı olduğu söylenebilir. Evre II ile III'ün karşılaştırılmasında $p > 0.017$ olduğu için bu iki grup arasında fark olduğu söylenemez.

İkinci bir değişkene göre kategorize edilmiş altgrupların sağkalım eğrileri de karşılaştırılabilir. Örneğin tümör evrelerine göre sağkalım eğrileri farklı olabilir, ama erkek ve kadınlarda durumun aynı olması gerekmez. Erkeklerde evre III'de, evre II'ye göre sağkalım süresi daha kısa iken, kadınlarda durum farklı olabilir. Bu nedenle evreye göre belirlenmiş dört farklı sağkalım eğrisinin analizinde cinsiyete göre tabakalandırma gerekebilir.

Tabakalandırılmış sağkalım analizi, sağkalım süresine etkisi araştırılan asıl değişkenin (örneğin tümör evresi) etkisinden tabakalandırıcı değişkenin (örneğin cinsiyetin) etkilerinin artılmasını sağlar. Tabakalandırılmış sağkalım analizinde kullanılan yöntemlerden biri olan *Mantel-Haenszel ki-kare testi*, logrank testinin genelleştirilmiş bir şeklidir.

Logrank testine ek olarak birden çok kategorik değişkenin farklı düzeyleri arasında sağkalım eğrileri açısından fark olup olmadığı incelenebilir. Örneğin aplastik anemide iki farklı tedavinin sağkalım süresi üzerindeki etkileri erkek ve kadınlarda farklı ise, tedavi gruplarının sağkalım sürelerindeki farklılığın nedeninin cinsiyetle ilişkili olup olmadığı bu yöntemle saptanabilir. Bu anlamda, logrank testi, varyans analizine, Mantel-Haenzsel ki-kare testi ise kovaryans analizine benzetilebilir.

İlk kez 50'li yıllarda tanımlanan Kaplan-Meier yönteminden sonraki yıllar içinde çeşitli zamanlarda tanımlanan sağkalım analizleri yaklaşık olarak aynı sonuçları vermektedir. Bu nedenle tıp literatüründe çeşitli adlarla belirtilen sağkalım analiz yöntemlerinin hangisinin kullanıldığının pek önemi yoktur.

Yalnız logrank grubu testler, Gehan testinden anlamı ve uygulanabilirliği açısından ayrılır.

Gehan testinde testin sonucunu erken dönemdeki ölümler geç dönemdeki ölümlere göre daha fazla etkilerken, logrank testinde tüm zamanlar için ölümlerin ortaya çıkışı eşit ağırlıktadır. Öte yandan, logrank testinde farklı gruplardaki deneklerin risk hızları (*hazard rate*) oranının, tüm zamanlarda aynı olduğu varsayılır.

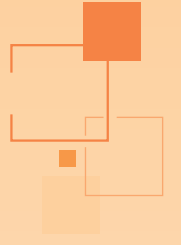
Örneğin androjen tedavisi verilenlerde erken dönem ölümleri azalırken, immünosupresif tedavi verilenlerde geç dönem ölümleri azalıyorsa, bu koşul sağlanamadığı için logrank testi yerine Gehan testi uygulanmalıdır. Risk hızlarının oransal olduğu durumlarda *Cox oransal risk modeli (Cox proportional hazard model)* uygulanabilir.

Cox regresyon analizi

İki farklı tedavinin sağkalım süresine etkisini incelerken, farklı tedavilerin verildiği hastaların sağkalım süresini etkileyen diğer faktörler açısından benzer olması sağlanmalıdır. Aksi takdirde bir grupta sağkalım süresinin diğer gruptan farklı olması durumunda bunun tek nedeninin tedavinin etkisi olduğunu öne sürmek mümkün olmaz.

Örnek 1'deki çalışmada hangi tedavi verilirse verilsin sağkalım süresi yaşlılarda daha kısa ise ve tedavi gruplarından biri diğerinden daha yaşlı ise sağkalım süreleri arasındaki farka yaşın etkisinin de dikkate alınması gerekir. Yaşam tablosu ya da Kaplan-Meier sağkalım analizinde gruplayıcı değişken kategorik olmak zorundadır, bu nedenle sayısal bir değişken olan yaşın da bu analiz modellerine dahil edilmesi mümkün değildir. Bu örnekte olduğu gibi sağkalım süresi vb. sansürlü değişkenler üzerine etkileri incelenen değişkenler arasında sayısal değişkenler de varsa Cox regresyon analizi uygulanabilir.

Hepsi yaklaşık olarak aynı sonucu verdiği için, tıp literatüründe çeşitli adlarla belirtilen sağkalım analizi yöntemlerinin hangisinin kullanıldığının pek önemi yoktur.



SPSS'TE SAĞKALIM ANALİZİ NASIL YAPILIR?

Yaşam tablosu

Analyze >> Survival >> Life Tables

Yukarıdaki seçenekle **Life Tables** diyalog kutusu açılır (Şekil 1).

Time penceresine izlem süresini seçin.

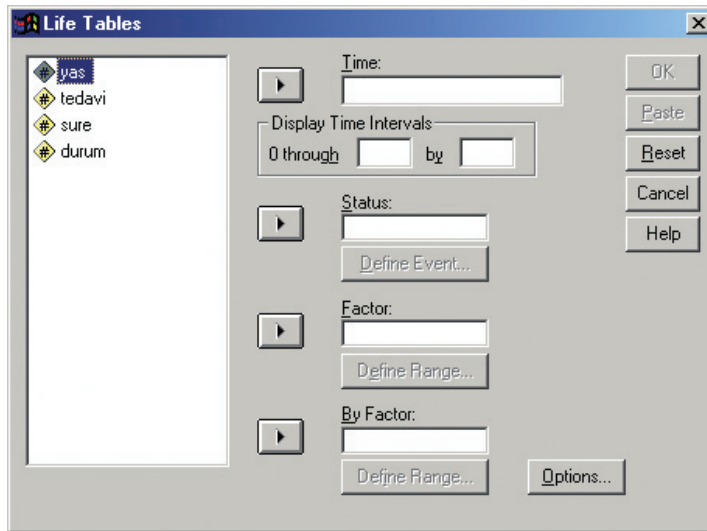
Display time intervals penceresine zaman aralıkları 0'dan başlamak üzere yazılacaktır. Bu pencereye maksimum izlem süresinden daha uzun bir süreyi ve istediğiniz zaman aralığını girin. Örneğin maksimum izlem süresinin 55 ay olduğu bir çalışmada bu pencereye *0 through 60 by 3* girdiğinizde 3'er aylık zaman aralıkları ile 60. aya kadar yaşam tablosu yapılacaktır.

Status penceresine hastanın son izlemindeki durumunu gösteren değişkeni seçin. Örneğin durum adlı bir değişkene hasta öldüyse "1",

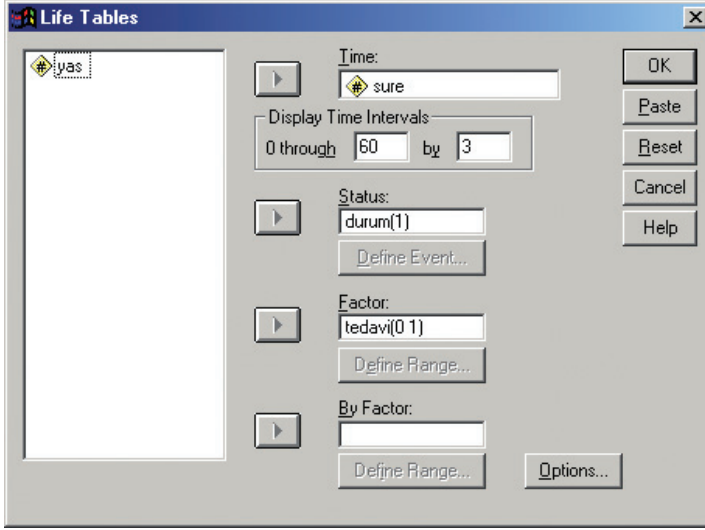
sağsa "0" olarak girilmişse, *Status* penceresine durum değişkenini seçin. Daha sonra *Define Event*'ten "öldü"ye "1" in karşılık geldiğini belirleyin.

Factor penceresine bir değişken seçilmemişse, veritabanındaki tüm hastaların yaşam tablosu yapılır. Altgrupların ayrı ayrı yaşam tablolarını elde etmek için *Factor* penceresine altgrupları belirten değişkeni seçin. Örneğin *tedavi* adlı değişken, androjen verilen hastalar için "0", immünosupresif verilen hastalar için "1" olarak kodlanmışsa, *Factor* penceresine *tedavi* değişkenini seçin ve *Define Range*'den minimumu "0", maksimumu "1" olarak belirleyin. Örnek 1'deki çalışmada androjen ve immünosupresif tedavi gruplarının yaşam tablosu analizi için **Life Tables** diyalog kutusu Şekil 2'deki gibi olmalıdır.

By Factor penceresine ikinci bir gruplayıcı değişken daha girebilirsiniz. Örneğin buraya *cinsiyet* değişkenini seçerseniz, erkek ve kadınlar için ayrı ayrı olmak üzere androjen ve immünosupresif grubunun yaşam tabloları, yani dört adet yaşam tablosu elde edersiniz.



Şekil 1. SPSS'te "Life Tables" diyalog kutusu.



Şekil 2. SPSS'te "Life Tables" diyalog kutusu.

Options seçeneği ile açılan pencereki *Plot* seçeneğinden *sağkalım (survival)* ve *ölüm olasılığı (hazard)* eğrileri çizilebilir. *Factor* penceresine girilmiş değişkenin belirlediği altgrupların yaşam eğrilerinin Gehan testi ile karşılaştırılması global olarak (*overall*), ya da ikişerli olarak (*pairwise*) bu pencereden seçilebilir (Şekil 3).

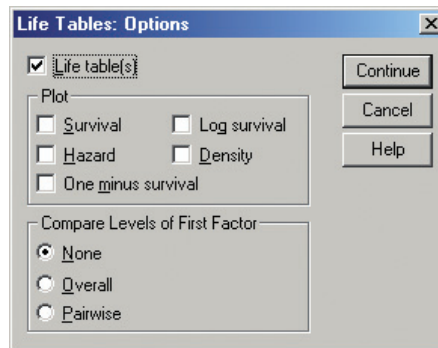
Şekil 2'deki seçim yapıldıktan sonra OK'lendiğinde Şekil 4'teki yaşam tablosu çıkacaktır. Bu tablodaki rakamların ne anlama geldiğini bir örnekle inceleyelim. Görüldüğü gibi sağkallımla ilgili veriler her üç aylık zaman aralığı için verilmiş.

Örneğin dikkatimizi androjen grubunda 15-18. aylar arasındaki olaylara odaklayalım. Bu zaman aralığına ilişkin rakamlar *Interval start time* sütununda "15" yazan satırda belirtilmiştir. Onbeşinci ayda 22 denegin bulunduğu, 15-18. aylar içinde bir denegin çalışmadan sağ olarak çıktığı ve bir denegin de öldüğü görülüyor. Bunlara dayanarak 15-18. ay zaman aralığında ölüm oranının %4.65, sağkalım oranının %95.35 ve

kümülatif sağkalım oranının %84.81 olduğu görülüyor.

SPSS'ten elde edilen yaşam tablosundaki terimler ve bunların ne anlama geldikleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Options menüsündeki *Plots*'tan *Survival* ve *Compare Levels of First Factor*'den *Pairwise* seçildiğinde iki tedavi grubunun sağkalım eğrileri çizilecek ve iki grubun sağkalım oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olup olmadığı test edilecektir (Şekil 5 ve 6). Şekil 5'te androjen grubundaki deneklerden 12'si (%40), immünoşpresif tedavi grubundaki



Şekil 3. SPSS'te "Life Tables" diyalog kutusundaki "Options" menüsü.

deneklerden 19'unun (%63.33) izlem sürelerinin sansürlü olduğu, yani halen yaşadıkları anlaşılmaktadır. *Prob* ile gösterilen p değeri 0.35'dir; yani iki tedavi grubundaki sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel

olarak önemli değildir. Şekil 6'daki iki tedavi grubunun sağkalım eğrileri arasında fark olmadığı görülmektedir.

Life Table									
Survival Variable SÜRE İzlem süresi (ay)									
for TEDAVI Tedavi									
= 0 Androjen									
Intrvl	Number	Number	Number	Number	Propn	Propn	Cumul	Proba-	Hazard
Start	Entrng	Wdrawn	Exposd	of	Terminl	Terminl	Surv	bility	Rate
Time	Intrvl	Intrvl	Risk	Termnl	ating	ating	at End	Density	
Time	Intrvl	Intrvl	Risk	Events	Surv	Surv	at End	Density	Hazard
.0	30.0	2.0	29.0	.0	.0000	1.0000	1.0000	.0000	.0000
3.0	28.0	1.0	27.5	1.0	.0364	.9636	.9636	.0121	.0123
6.0	26.0	.0	26.0	1.0	.0385	.9615	.9266	.0124	.0131
9.0	25.0	.0	25.0	1.0	.0400	.9600	.8895	.0124	.0136
12.0	24.0	2.0	23.0	.0	.0000	1.0000	.8895	.0000	.0000
15.0	22.0	1.0	21.5	1.0	.0465	.9535	.8481	.0138	.0159
18.0	20.0	.0	20.0	1.0	.0500	.9500	.8057	.0141	.0171
21.0	19.0	.0	19.0	.0	.0	1.0000	.8057	.0000	.0000
24.0	19.0	1.0	18.5	1.0	.0541	.9459	.7622	.0145	.0185
27.0	17.0	.0	17.0	1.0	.0588	.9412	.7173	.0149	.0202
30.0	16.0	1.0	15.5	.0	.0000	1.0000	.7173	.0000	.0000
33.0	15.0	.0	15.0	1.0	.0667	.9333	.6695	.0159	.0230
36.0	14.0	2.0	13.0	2.0	.1538	.8462	.5665	.0343	.0556
39.0	10.0	.0	10.0	1.0	.1000	.9000	.5099	.0189	.0351
42.0	9.0	1.0	8.5	1.0	.1176	.8824	.4499	.0200	.0417
45.0	7.0	.0	7.0	.0	.0000	1.0000	.4499	.0000	.0000
48.0	7.0	1.0	6.5	3.0	.4615	.5385	.2422	.0692	.2000
51.0	3.0	.0	3.0	3.0	1.0000	.0000	.0000	.0807	.6667

The median survival time for these data is 42.49

Life Table									
Survival Variable SÜRE İzlem süresi (ay)									
for TEDAVI Tedavi									
= 1 IS tedavi									
Intrvl	Number	Number	Number	Number	Propn	Propn	Cumul	Proba-	Hazard
Start	Entrng	Wdrawn	Exposd	of	Terminl	Terminl	Surv	bility	Rate
Time	Intrvl	Intrvl	Risk	Termnl	ating	ating	at End	Density	
Time	Intrvl	Intrvl	Risk	Events	Surv	Surv	at End	Density	Hazard
.0	30.0	1.0	29.5	.0	.0000	1.0000	1.0000	.0000	.0000
3.0	29.0	3.0	27.5	.0	.0000	1.0000	1.0000	.0000	.0000
6.0	26.0	.0	26.0	1.0	.0385	.9615	.9615	.0128	.0131
9.0	25.0	1.0	24.5	1.0	.0408	.9592	.9223	.0131	.0139
12.0	23.0	.0	23.0	1.0	.0435	.9565	.8822	.0134	.0148
15.0	22.0	2.0	21.0	.0	.0000	1.0000	.8822	.0000	.0000
18.0	20.0	.0	20.0	1.0	.0500	.9500	.8381	.0147	.0171
21.0	19.0	.0	19.0	1.0	.0526	.9474	.7940	.0147	.0180
24.0	18.0	1.0	17.5	.0	.0000	1.0000	.7940	.0000	.0000
27.0	17.0	.0	17.0	1.0	.0588	.9412	.7473	.0156	.0202
30.0	16.0	1.0	15.5	.0	.0000	1.0000	.7473	.0000	.0000
33.0	15.0	1.0	14.5	.0	.0000	1.0000	.7473	.0000	.0000
36.0	14.0	2.0	13.0	2.0	.1538	.8462	.6323	.0383	.0556
39.0	10.0	1.0	9.5	.0	.0000	1.0000	.6323	.0000	.0000
42.0	9.0	1.0	8.5	.0	.0000	1.0000	.6323	.0000	.0000
45.0	8.0	1.0	7.5	.0	.0000	1.0000	.6323	.0000	.0000
48.0	7.0	1.0	6.5	1.0	.1538	.8462	.5350	.0324	.0556
51.0	5.0	3.0	3.5	.0	.0000	1.0000	.5350	.0000	.0000
54.0	2.0	.0	2.0	2.0	1.0000	.0000	.0000	.1783	.6667

The median survival time for these data is 54.20

Şekil 4. Örnek 1'deki çalışmada her iki gruptaki deneklere ilişkin yaşam tablosu analizi. Üstte androjen grubu, altta immünosupresif tedavi grubu sonuçları görülmektedir.

Tablo 4. SPSS'te Yaşam Tablosu Analizi'nde kullanılan terimler ve açıklamalar.

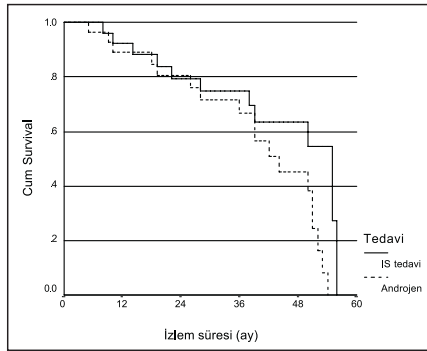
TANIM	AÇIKLAMA
Interval Start Time	Zaman aralığının başlangıç zamanı (Bitiş zamanı ise bir sonraki zaman aralığının başlangıcıdır)
Number Entering This Interval	n_i Zaman aralığının başlangıcında sağ olan hasta sayısı
Number Withdrawn During This Interval	w_i Zaman aralığının başlangıcında sağ olan ve zaman aralığı içinde çalışmadan sağ olarak çıkan hasta sayısı ¹
Number Exposed to Risk	Zaman aralığı içinde riske maruz kalan hasta sayısı ²
Number of Terminal Events	d_i Zaman aralığının içinde ölen hasta sayısı
Proportion of Terminal Events	q_i Ölüm oranı ya da olasılığı ³
Proportion Surviving	p_i Sağkalım oranı ya da olasılığı ⁴
Cumulative Proportion Surviving at End	S_i Kümülatif sağkalım oranı ya da olasılığı ⁵
Probability Density	Birim zamanda ölüm olayının gerçekleşmesi olasılığı
Hazard Rate	H Risk hızı ⁶
Standard Error of the Cumulative Proportion Surviving at End	
Standard Error of the Probability Density	Yukarıdaki üç parametrenin standart hataları
Standard Error of the Hazard Rate	
Median Survival Time	Ortanca sağkalım süresi ⁷

1. Bu hastalar son kontrolde görüldüklerinde henüz sağdır; ya çalışma bittiğinde sağdırlar ya da son kontrolde sağ olarak görüldükten sonra kontrole gelmemişlerdir. Bu hastalara ait izlem süreleri sansürlüdür.
2. Bu sayı zaman aralığına sağ olarak giren hasta sayısından sağ olarak çalışmadan çıkan hasta sayısının yarısının çıkarılması ile hesaplanır. Burada sağ olarak çalışmadan çıkan hastaların yarısı yerine, hiçbiri ya da hepsi de hesaplamaya dahil edilebilir. Bunu belirleyen durum, bu hastaların neden kontrole gelmedikleridir.
3. Ölen hasta sayısının riske maruz kalan hasta sayısına oranı.
4. Sağkalım oranı = $1 - \text{Ölüm oranı}$.
5. İlgili zaman aralığı ve daha önceki zaman aralıklarındaki sağkalım oranlarının çarpımı olarak hesaplanır.
6. İlgili zaman aralığına sağ olarak giren bir hastanın zaman aralığı içinde ölme olasılığı.
7. Kümülatif sağkalım olasılığının 0.50 olduğu zamana karşılık gelen süredir. Eğer son zaman aralığındaki kümülatif sağkalım oranı hala 0.50'den büyükse, ortanca sağkalım süresi "+" işareti ile gösterilir.

Comparison of survival experience using the Wilcoxon (Gehan) statistic						
Survival Variable grouped by	SURE	İzlem süresi (ay)		Tedavi		
	TEDAVI		Tedavi			
Overall comparison statistic		.866	D.F.	1	Prob.	.3521
Group label	Total N	Uncen	Cen	Pct Cen	Mean Score	
0 Androjen	30	18	12	40.00	-2.7000	
1 IS tedavi	30	11	19	63.33	2.7000	

Şekil 5. Örnek 1'deki çalışmada iki grubun sağkalım oranlarının Gehan testi ile karşılaştırılması.

Şekil 6. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların yaşam tablosu yöntemine göre elde edilmiş sağkalım eğrileri. Yatay ekseninde ay olarak süre, dikey ekseninde ise sağkalım olasılığı bulunmaktadır. Dikey eksenindeki 0.2 %20'ye, 1.0 ise %100'e karşılık gelmektedir.



Sağkalım analizi yöntemlerini işlemeye gelecek sayımızda da devam edeceğiz...

