

SAĞKALIM ÇÖZÜMLEMESİ İLKELERİ*

Mustafa ŞENOCAK

1 - GİRİŞ - TEMEL KAVRAMLAR

Sağkalım çözümlemesi çeşitli konularda risk etkenlerini, prognostik ögeleri, tedavi başarılarını, vs ortaya koyabilmesi açısından önem taşımakta ve tıbbın çeşitli alanlarında kullanılmaktadır.

"Sağkalım" terimi aslında geniş anlamda kullanılmış olan ve gerçekte konunun uygulanacağı tüm örneklerdeki durumu yansıtmayan bir terimdir. Bu tür bir çözümlemede mutlaka bir "sağkalmak/ölmek" çiftli seçeneği bulunması zorunlu değildir, gerçek de "sağkalım"dan anlaşılan, belli bir başlangıç noktasından sonra (bir ameliyat, bir tedavinin başlangıcı, bir hastalığın başladığı kabul edilen an, vs), bir izleme süresi içindeki olgunun araştırmanın ana konusu olan özel bir konuma erişmesi - *event, end point* - (veya erişmeden eski özelliklerini sürdürmesi) durumudur. Bu özel konum ölüm olabileceği gibi, tedaviye yanıt vermek, remisyona girmek, tümörsüz geçen süre, gibi diğer özellikler de olabilir.

Anlaşılabacağı gibi araştırma sonlandırıldığı zaman, izlenen tüm olguların mutlaka belli bir özel konuma (ölüm gibi) erişmiş olmaları beklenmez. Bunun yanı sıra araştırma süreci içinde;

- izlenen olgulardan bazılarının izlemeden çıkmaları (kaybolmak)
- ana konu dışındaki nedenlerle ölmeleri (bir kanser araştırmasında, kişinin trafik kazasında ölmesi),
- araştırmacı tarafından izlemeden çıkarılmaları (ikincil bir hastalığın ortaya çıkarak izlenen özellikleri maskeleyebilmesi) da söz konusu olabilir.

Tüm bu tür olgulara "tamamlanmamış" (*Censored observations*) denecektir ve bunlar araştırmaya alınacaklar ise araştırmanın konusu doğrultusunda özellik taşıdıkları süre değerlendirilecektir.

Üzerinde değerlendirme yapılacak tüm olguların araştırmaya aynı anda, hepsi için geçerli bir başlangıç noktası ile katılmaları nerede ise olanaksızdır, dolayısı ile araştırma için belirlenmiş belli bir süre içinde, çeşitli anlarda araştırmaya izlenmeye katılan yeni olgular olacağı gibi, belli bir özelliğe erişmesi (ölmesi) nedeni ile izlemeden çıkan örnekler de bulunacaktır. Sağkalım çözümlemesini gerçekleştirirken kullanılacak olan yöntem hangisi olursa olsun öncelikle bu farklı zamanlarda çalışmaya giren, farklı zamanlarda farklı nedenlerle sonlanan hatta araştırma bitirildiğinde izlemesi süren tüm olgular, tek bir anda izlenmeye başlamışcasına bir düzenleme yapılır.

Bazı çalışmalarda her olguyu kendi izleme süresi ile belirtmek ve değerlendirmeleri bu izleme süreleri açısından yapmak gerekir. Buna karşılık özellikle olgu sayısının çok yüksek olduğu konularda araştırmacının kendi öngöreceği süre aralıkları için değerlendirmeler yapılması söz konusudur. Bu iki ayrı değerlendirme tipi, sağkalım çözümlemelerinin iki ayrı ana

yöntemini de belirtmektedir; ilki sınır-çarpım (*product-limit*) kestirimini amaçlayan "Kaplan-Meier" (1958) yöntemi, diğeri ise "Yaşam Tablosu" (Cutler-Ederer 1958) yöntemidir.

Aşağıda herhangi bir hesaplama ayrıntısına girmeden bu yöntemlerin temel özelliklerine kısaca değinilecektir.

Bu iki yöntemin dışında, süreç içinde kaybolan olguları hesaplardan çıkartmadan, araştırma başlangıç toplamındaki - izleme zamanları düzeltilerek araştırmaya katılan tüm olgular - sayı üzerinden de hesaplama gidilebilir. Kabaca "araştırmaya alınan" (*intention to treat*) tüm olguların paydayı oluşturduğu bu yaklaşım belli ölçülerde gerçek yaşamdaki koşulları daha gerçekçi yansıtabilmektedir. Çalışmada en az sürede bulunan olgunun bile belli bir sınırı aşması koşulu ile, bu yöntemin sonuçları aşağıdaki yöntemlerden herhangi biri ile elde edilen sonuçla birlikte değerlendirildiğinde daha kıymetli yorumlara gidilebilmektedir.

2- YAŞAM TABLOSU (*Actuarial tables*) YÖNTEMİ

Yaşam tablosu yöntemi, araştırmanın olgu sonuçlarını, araştırmacı tarafından belirlenen zaman aralıkları çerçevesinde gruplayarak değerlendiren bir yöntemdir. Belli aralıklar içinde değerlendirme yapmanın getirdiği bazı önkabul sakıncalarına karşın, diğer yöntemle (Kaplan-Meier) göre de getirdiği bazı özel ölçütleri bulunmaktadır. Yaşam tablosu yönteminin toplam olgu sayısının oldukça yüksek olduğu çalışma örnekleri için ($n \geq 100$) kullanılması önerilmektedir. Daha önce vurgulandığı gibi olgular çalışmaya araştırmanın sürdüğü herhangi bir zamanda katılabilirler, birim olarak düşünülen sürecin (bir yıl, bir ay, vs) sonuna kadar normal olarak izlenebilecekleri gibi belli bir anda kaybolabilir, çalışmadan çıkarılabilir veya araştırılan özelliği gösterir duruma girebilirler (ölüm, remisyon, ilaca yanıt vs). Yöntem başlangıçta % yüz olan yaşama olasılığının belirli süreç aralıkları ile eriştiği - düştüğü- yeni yaşama olasılık düzeylerini belirler.

Değerlendirme, temelde belli özel duruma giren olguları, bir özel birim süre içinde değerlendirmek yönünde yapılır, ancak unutulmamalıdır ki bir döneme normal olarak başlayan tüm olguları bu dönemin bitimine değin, özel durumların dışında da, izlemek olanaklı değildir dolayısı ile aslında bir "risk grubu"ndan söz edilir. Bu risk grubu belli bir izleme dönemine başlayan olgular toplamından - örneğin 2. yıla başlayabilenler - o dönem sürecinde "tamamlanamayan" olguların bir kısmının çıkarılması ile elde edilen bir sayıdadır. Dönem sonunun ölüm olasılığının hesabında ise ölenler (özel durumu gösterenler) / risk grubu oranı kullanılır. Yaşama olasılığı ise doğal olarak 1-ölüm olasılığıdır. Çalışmanın başından beri yaşama olasılığı ise birbirini izleyen dönemlerin yaşama olasılıkları çarpımına eşittir.

Grafik gösterimde de araştırmacının seçtiği dönemlere göre, dönem sonu yaşam olasılıkları belirtilir. Başlangıç anı yaşam olasılığı "1" (% yüz) dir. Dönem sonu olasılık değer noktaları birleştirilerek çizim yapılır ve dönem içinde ölümler olması nedeni ile dönem içi yaşam olasılıklarının azalarak sürmesi gösterilmiş olur.

3- KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

Yaşam tablosu yöntemine göre temel fark araştırmacının belirlediği zaman aralıkları çerçevesinde değil, gerçekleşen her ölümden beliren yeni -eşit olmayan- zamanlarda kestirim yapılmasıdır. Özetle her ölüm olgusu zamanı kadar -aynı andaki ölümler tek zaman belirler- kestirim noktası oluşturulur. Buna göre de, herhangi bir ölümün olduğu andaki ölüm olasılığı; o andaki ölenlerin sayısı / o anda izlenenler (ölen + izlemi devam edenler) şeklinde

hesaplanır. O ana ilişkin yaşama olasılığı yine 1- ölüm olasılığıdır ve baştan beri yaşama olasılığı da geride kalan tüm dönemlerin yaşama olasılıkları çarpımına eşittir. En uzun süreli izlemeye sahip olan olgu bir ölüm - araştırılan özel durum - değil de, "tamamlanmamış" bir olgu ise, ortalama yaşam kestirimi, gerçek ortalamadan daha düşük bir değeri yansıtmaktadır. Bu tür durumlarda tüm çalışma için bir "genel" yaşam süresi kestiriminden kaçınarak, sadece belli bir "süre" içinde ortalama yaşam beklentisinden söz edilmesi önerilmektedir.

Yüzdeliklerin kestiriminde birbirini izleyen ölüm anları arasında yaşam olasılığı değişmez varsayıldığından istenen yüzdeliğin (yaşam olasılığı olarak) altına düşülen ilk ölüm zamanı ilgili yüzdelik kabul edilir.

Yaşam tablosu yönteminden farklı olarak, her ölüm zamanını ayrıca değerlendirmesi nedeniyle, Kaplan-Meier yönteminde sağkalım olasılıkları, adımsal (*step*) fonksiyon biçiminde belirir. Bir önceki (ölüm) kestirim anından sonra, yeni ölüm zamanına dek, başka ölüm olmaması nedeni ile olasılık değişmez kalmaktadır ve grafiksel gösterimde bir merdiven görüntüsü ortaya çıkmaktadır.

4- SAĞKALIMLARIN KIYASLANMASI

Birden fazla kümede sağkalım dağılımlarının genel olarak - tüm izleme sürecini göz önünde bulundurur şekilde - kıyaslanması sık karşılaşılan bir problemdir ve tıpsal alanda pek çok farklı konuda ve araştırmada karşımıza çıkmaktadır. Sağkalım dağılımlarının tipi bazen bilinmediği, bazen ise bilinen ve rahat çözülen kalıplara uymadığı için genellikle parametrik olmayan testler kullanılır. Çok özel koşullar dışında, hemen tüm araştırmalarda "tamamlanmamış" olgular bulunduğundan parametrik olmayan testler bu duruma göre tasarlanmışlardır.

Tamamlanmamış olgusu bulunmayan iki bağımsız topluluğun yaşam süreleri standart non-parametrik testlerle kıyaslanabilir (*Mann-Whitney U* gibi). Aynı koşullarda bağımlı örnekler için ise işaret testi kullanılabilir. Genelde rastlanan; "tamamlanmamış" örneklerin bulunduğu 2 ayrı grubun kıyaslanması ise şu testlerle yapılmaktadır;

- *Gehan*'ın genelleştirilmiş *Wilcoxon* testi
- *Mantel-Haenszel* ki-kare testi
- *Cox-Mantel* testi
- *Logrank* testi
- *Breslow*'un genelleştirilmiş *Wilcoxon* testi
- *Tarone* kıyaslama testi

Bunlardan bazılarının hesaplama işlemlerinin karışık ve uzun olması nedeniyle ancak bilgisayar yardımı ile çözülebilecekleri söylenebilir. Genelde bu testlerden bir çoğunu içeren hazır programlarda bulunmaktadır. 2 den fazla örnek grubunun kıyaslanması için ise *Kruskal-Wallis H*-testinin değişimlenmiş bir uygulamasından yararlanılmaktadır. Yukarıda adı geçen tüm testlerden, araştırmacının tek başına uygulaması en kolay olanı *Mantel-Haenszel* yöntemidir, genellikle hazır paket programlarda ise Log rank yöntemi yeğlenmektedir.

Bazı özel hesaplamalarla iki kıyas kümesinin sadece belli bir dönemdeki yaşama olasılıklarını değerlendirmek de olanaklıdır.

- Prof. Dr. Mustafa Şenocak: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı