

Yaşam Analizinde Tekrarlanan Başarısızlıkların Modellenmesi: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Modeling of Unsuccessful Repeated in Survival Analysis: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- Şirin ÇETİN,^a
- S. Kenan KÖSE,^b
- Fatma ÇİFTÇİ,^c
- Oya KAYACAN^c

^aOndokuz Mayıs Üniversitesi,
Samsun

^bBiyostatistik AD,

^cGöğüs Hastalıkları AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Received: 06.04.2018

Received in revised form: 23.05.2018

Accepted: 28.05.2018

Available online: 07.09.2018

Correspondence:

Şirin ÇETİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi;

Samsun,

TÜRKİYE/TURKEY

scetin@omu.edu.tr

Bu makale Şirin Çetin'in Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında Sağlık Bilimleri Enstitüsü (2017 Ocak)'ne bağlı olarak yapılmış Doktora Tezinden türetilmiştir.

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı yaşam analizinde karşılaşılan tekrarlanan başarısızlık verilerini en iyi şekilde açıklayan modeli belirlemektir. Bu çalışmada hem tekrarlayan başarısızlıkların modellenmesi hem de gizli risk faktörlerinin sebep olduğu heterojenliği açıklamak amacıyla yaşam analizinde kullanılan zayıfık modeli tüm ayrıntılarıyla açıklanmıştır. Genetik ya da gözlenemeyen faktörlerden kaynaklanan heterojenlik ölçülemeyen rastgele etkinin hazard modeline eklenilmesiyle modellenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada hastaların ataksız yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. KOAH hastalarının tekrarlayan ataklarından elde edilen veriler, tekrarlanan başarısızlıklarda kullanılan zayıfık modeli ile analiz edilmiştir. Zayıfık terimi Z için Gamma, Ters-Gauss, lognormal ve Positive Stable dağılımlarından hangisinin kullanılacağına karar vermek için AIC(Akaike bilgi kriteri) ve BIC(Bayesci bilgi kriteri) bilgi kriterleri grafiksel yöntem birlikte kullanılmıştır. Sonuçta tekrarlanan başarısızlıklara sahip olan KOAH hastalarının veri analizi için Weibull regresyon modeli ve zayıfık terimi için ise Gamma dağılımının kullanılmasına karar verilip model kurulmuştur. **Bulgular:** KOAH atakları için zayıfık modelinde mMRC değişkeninin p değeri ($p < 0.0001$) ve FEV₁ değişkeninin p değeri ($p < 0.0001$) önemli olarak bulunmuştur. KOAH hastalarının başarısızlık sürelerini etkileyen mMRC ve FEV₁ faktörlerinin yanı sıra çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olabileceği söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir KOAH hastasında 3,5 kat daha fazla risk taşıdığı söylenebilir. **Sonuç:** Sonuç olarak zayıfık modelleri yaşam analizinde tekrarlayan başarısızlıkların modellenmesinde ve bireyler arasındaki heterojenliği açıklanmasında kullanılabilir. Bu heterojenliği açıklanması yaşam analizinin modellenmesi sonucunda elde edilen yorumları daha etkin kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlanan başarısızlık; KOAH atakları; zayıfık modeli; yaşam analizi

ABSTRACT Objective: The purpose of this study is to determine the models expressing ideally the recurrent events data encountered in the survival analyses. In this study, the frailty model, which is used in the survival analysis to explain the heterogeneity that both modeling of recurrent events and latent risk factors cause, has been explained in detail. The heterogeneity stemming from genetics or unmeasured covariates has been modeled with adduct of unmeasured random effect to the hazard model. **Material and Methods:** In this study, exacerbation-free survival of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients were estimated by Kaplan-Meier method. Data of recurrent exacerbations were analysed using frailty models, which are employed for repeated failures. Among frailty distributions, gamma, inverse gaussian, lognormal and positive stable distributions are considered. Fit criteria, namely Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC), as well as graphical assessment are collectively utilized in order to determine the optimal distribution model. Ultimately, the Weibull regression model was chosen to analyse the data regarding COPD patients who experienced repeated failures. Gamma distribution was selected for frailty term and the frailty model is built. **Results:** The frailty model for the COPD exacerbations showed that p values for mMRC variable ($p < 0.0001$) and FEV₁ variable ($p < 0.0001$) were both significant. Latent risk factors environmental and genetic factors other than mMRC and FEV₁ may effect the time to failure of COPD patients. It may be suggested that such concealed factor or factors impose 3.5 times increased risk for exacerbation in a given COPD patient. **Conclusion:** In conclusion, the frailty models can be used in the modeling of recurrent events in the survival analysis, and in the explanation of heterogeneity among subjects. The explanation of this heterogeneity has dynamized the interpretation made in consequence of modeling of the survival analysis.

Keywords: Repetitive failure; COPD exacerbation; frailty model; survival analysis

Yaşam analizinde bireyler ya da birimler, aynı olayı birden fazla kez yaşayabilirler. Bu durumda elde edilen veriler, tekrarlanan başarısızlık zamanı verileri olarak adlandırılır.¹ Tekrarlanan başarısızlıklara astım atakları, KOAH hastalarının atakları, sıtma hastalarının nöbetleri, epilepsi hastalarındaki nöbetler, kanser hastalarındaki tekrarlayan tümörler, kalp krizlerindeki ataklar örnek olarak verilebilir. Tekrarlanan başarısızlık verileri analiz edilirken önemli bir ayırım yapmak gerekir. Eğer tekrar eden başarısızlıklar özdeş tedavi gören aynı başarısızlık türünde ise farklı bir analiz, ya da tekrar eden başarısızlıklar farklı kategoriden hastalıklar veya daha önemli derecedeki olaylar içeriyorsa farklı bir analiz uygulanması gerekmektedir.² Tekrarlanan başarısızlıkların modellenmesi için literatürde pek çok yöntem sunulmuştur. Bu yöntemler; zayıflık modeli, sayma süreci, Cox temelli tabakalı Cox yaklaşımlarıdır.³⁻¹¹ Cox temelli tabakalı yaklaşımlar; koşul 1 ve koşul 2 olarak adlandırılan Prentice, Williams ve Peterson'ın 1981'de sunduğu yaklaşımlar, Wei, Lin ve Weissfeld tarafından 1989'da sunulan marjinal yaklaşım, Andersen ve Gill'in 1982'de sunduğu yaklaşımdır. Tekrar eden olaylar benzer ise Sayma süreci yaklaşımı ve zayıflık modeli kullanılabilir. Eğer tekrar eden olaylar farklı kategorilere ayrılabilirse veya olayların oluş sırası önemli ise tabakalı Cox modeli yaklaşımları kullanılabilir.¹² Tabakalandırılmış Cox regresyon modelinde, orantılı hazard varsayımını sağlamayan değişkenler tabakalandırılır. Tabakalandırılmış Cox regresyon modeli birçok tabaka üzerinden çok sayıda değişkenin tabakalandırılmasına imkân sağlar.¹³ Yaşam analizinde amaç tanımlanan değişkene ait başarısızlığı analiz etmektir. Yaşam verilerinin analizinde tüm bireylerin aynı başarısızlık riskine sahip olduğu aynı dağılımdan geldiği yani kitlenin homojen olduğu varsayılır. Fakat bir bireyin başarısızlığı diğerinden farklı olabileceği için bireylerin oluşturduğu kitlenin homojen olmadığı ve heterojen bir karakteristiği olduğu ifade edilir. Heterojenliği değerlendirmek zor, ancak önemlidir. Ancak bu heterojenliği dikkate almamak ciddi sorunlara neden olmakta ve yanıltıcı sonuçlara yol açmaktadır. Heterojenlik gözlenebilen risk faktörlerinden ve açıklayıcı değişkenlerden kaynaklanabilir. Bu gözlenemeyen heterojenliği tanımlamak için zayıflık modeli kullanılmaktadır. Zayıflık modelinde kitleyi oluşturan bireylerin farklı zayıflıklara sahip olduğu ve zayıflık derecesi yüksek olan bireyin düşük olan bireyden daha önce başarısız olacağı varsayılmaktadır. Zaman ve yaş ilerledikçe zayıflık derecesi yüksek olan bireyin diğerlerine göre kitleden erken ayrılması kitlede daha uzun süre yaşayan bireylerin kalması ortalama ölüm hızını azaltır.¹⁴ Zayıflık modelinde ana düşünce, bireyler veya gruplar arasındaki heterojenliği ifade etmek için ölçülemeyen rastgele etkiyi hazard fonksiyonuna eklemektir. Zayıflık terimi farklı dağılım türlerine uyabilir. Genellikle Gamma ve ters-Gauss dağılımları zayıflık terimi için tercih edilmektedir. Bir çok paket programda Gamma ve ters-Gauss dağılımları zayıflık terimi için tercih seçenekleri arasında sunulur. Aslında gözlenemeyen riskler zayıflık olarak adlandırılır. Zayıflık terimi hazard fonksiyonuna çarpımsal olarak dahil edilir. Bunun sebebi bireyler ile kitle arasındaki ilişkinin yapısı, zayıflığın birimler arasındaki dağılımına bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde zayıflık modeli paylaşılmış paylaşılmamış ve ilişkili olarak üç bölümde incelenmektedir. Paylaşılmamış zayıflık modeli, yaşam süresi ilişkili olmayan bireyler arasındaki modellemeyi yapmaktadır. Paylaşılmış zayıflık modelinde bireyler aynı zayıflık terimini paylaşmaktadırlar. İlişkili zayıflık modeli genellikle iki değişkenli yaşam analizi verilerinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada veri yapımıza en uygun olan zayıflık modeli tekrarlı başarısızlıklarda da kullanılabilen paylaşılmış zayıflık modeli olarak belirlendi.

Zayıflık modeli aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

$$h(t|Z,X)=Zh(t|X).$$

$$h(t|Z)=Zh(t)$$

(1)

Z: bireyler arasındaki heterojenliği ifade eden ölçülemeyen ve negatif olmayan rastgele değişkeni ifade etmektedir. Z değişkeni zayıflık terimi olarak da ifade edilmektedir. h(t): t zamanındaki hazard fonksiyonunu ifade eder. Zayıflık modeli hazard fonksiyonu üzerinde gözlenemeyen etkiyi (Z) açıklar.

Z>1 ise; araştırılan hastaların (bireylerin) değişkenler tarafından ifade edilemeyen sebeplerden ötürü daha kırılgan olduğu ve artan başarısızlık riskine sahip olduğu kararına varılır.

$Z < 1$ ise; araştırılan hastaların (bireylerin) değişkenler tarafından ifade edilemeyen sebeplerden ötürü daha kırılgan olduğu ve azalan başarısızlık riskine sahip olduğu kararına varılır.

PAYLAŞILMIŞ ZAYIFLIK MODELİ

Paylaşılmış zayıflık modeli benzer organlardan elde edilen başarısızlıkların ve tekrarlanan başarısızlıkların modellenmesinde kullanılırken, bu model bireylerin aynı zayıflık terimini paylaşmalarına imkân sağlamaktadır. Bireyler arasındaki bağımlılık aynı zayıflık teriminin paylaşılmasından ileri gelmektedir. Paylaşılmış zayıflık modelinin ismi gruptaki bireylerin aynı zayıflığı paylaşmasından kaynaklanmaktadır.

Paylaşılmış zayıflık modelinde bireyler aynı zayıflık terimini paylaşmaktadırlar. n gruptan oluşan bir veri analizi için zayıflık modeli

$$h_{ij}(t/z_i) = z_i h_{ij}(t), \quad j = 1, 2, \dots, n_i \quad (2)$$

şeklinde. Burada n_i , i . gruptaki birim sayısını ifade eder ve $h_{ij}(t) = h(t/x_{ij})$ şeklinde yazılır. Koşulsuz yaşam fonksiyonu ise;

$$S_{ij}(t/z_i) = [S_{ij}(t)]^{z_i} \quad (3)$$

şeklinde. n grup sayısını gösterdiğinde, olabilirlik fonksiyonu;

$$L_{ij}(z_i) = \frac{S_{ij}(t_{ij}/z_i)}{S_{ij}(t_{0ij}/z_i)} [h_{ij}(t_{ij}/z_i)]^{d_{ij}} = \left[\frac{S_{ij}(t_{ij})}{S_{ij}(t_{0ij})} \right]^{z_i} [z_i h_{ij}(t_{ij})]^{d_{ij}} \quad (4)$$

şeklinde. $D_i = \sum_{j=1}^{n_i} d_{ij}$ olursa, i . grup için olabilirlik fonksiyonu,

$$L_i(z_i) = z^{D_i} \prod_{j=1}^{n_i} \left[\frac{S_{ij}(t_{ij})}{S_{ij}(t_{0ij})} \right]^{z_i} [h_{ij}(t_{ij})]^{d_{ij}} \quad (5)$$

şeklinde. Z_i 'ye göre integral alınarak i . grup olabilirlik fonksiyonu

$$L_i = \int_0^{\infty} L_i(z_i) g(z_i) dz_i \quad (6)$$

şeklinde. Eşitlik (7)'de zayıflık terimi Gamma dağılımı olduğunda L_i 'nin hesaplanması ifade edilmektedir.

$$L_i = \left[\prod_{j=1}^{n_i} [h_{ij}(t_{ij})]^{d_{ij}} \right] \frac{\Gamma(1/\theta + D_i)}{\Gamma(1/\theta)} \theta^{D_i} \left[1 - \theta \sum_{j=1}^{n_i} \ln \frac{S_{ij}(t_{ij})}{S_{ij}(t_{0ij})} \right] \quad (7)$$

Paylaşılmış modelin bazı eksik yönleri ilişkili zayıflık modelinin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.¹⁵

Yapılan bu çalışmada amaç, yaşam analizlerinde karşılaşılan tekrarlanan başarısızlık verilerini en iyi açıklayan modelleri belirlemek ve heterojen bir verinin analizinde ölçülemeyen rastgele etkiyi hazard modele ekleyerek modelleme yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Hastanesinde, 2000-2016 yılları arasında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) tanısı alan hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek 125 adet hasta verisi alındı. Hastaların semptom başlangıç tarihinden ilk KOA atağı geçirdikleri süre (ay ola-

rak) 1. Yaşam süresi olarak alındı, daha sonra ikinci atak ile birinci atak arasında geçen süre 2. Yaşam süresi olarak tanımlandı, 2. ve 3. atak arasında geçen süre ise 3. Yaşam süresi olarak ifade edildi. KOAH hastalarının ağır 2 ya da daha fazla sayıda atak geçirmeleri başarısızlık olarak ifade edildi. KOAH tanısı almış fakat ayakta hafif ve bir atak geçiren hastalar durdurulmuş olarak tanımlandı. KOAH'ın evrelendirilmesinde kullanılan ve zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm FEV₁ ve FEV₁'in zorlu vital kapasiteye (FVC) (FEV₁/FVC) oranındaki azalma kriter olarak kullanılmak üzere çalışmamıza alındı. 40 yaşından büyük ve Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)'na göre (FEV₁)/ FVC oranının %70'in altında olan olgular araştırmaya dahil edildi. Olgulara spirometrik evreleme yapılarak GOLD' a göre hafif (FEV₁≥80%), orta (50%≤ FEV₁≤80%), ileri (30%≤ FEV₁≤50%), ve çok ileri (FEV₁<30%) olarak evrelendi. Böylece 125 adet olgu KOAH tanısı kesinleştirilerek çalışmaya alındı. Olguların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, VKİ, mMRC skoru, içilen sigara miktarı, SFT (FEV₁, FEV₁/ FVC, MMF), AKG (PaO₂, PaCO₂, SaO₂, P_h) ekoda ölçülen sPAB, ataklardaki beyaz küre sayısı, balgam kültürü sonuçları ve varsa ek hastalıklar kaydedildi.

FEV₁ ölçümü KOAH'lı hastaların evrelendirilmesinde önemli ve yararlı olmasına rağmen KOAH'lı hastalarda farklı değişkenler de alınır. KOAH semptomlarından birisi dispne'dir. Dispnenin KOAH'lı hastalarda değerlendirilmesi farmakolojik ve rehabilitasyon programlarına olan yanıtın değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır. Spirometre gibi fizyolojik ölçümler dispne derecesini göstermezler. Bu sebeple dispne ölçümü pek çok şekilde yapılır. KOAH olgularında dispne değerlendirmesi için GOLD tarafından önerilen modifiye Medical Research Council skalası (mMRC) dispne skalası kullanılır ve bu ölçüm hastanın anamnezine göre yapılır ve mMRCdispne skalası Tablo 1'de verilmiştir.

Bu çalışmada atak sıklıklarının öngörüsünü belirlemek ve diğer faktörlerle (FEV₁, Dispne ve sigara faktörleriyle) ilişkisini belirlemek için öncelikle oldukça heterojen bir yapıya sahip olan KOAH atağı klinik olarak incelendi.

KOAH atağı; KOAH hastalarında dispnede artış, balgam volüm ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme ve hastanın solunumsal semptomlarında tedavide değişiklik gerektirecek düzeyde kötüleşmesi olarak tanımlanan akut bir olaydır. Ataklar KOAH hastalarının yaşam kalitesinde önemli bir role sahiptir. Atakların sıklığı ve şiddeti KOAH'ın şiddetinin ilerlemesinin yaşam kalitesine etkisinin ve mortalitenin belirteçleri olarak kullanılmaktadır. KOAH hastalığı ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmaktadır. Bazı KOAH'lı hastalar daha sık atak geçirirken bazıları nisbeten az geçirmektedirler. KOAH hastalarından elde edilen veri tekrarlayan başarısızlıklar içerdiği için bu yaşam analizi verisinde sürekli alışlagelmiş olarak yaşam analizlerinde kullanılan normal bir Cox regresyon analizi kullanılmaz. Bu araştırmada tekrarlayan yaşam analizi verilerinde kullanılabilen zayıf model ile çözümleme yapıldı.

Bu araştırmadaki istatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 ve R paket programı ve Stata 14 demo sürümü kullanılarak yapıldı. Araştırmada Orantılı hazard varsayımının sağlanıp sağlanmadığı grafik yöntemi ve Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankı arasındaki korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. KOAH hastalarının ataksız yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. KOAH hastalarının veri analizi

TABLO 1: Modifiye MRC Skalası (mMRC).

EVRE 0	Ağır eforla nefesim daralıyor
EVRE 1	Düz yolda hızlı yürürken veya yokuş çıkarken nefesim daralıyor
EVRE 2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda yaşlılardan yavaş yürüyorum veya düz yolda yürürken durup dinlenmem gerekiyor
EVRE 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdüğümde durup dinlenmem gerekiyor
EVRE 4	Nefes darlığı nedeniyle evden çıkamıyorum veya giyinirken bile nefesim daralıyor

için parametrik regresyon üstel, lognormal, Weibull, Gompertz regresyon modelleri ile analiz yapıldı. Model seçiminde AIC ve BIC bilgi kriterleri ve grafiksel yöntem birlikte kullanıldı. Zayıflık terimi Z için ise Gamma, Ters-Gauss, lognormal ve Positive Stable dağılımlarından hangisinin kullanılacağına karar vermek için yine AIC ve BIC bilgi kriterleri ve grafiksel yöntem birlikte kullanıldı. Sonuçta tekrarlanan başarısızlıklara sahip olan KOAH hastalarının veri analizi için Weibull regresyon modeli dikkate alınarak ve zayıflık terimi için ise Gamma dağılımının kullanılmasına karar verilmiş ve model kurulmuştur.

Zayıflık modelinin anlamlı olup olmadığı θ (zayıflık dağılımının varyansının tahmin edicisi) parametresinin 0'a karşı testi olabilirlik oran testi ile yapıldı. zayıflık dağılımının varyansı kitlenin heterojenlik derecesini belirtmektedir. Kurulan zayıflık modelinde zayıflık terimi (Z) her bir birey için bulundu. $Z > 1$ durumunda; KOAH hastalarının bağımsız değişkenlerce açıklanamayan sebeplerden ötürü daha kırılğan olduğu ve artan başarısızlık riskine sahip olduğu söylenebilir. $Z < 1$ durumunda; KOAH hastalarının bağımsız değişkenlerce açıklanamayan sebeplerden ötürü daha kırılğan olduğu ve azalan başarısızlık riskine sahip olduğu ifade edilebilir.

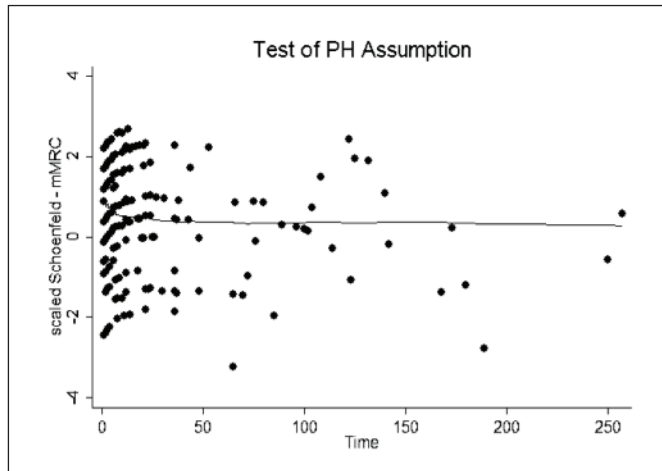
BULGULAR

KOAH hastalarının ataksız yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. KOAH hastalarının semptom başlangıç tarihinden itibaren ilk atağı geçirebilecekleri süre yaklaşık 123 ay (%95 güven aralığı;100.88-145.11) olarak bulundu. Orantılı hazard varsayımının sağlanıp sağlanmadığı grafik yöntemi ve Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankı arasındaki korelasyon testi ile araştırıldı. Orantılı hazard varsayımının dispne değişkeni mMRC için sağlanmadığı sonucuna varıldı ($p=0.004$) ve Şekil 1'de mMRC değişkeninin orantılı hazard varsayımı için grafiği gösterildi.

KOAH hastalarının verilerinde orantılı hazard varsayımı sağlanamamıştır.

Bu durumda bu verilerin analizinde hangi veri analizi kullanılacağına karar verirken bu durumu dikkate almak gerekir. Tekrarlayan yaşam analizi verilerinde kullanabilen çözümlerden zayıflık modeli ile analiz yapıldı.

Öncelikle zayıflık modelinde hangi parametrik regresyon modelinin kullanılacağına karar vermek için KOAH hastalarının veri analizi için Weibull, Gompertz, üstel, log-lojistik, log-normal regresyon modelleri kullanıldı. Ancak Log-logistik, Log-normal ve Gompertz dağılımlarına yakınsama sağlanamadığından dolayı Weibull ve üstel dağılımı arasında seçim yapıldı. Zayıflık terimi (Z) için hangi dağılımın kullanılacağına karar vermek için ve model seçiminde AIC ve BIC kriter değerlerine bakarak ve grafik yardımıyla karar verildi.



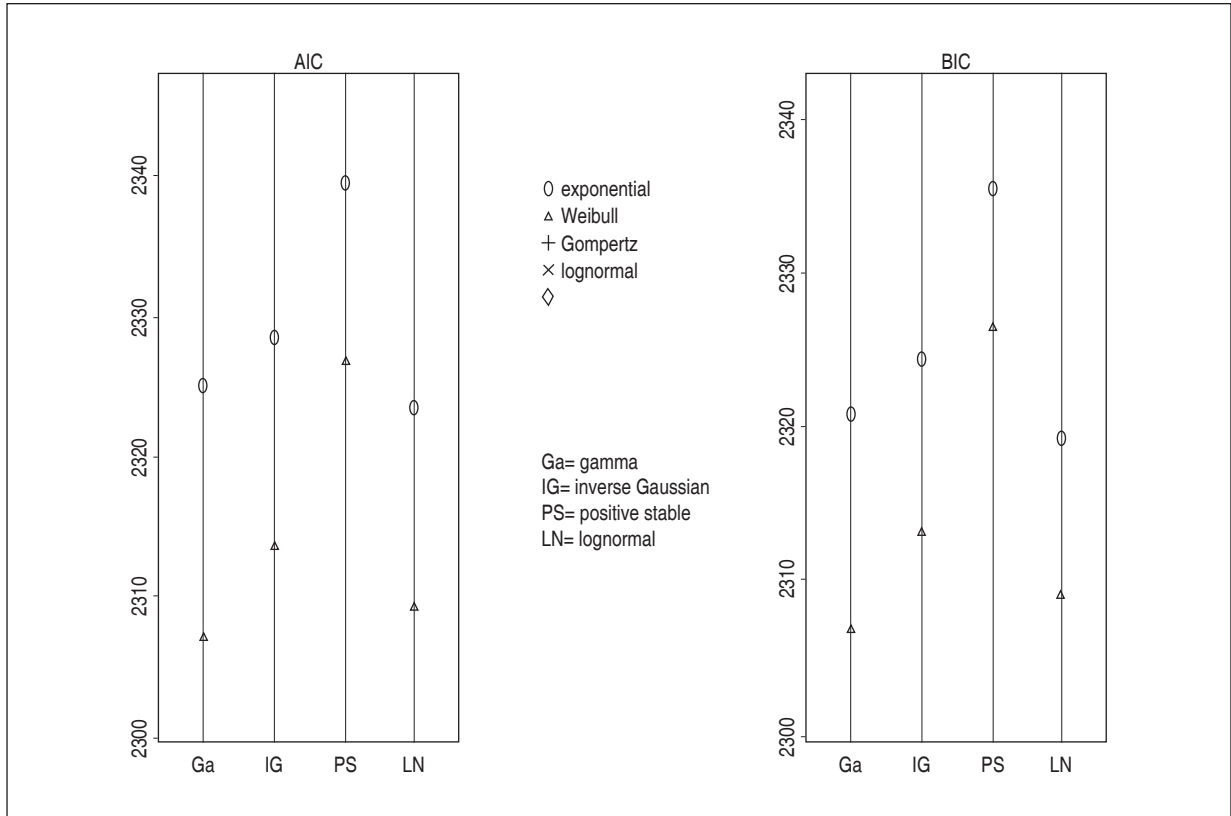
ŞEKİL 1: mMRC değişkeninin Schoenfeld grafiği.

Gerek Tablo 2'den gerek de Şekil 2'deki grafiklerden anlaşılacağı üzere temel hazard dağılımı olarak Weibull zayıflık terimi için ise Gamma dağılımının kullanılmasına karar verildi. Gamma zayıflık terimi içeren Weibull dağılımı ile kurulan modelin anlamlılığını test etmek için başka bir ifade ile zayıflık teriminin modele eklenip eklenmemesine karar vermek için olabilirlik oran testi kullanıldı ve kıkare değeri 78.53 ve $p < 0.0001$ olarak bulundu. Bunun sonucunda zayıflık teriminin modelde anlamlı olduğuna ve modele eklenmesi gerektiği kararına varıldı. Zayıflık dağılımının varyansının tahmin edicisi $\theta = 1.58$ olarak bulunduğundan verilerin heterojen olduğunu ve KOAH hastalarında gözlenemeyen risk faktörlerinin olduğu kararına varıldı.

Tablo 3'de verilen analiz sonuçlarında FEV₁, mMRC düzeyleri ve VKİ değerlerinin kesim noktaları GOLD klavuzuna göre düzenlendi. GOLD evre 4 olan KOAH hastaların GOLD evre 1 olan hastalara göre yaklaşık 5 kat ($\exp(1.73)$) daha riskli olduğunu, GOLD evre 3 olan KOAH hastaların GOLD evre 1 olan hastalara göre yaklaşık 3 kat ($\exp(1.15)$), mMRC düzeyi 4 olan KOAH hastaların mMRC düzeyi 1 olan hastalara

TABLO 2: AIC ve BIC değerlerinin tabloda gösterimi.

Bilgi Kriteri	Temel Hazard Dağılımı	Zayıflık Dağılımı			
		Gamma Dağılımı	Inverse Gaussian	Pozitif Durağan	Lognormal
AIC	Exponential	2325.15	2328.74	2339.81	2323.57
	Weibull	2307.27	2313.56	2326.86	2309.46
BIC	Exponential	2340.92	2344.51	2355.58	2339.35
	Weibull	2326.98	2333.27	2346.58	2329.18



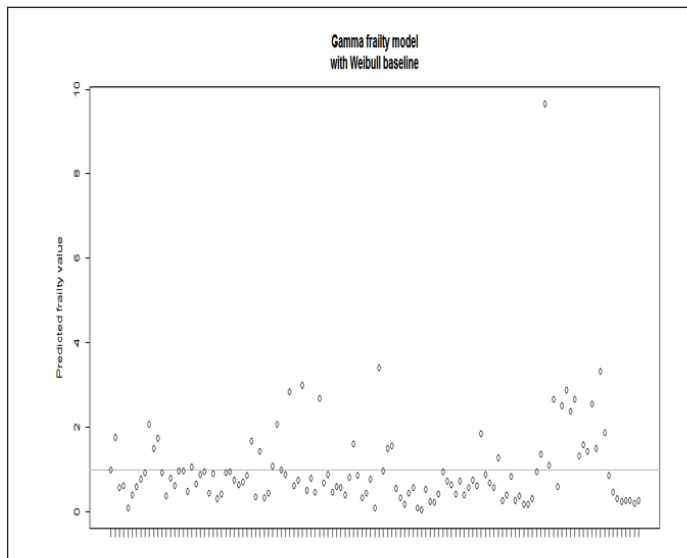
ŞEKİL 2: AIC ve BIC değerlerinin grafik üzerinde karşılaştırılması.

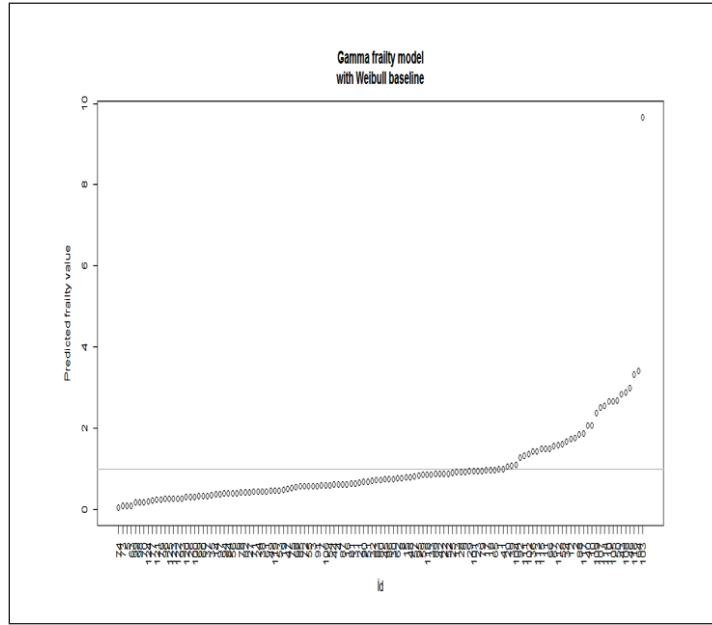
TABLO 3: Gamma zayıflık terimi içeren Weibull dağılımı ile analiz sonuçları.

Değişken	Kategori	β	HR	Standart Hata	z	p	%95 Güven Aralığı	
VKİ	≥ 21	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	< 21	0.64	1.89	0.35	1.82	0.069	- 0.04	1.34
Ek Hastalık	yok	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	var	- 0.01	0.99	0.29	-0.06	0.950	-0.60	0.56
FEV ₁	1	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	2	0.06	1.06	0.42	-0.15	0.870	-0.90	0.77
	3	1.15	3.15	0.42	2.73	0.006	0.32	1.98
	4	1.73	5.64	0.47	3.62	< 0.0001	0.79	2.67
mMRC	1	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	2	1.82	6.17	0.78	2.33	0.020	0.28	3.35
	3	2.46	11.70	0.77	3.19	0.001	0.95	3.98
	4	3.59	36.23	0.77	4.61	< 0.0001	2.06	5.11
θ		1.58				< 0.0001		

HR:Hazard Ratio

göre yaklaşık 36 kat ($\exp(3.59)$), ve mMRC düzeyi 3 olan KOAH hastaların mMRC düzeyi 1 olan hastalara göre yaklaşık 11 kat ($\exp(2.46)$), mMRC düzeyi 2 olan KOAH hastaların mMRC düzeyi 1 olan hastalara göre yaklaşık 6 kat ($\exp(1.82)$) daha riskli olduğu saptanmıştır. KOAH hastalarının başarısızlık sürelerini etkileyen mMRC ve FEV₁ faktörlerinin yanı sıra çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olabileceği söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin örneklemdeki ortalamada $\pm \sqrt{\theta}$ standart sapma gösteren herhangi bir KOAH hastasında ($\exp(\sqrt{\theta}) = \exp(\sqrt{1.58})$) 3.5 kat daha fazla ya da daha az risk taşıdığı söylenebilir. Kurulan Zayıflık modelinde zayıflık terimi (Z) her bir hasta için bulundu. Şekil 3 'de görüldüğü gibi zayıflık terimlerinin daha çok 0 ile 1 arasında yoğunlaştığı gözlemlendi. Bu durumda; KOAH hastalarının bağımsız değişkenlerce açıklanamayan sebeplerden ötürü azalan başarısızlık riskine ve daha uzun yaşama eğilimine sahip olduğu ifade edildi. Zayıflık modelinin anlamlı olup olmadığı θ (zayıflık dağılımının varyansının tahmin edicisi) parametresinin 0'a karşı testi olabilirlik oran testi ile yapıldı.

**ŞEKİL 3:** Gamma zayıflık terimi içeren Weibull dağılımının zayıflık terimlerinin tahmini.



ŞEKİL 4: Gamma zayıflık terimi içeren Weibull dağılımının zayıflık terimlerinin tahmininin doğrusal grafikte gösterimi.

TABLO 4: Zayıflık modeli ile analiz sonuçları.

Değişken	HR	Standart Hata	z	p	%95 Güven Aralığı	
mMRC	2.31	0.30	6.41	<0.0001	1.78	2.98
FEV	1.74	0.23	4.09	<0.0001	1.33	2.28

HR:Hazard Ratio

Testin sonucu anlamlı çıktığından ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak heterojenliğin olduğu sonucuna varıldı. Eğer testin sonucu anlamlı çıkmaydı heterojenliğin olmadığı sonucuna varılacak ve başka modelleme yöntemleri ile analize gidilecekti. Ayrıca zayıflık dağılımının varyansı kitlenin heterojenlik derecesini belirtmektedir. θ zayıflık dağılımının varyansının tahmin edicisidir. θ için yapılan olabilirlik oran testi "Chibar2(01)" şeklinde ifade edilen 0 ve 1 serbestlik dereceli Ki-Kare dağılımlarının 50:50 karışımı olan (0 ve 1 serbestlik dereceli Ki-Kare arasında) bir dağılım göstermektedir.

KOAH atakları için Zayıflık modelinde mMRC değişkeninin p değeri ($p < 0.0001$) ve FEV değişkeninin p değeri ($p < 0.0001$) önemli olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu güne kadar zayıflık modeli ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğu zayıflık modelinin kendi içinde dağılımlarına karar verme yani zayıflık teriminin dağılımının seçimi ile ilgilidir. Gamma ve ters-Gauss dağılımları çalışmalarda zayıflık terimi için en sık tercih edilen dağılımlardır. Çalışmamızda zayıflık dağılımı için Gamma dağılımı kullanılmıştır. Yine çalışmamızda; hem zayıflık teriminin dağılımına karar verme hem de zayıflık modelinin tekrarlanan başarısızlık içeren heterojen veride kullanımı modellenmiştir. KOAH hastalarından elde edilen tekrarlanan başarısızlıkların modellenmesi Gamma zayıflık terimi içeren Weibull modeli ile yapılmıştır. Öncelikle zayıflık modelinde hangi parametrik regresyon modelinin kullanılacağına karar vermek için KOAH hastalarının veri analizi için Weibull, Gompertz, üstel, log-lojistik, log-normal regresyon modelleri kullanılmıştır. Fakat Log-lojistik, Log-normal ve Gompertz dağılımla-

rına yakınsama sağlanamadığından dolayı Weibull ve üstel dağılımı arasında seçim yapılmıştır. Zayıflık terimi dağılımına karar verildikten sonra model kurulup, verinin heterojenliği ve modelin anlamlılığı kontrol edilerek zayıflık modelinin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu çalışmada yaşam analizinde tekrarlanan başarısızlıkların analizinde kullanılan yöntemler ve farklar anlatılmıştır. Bireyler tekrarlanan başarısızlıkları birden fazla kez yaşadığında elde edilen tekrarlanan başarısızlıklar arasındaki ilişki göz önüne alınmadan analiz edildiğinde probleme neden olduğundan bu konunun önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda öncelikle KOAH veri kümesi için parametrik regresyon modelleri içinde en uygun modelin Weibull regresyon modeli olduğu AIC ve BIC kriterleri ve grafik yardımıyla bulunmuştur. En uygun parametrik regresyon modeline karar verdikten sonra zayıflık terimi için en uygun dağılımın Gamma dağılımı olduğu yine AIC, BIC ve grafik yardımıyla karara bağlanmıştır. Zayıflık teriminin modele alınıp alınmamasına karar vermek için olabilirlik oran testi kullanılmış ve kıkare değeri 78.53 ve p-değeri ($p < 0.001$) olarak bulunmuştur. Bu değerler bize zayıflık teriminin model üzerinde anlamlı olduğuna ve modele alınması gerektiğine ifade etmektedir. Gamma zayıflık terimi içeren Weibull modeli ile yapılan analiz sonucunda KOAH hastalarının yaşam süresini etkileyen mMRC ve FEV₁ gibi faktörlerin yanı sıra çevresel ya da genetik gizli risk faktörlerin olabileceği sonucuna varılmıştır. Genetik ya da gözlenemeyen faktörler olabilen bu heterojenlik monoton artan ya da monoton azalan olabilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin örneklemedeki ortalamada $\pm \sqrt{\theta}$ standart sapma gösteren herhangi bir KOAH hastasında ($\exp(\sqrt{\theta}) = \exp(\sqrt{1,58})$) 3.5 kat daha fazla ya da daha az risk taşıdığı sonucuna varılmıştır. Böylece hastalar arasındaki heterojenliği açıklamak için ölçülemeyen rastgele etki modele dahil edilmiştir.

Tekrarlanan başarısızlıkların olduğu KOAH hastalarından elde ettiğimiz veriyi modellerken zayıflık modelinin kullanılması hem heterojenliği açıklamış hem de yorumlarımıza farklı bakış açısı getirmiştir. Zayıflık modelleri yaşam süreleri ile ilgili modelleme çalışmalarında, tekrarlayan başarısızlıkların modellenmesinde ve bireyler arasındaki heterojenliğin açıklanmasında kullanılabilir. Bu heterojenliğin açıklanması yaşam analizinin modellenmesi sonucunda elde edilen yorumları daha etkin kılmaktadır. O halde orantısız hazardlar olduğunda ya da tekrarlanan başarısızlık durumlarında veya bireyler arasındaki heterojenliği açıklamak için zayıflık modeli kullanılabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Şirin Çetin, S.kenan Köse; **Tasarım:** Şirin Çetin; **Denetleme/Danışmanlık:** S.kenan Köse; **Veri Toplama Ve/Veya İşleme:** Oya Kayacan; **Analiz Ve/Veya Yorum:** Oya Kayacan, Şirin Çetin; **Kaynak Taraması:** Şirin Çetin Makalenin; **Yazımı:** Şirin Çetin; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Çiftci

KAYNAKLAR

1. Hougaard P. Frailty models for survival data. Lifetime Data Analysis 1995;255-73.
2. Jahn-Eimermacher A. Comparison of the Andersen-Gill model with poisson and negative binomial regression on recurrent event data. Computational Statistics and Data Analysis 2008;52:4989-97.
3. Chang SH, Wang MC. Conditional regression analysis for recurrence time data. J Am Stat Assoc 1999;94(448):1221-30.
4. Gail MH, Santner TJ, Brown CC. An analysis of comparative carcinogenesis experiments based on multiple times to tumor. Biometrics 1980;36(2):255-66.
5. Huang Y, Louis TA. Nonparametric estimation of the joint distribution of survival time and mark variables. Biometrika 1998;85(4):785-98.

6. Huang Y. Two-sample multistate accelerated sojourn times model. *J Am Stat Assoc* 2000;95:619-27.
7. Lin DY, Sun W, Ying Z. Nonparametric estimation of the gap time distribution for serial events with censored data. *Biometrika* 1999;86(1):59-70.
8. Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika* 1981;68(2):373-9.
9. Therneau TM, Hamilton SA. rhDNase as an example of recurrent event analysis. *Stat Med* 1997;16(18):2029-47.
10. Wang MC, Chang SH. Nonparametric estimation of a recurrent survival function. *J Am Stat Assoc* 1999;94(445):146-53.
11. Visser M. Nonparametric estimation of the bivariate survival function with an application to vertically transmitted AIDS. *Biometrika* 1996;83(3):507-18.
12. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. 2nd ed. New York: Springer Science-Business Media, Inc; 2005. p.590.
13. Therneau TM, Grambsch PM. *Modelling Survival Data: Extending the Cox Model*. 1st ed. New York: Springer; 2000. p.39-76
14. Duchateau L, Janssen P. *The Frailty Model, Statistics for Biology and Health Series*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 2008. p.316.
15. Karasoy D, Tutkun NA. *Yaşam Çözümlemesi*. 1. Baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2016. p.140.