

Lösemi Hastalarında Yarışan Riskler ile Risk Faktörlerinin Tahmin Edilmesi

THE ESTIMATION OF RISK FACTORS IN LEUKEMIA WITH COMPETING RISKS

Dr. Canan DEMİRÜSTÜ,^a Dr. Kazım ÖZDAMAR^a

^aBiyostatistik AD, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ESKİŞEHİR

Özet

Amaç: Bir hastalıkta ölümün ortaya çıkması için birden fazla ölüm nedeni varsa, bu nedenlerden hangisi ya da hangilerinin diğerlerine göre öne çıktığına ilişkin risk olasılıklarının hesaplanmasında yarışan riskler yaklaşımından yararlanılır. Bu çalışmanın amacı, akut ve kronik lösemi hastalarında sepsis ve diğer nedenlerin risk faktörlerinin hesaplanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Yarışan risklere parametrik yaklaşımda Cox Regresyon Yöntemi, ölüm üzerinde etkili prognostik faktörlerin etkilerini bulmak amacıyla, parametrik olmayan yaklaşımda ise riskleri belirlemek amacıyla ölüm sayıları ve risk altındaki nüfus kullanıldı.

Bulgular: Parametrik yaklaşıma göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ortak değişken, cinsiyet ise faktör olarak bulundu. Akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölümlerde hiçbir değişken önemli bulunmadığı için modele alınmamıştır. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölümler kazanan risk olarak, kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölümler kazanan risk olarak bulunmuştur. Parametrik olmayan yaklaşıma göre kazanan risk diğer nedenlerden ölümlerdir.

Sonuç: Klinik çalışmalarda ölüm için birden fazla neden olduğu durumlarda yaşam tablosu yöntemlerinden yarışan riskler analizi en uygun analizdir.

Anahtar Kelimeler: Yaşam analizi, istatistiksel modeller, oransal riskler modeli, lösemi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:20-28

Abstract

Objective: If more than one reason to cause death is present in a given disease state, a competing risks approach is used to calculate risk probabilities as to which cause or causes may predominate. The objective of this study was to calculate risk factors of sepsis and other causes of morbidity and mortality in acute and chronic leukemia patients.

Material and Methods: The Cox regression method was used to determine the effect of prognostic factors on death in competing risks with a parametric approach. In the nonparametric approach, the number of deaths and the specific population under risk were used to determine risks.

Results: In the solutions attained upon utilization of the parametric approach, the age of death and the age at treatment were taken as covariates and sex was taken as factor. In acute and chronic leukemia patients, no important covariate was seen in the patients who died from sepsis, which was why none were included in the model. In acute leukemia patients, sepsis was found to be a determining risk factor. In chronic leukemia patients, deaths caused by other reasons was determined a risk factor. Deaths caused by other reasons in acute and chronic leukemia patients were assessed as determining risk factors by using the nonparametric approach.

Conclusion: Thus, in view of clinical studies, if more than one reason for death exists, it is appropriate to use a competing risk analysis to determine probable susceptibility.

Key Words: Survival analysis, statistical models, proportional hazards models, leukemia

Hastalık verileri incelendiğinde her hastalığın farklı semptomları olduğu ve bu semptomların kişilerde farklı şiddet ve biçimlerde ortaya çıktığı gözlenir. Hastaların bir bölümü iyileşirken bir bölümü de ölebilir. Bir

hastalığa yakalanan kişinin hangi olasılıkla iyileşeceği, hangi olasılıkla öleceği ya da hangi olasılıkla ne zaman öleceği istatistiksel yöntemler kullanılarak tahmin edilebilir.¹⁻³

Herhangi bir hastalığa yakalanan bireyin aldığı tedavi türünün ve izlem (Follow up) zamanına bağlı olarak durumunda değişmelere neden olan faktörlerin yaşam süresi üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla yaşam analizi yöntemlerinden yararlanılır.⁴

Belirli bir hastalığa veya ölüm nedenine ilişkin bir bireyin tedavi veya tedavi sonrası yaşam süresi

Geliş Tarihi/Received: 23.04.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Canan DEMİRÜSTÜ
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik AD, ESKİŞEHİR
canand@ogu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

izlendiğinde, tedavisi için geçen süre veya ölümüne kadar geçen süre, saat, gün, ay ya da yıl olarak belirlenir. Bu verilere göre yaşam ve ölüm fonksiyonlarının olasılık ve yığılımlı olasılık dağılımları belirlenir. Bu dağılımlar aracılığıyla izleme sürelerine bağlı olarak bir bireyin tıbbi tedavi ya da girişime maruz kaldıktan sonraki yaşamının belirli bir zamanında taşıdığı ölüm riski belirlenmeye çalışılır. Hastalık ya da ölümler üzerinde etkide bulunan değişkenlerin etki düzeyleri ortaya konulabilir. Ayrıca etkenin, varlığının ve düzeyinin yaşam süresine etkisi araştırılabilir.⁵⁻⁷

Klinik denemelerde, tedavinin etkisini ve uzun süreler ele alındığında risk faktörlerinin etkisini, zamanın etkisini ve hastalığın ilerleyişinin etkisini belirlemek amaçlanmaktadır. İzlem çalışmalarında hastaların bir kısmı incelenen hastalık türünden ölürken bir kısmı da farklı bir nedenden ölebilir. Bu durumda ölüm nedenleri arasında bir yarış söz konusudur. Hangi ölüm nedeninin ölümün ortaya çıkmasında diğer faktörlere göre daha etkili olduğu ya da öne çıktığı, ortak değişkenlerden hangisinin yaşam süresini kısalttığı ya da uygulanan tedavi türleri arasında hangisinin tedavinin başarısına daha çok katkıda bulunduğu (etkili olduğu) yarışan riskler analizi ile bulunabilir. Ayrıca bir hastalıkta ölümün ortaya çıkması için birden fazla ölüm nedeni varsa, bu nedenlerden hangisi ya da hangilerinin diğerlerine göre öne çıktığına ilişkin risk olasılıklarının hesaplanmasında yarışan riskler (competing risks) yaklaşımından yararlanır. Ölümlere birden fazla faktör etki eder ve bu faktörlerden bir tanesi öne çıkarak ölüme neden olur ise buna yarışan riskler adı verilir.⁶

Yarışan riskler analizi, ölüm nedeni olarak birden fazla nedenin bulunması durumunda tek bir ölüm sebebi seçilip, diğer nedenlerin göz önüne alınmamasıyla seçilmiş nedene özel ölüm risklerinin tahminini içerir. İncelenen hastalıkta prognostik değişkenlerin bulunduğu durumlarda prognostik değişkenlerin modele katıldığı ve katılmadığı durumlarda parametre tahminleri ve farkları bulmak amacıyla yarışan riskler analizi uygulanmaktadır. Ölüme birden fazla nedenin yol açtığı durumlarda sadece özel bir nedene ilişkin ölüm

hızlarının hesaplanmasında da yarışan risklerden yararlanır. Hastalığa yakalanan bir kişinin ölümüne neden olacak farklı ölüm nedenlerinin riskleri ayrı ayrı ortaya konabilir.⁶⁻¹⁰ Klinik denemelerde tedavinin etkisini belirlemek ve uzun süreler ele alındığında risk faktörlerinin, zamanın ve hastalığın prognoza etkisi araştırılır.

Yarışan riskler analizi uygulanırken parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlardan yararlanır. Bu yaklaşımların seçiminde veri tipi önem taşımaktadır. Parametrik yaklaşım ile ölüm nedenleri yanında, yaşam süresi üzerine etkide bulunan ortak değişkenler modelde analize katılır. Parametrik olmayan yaklaşımlarda ise ortak değişken tahminlerde yer almaz, ölüm nedenleri ve ölüm süreleri dikkate alınarak risk fonksiyonu tahminleri yapılır.^{6,10-12}

Gereç ve Yöntemler

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

Toplam 65 hastanın 42'si akut lösemi ve 23'ü kronik lösemi hastası olarak ayrılmıştır. Çalışmada, akut lösemi ve kronik lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenler (sepsis dışı olan ölüm nedenleri) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Akut lösemi hastalarının 19'u kadın, 23'ü erkektir. Kronik lösemi hastalarının 13'ü kadın, 10'u erkektir. Ayrıca çalışmaya alınan akut lösemi hastalarından 5 hasta tamamlanmamış veri, kronik lösemi hastalarından 2 hasta tamamlanmamış veri olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışma etik kurul tarafından onaylanmıştır. Çözümlerde, NCSS 2001 paket programı kullanılmıştır.

Yarışan Riskler Yöntemine Parametrik Yaklaşım

T rasgele değişkeni homojen toplumda, incelenen bir olayda ölüm zamanını gösterebilir, $F(t)$ ise

bir ölüm olayının t zamanına eşit veya küçük olma olasılığını versin, bu durumda ilişki;

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

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

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

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

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

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

olarak tanımlanabilir.^{13,14}

Risk fonksiyonu (hazard function)

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

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

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

anlık ölüm olasılığı olarak tanımlanır.¹⁵ Yığılımlı anlık ölüm olasılığı;

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

olarak tanımlanabilir.

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

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

şeklinde hesaplanmaktadır ve burada $l = 1, 2, \dots, C$ ölüm nedenlerini göstermektedir.¹⁰

Yığılımlı nedene özel anlık ölüm olasılığı,

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

olarak tanımlanmakta ve bu fonksiyon aracılığı ile kaba yaşam fonksiyonu;

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

biçiminde tanımlanır.

Ölüm nedenlerinin bağımsız olup olmadığına bakılmaksızın yaşam fonksiyonu;

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

olarak da yazılır.

Yarışan Riskler Yöntemine Parametrik Olmayan Yaklaşım

Parametrik olmayan yaklaşım kullanıldığında kesikli nedene özel risk modeli;

$$\begin{aligned} h_l(t) &= h_{li} & t = t_i \text{ için} \\ &= 0 & \text{d.d.} \end{aligned}$$

biçimde yazılır. h_{li} , t_{i-1} 'in dışında herhangi bir tip için ölüm nedeninden bağımsız olarak verilen bir birimin $t_{(i)}$ zamanında l tipi için ölüm olasılığını verir.^{16,17}

d_{li} , t_i 'de l tipi için bireysel ölümlerin sayısını

göstersin, $d_i = \sum_{l=1}^c d_{li}$ olarak yazılır. Burada n_i ,

t_i 'de risk altındaki birey sayısını gösterir. En büyük benzerlik fonksiyonu,

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

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

$$\hat{h}_{li} = \frac{d_{li}}{n_i}$$

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

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

olarak hesaplanır.

l tipi için kaba yığılımlı insidans,

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

olarak tahmin edilir.⁶

Bulgular

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

Akut lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi (hafta) istatistikleri

Tablo 1’de verilmiştir. Akut ve kronik lösemi hastalarında cinsiyete göre ölüm yaşları arasında önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi yaşı ve yaşam süresi incelendiğinde ise cinsiyetler açısından önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır.

Akut lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi istatistikleri Tablo 2’de verilmiştir. Akut ve kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler ile diğer nedenlerden ölenler arasında ölüm yaşı incelendiğinde önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca tedavi yaşı ve yaşam süresi arasında da önemli düzeyde bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 1. Akut lösemi hastalarının cinsiyete göre ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi.

Grup	Ortak değişkenler	Cins.	Birim sayısı	Ortalama ± Standart hata	Önemlilik	
Akut Lösemi	Ölüm yaşı (yaş/yıl)	K	17	39.18 ± 3.66	t= 0.03, sd= 35, p> 0.05	
		E	20	39.35 ± 4.16		
	Tedavi yaşı (yaş/yıl)	K	19	37.32 ± 3.77		t= 0.10, sd= 40, p> 0.05
		E	23	37.87 ± 3.89		
	Yaşam süresi (hafta)	K	19	106.05 ± 44.95		z= -0.329, p> 0.05
		E	23	148.74 ± 48.15		
Kronik Lösemi	Ölüm yaşı (yaş/yıl)	K	13	51.62 ± 5.16	t= 0.16, sd= 19, p> 0.05	
		E	8	50.38 ± 4.97		
	Tedavi yaşı (yaş/yıl)	K	13	49.69 ± 5.07		t= 0.25, sd= 21, p> 0.05
		E	10	47.90 ± 4.85		
	Yaşam süresi (hafta)	K	13	109.85 ± 37.11		z= -0.714, p> 0.05
		E	10	129.30 ± 37.06		

Tablo 2. Akut lösemi hastalarında ölüm nedeni olarak sepsis ve diğer nedenlerden ölenlerin ölüm yaşı, tedavi yaşı ve yaşam süresi.

Grup	Ortak değişkenler	Ölüm nedeni	Birim sayısı	Ortalama ± Standart hata	Önemlilik	
Akut Lösemi	Ölüm yaşı (yaş/yıl)	Sepsis	12	36.50 ± 4.23	t= 0.69, sd= 35, p> 0.05	
		Diğer N.	25	40.60 ± 3.59		
	Tedavi yaşı (yaş/yıl)	Sepsis	12	34.42 ± 4.58		t= 0.78, sd= 35, p> 0.05
		Diğer N.	25	39.28 ± 3.74		
	Yaşam süresi (hafta)	Sepsis	12	104.00 ± 63.78		z= -1.206, p> 0.05
		Diğer N.	25	73.00 ± 31.21		
Kronik Lösemi	Ölüm yaşı (yaş/yıl)	Sepsis	7	50.15 ± 6.82	t= 0.19, sd= 19, p> 0.05	
		Diğer N.	14	51.64 ± 4.44		
	Tedavi yaşı (yaş/yıl)	Sepsis	7	48.00 ± 6.84		t= 0.26, sd= 19, p> 0.05
		Diğer N.	14	50.00 ± 4.30		
	Yaşam süresi (hafta)	Sepsis	7	126.86 ± 47.24		z= -0.784, p> 0.05
		Diğer N.	14	88.50 ± 28.36		

Tablo 3. Akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine ve ortak değişkenlerine göre skor istatistiksel değerleri.

Ortak değişkenler	Akut Lösemi				Kronik Lösemi			
	Sepsisten ölenler		Diğer nedenlerden ölenler		Sepsisten ölenler		Diğer nedenlerden ölenler	
	Q _R	p	Q _R	p	Q _R	p	Q _R	p
Ölüm yaşı	0.810	> 0.05	5.237	< 0.05	0.446	> 0.05	0.148	> 0.05
Tedavi yaşı	2.456	> 0.05	9.960	< 0.01	0.133	> 0.05	0.000	> 0.05
Cinsiyet	0.168	> 0.05	0.180	> 0.05	0.001	> 0.05	0.496	> 0.05

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

Akut ve kronik lösemi hastalarının ölüm nedenlerine ve ortak değişkenlerine göre skor istatistiksel değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlere Cox regresyon modeli uygulandığında bulunan skor istatistiklerine göre hiç bir ortak değişken önemli çıkmamış ve modele alınmamıştır. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlere Cox regresyon modeli uygulandığında bulunan skor istatistiklerine göre tedavi yaşı ve ölüm yaşı önemli çıkarak modele alınmıştır. Wald istatistiklerine bakıldığında ileriye yönelik seçimde, 2. adımda ölüm yaşı için R= 10.677 (p< 0.001) ve tedavi yaşı için R= 10.875 (p< 0.001) bulunmuştur.

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

$$h(t) = [h_0(t)]e^{(-2.555 (\text{Ölüm Yaşı}) + 2.570 (\text{Tedavi Yaşı})}$$

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

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

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

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

Tablo 4'te akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan risk altındaki nüfus, ölüm sayısı, tüm nedenler içindeki ölüm sayıları, yığılımlı insidans, yığılımlı insidansın alt ve üst limitleri, standart hatası, yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıklarının alt ve üst limitleri, standart hatası ve yaşam olasılıkları verilmiştir.

Tablo 5'te akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan risk altındaki

Tablo 4. Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin yığılımlı insidans ve yığılımlı yaşam olasılıkları.

Yaşam Süresi	Risk Altındaki Nüfus	Ölüm Sayısı	Tüm Ölümler	Yığılımlı İnsidans	Yığ. İns. Alt Limiti	Yığ. İns. Üst Limiti	Yığ. İns. Stan. Hatası	1-Product Limit	Yığ. Yaşam Olasılıkları	Yığ. Yaş. Ol. Üst Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Alt Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Stan. Hatası	Product Limit
3.0	36	2	3	0.0476	0.0123	0.1841	0.0329	0.2143	0.9524	0.9877	0.8159	0.0329	0.7857
4.0	33	1	1	0.0714	0.0240	0.2125	0.0397	0.2381	0.9286	0.9760	0.7875	0.0397	0.7619
11.0	27	1	1	0.0952	0.0375	0.2419	0.0453	0.3810	0.9048	0.9625	0.7581	0.0453	0.6190
20.0	26	1	1	0.1190	0.0523	0.2710	0.0500	0.4048	0.8810	0.9477	0.7290	0.0500	0.5952
40.0	20	1	2	0.1429	0.0681	0.2997	0.0540	0.5714	0.8571	0.9319	0.7003	0.0540	0.4286
56.0	16	2	2	0.1905	0.1021	0.3553	0.0606	0.6667	0.8095	0.8979	0.6447	0.0606	0.3333
67.0	14	1	2	0.2143	0.1201	0.3824	0.0633	0.7143	0.7857	0.8799	0.6176	0.0633	0.2857
82.0	12	1	1	0.2381	0.1386	0.4090	0.0657	0.7381	0.7619	0.8614	0.5910	0.0657	0.2619
109.0	11	1	1	0.2619	0.1576	0.4351	0.0678	0.7619	0.7381	0.8424	0.5649	0.0678	0.2381
797.0	1	1	1	0.3423	0.2073	0.5650	0.0875	1.0000	0.6577	0.7927	0.4350	0.0875	0.0000

nüfus, ölüm sayısı, tüm nedenler içindeki ölüm sayıları, yığılımlı insidans, yığılımlı insidansın alt ve üst limitleri, standart hatası, yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıklarının alt ve üst limitleri, standart hatası ve yaşam olasılıkları verilmiştir.

Tablo 6'da kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan risk altındaki nüfus, ölüm sayısı, tüm nedenler içindeki ölüm sayıları, yığılımlı insidans, yığılımlı insidansın alt ve üst limitleri, standart hatası, yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıklarının alt ve üst limitleri, standart hatası ve yaşam olasılıkları verilmiştir.

Tablo 7'de kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan risk altındaki nüfus, ölüm sayısı, tüm nedenler içindeki ölüm sayıları, yığılımlı insidans, yığılımlı insidansın alt ve üst limitleri, standart hatası, yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olasılıkları, yığılımlı yaşam olası-

lıklarının alt ve üst limitleri, standart hatası ve yaşam olasılıkları verilmiştir.

Şekil 1'de akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan yığılımlı insidans ve yığılımlı insidansın alt ve üst limitleri, Şekil 2'de akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan yığılımlı insidanslar ve yığılımlı insidansların alt ve üst limitleri, Şekil 3'te kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan yığılımlı insidanslar ve yığılımlı insidansların alt ve üst limitleri ve Şekil 4'te kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan yığılımlı insidanslar ve yığılımlı insidansların alt ve üst limitleri verilmiştir.

Tartışma

Yarışan riskler analizinde prognostik değişkenlerin bulunduğu durumlarda parametre tahminleri ve bu faktörlerin elemine edilmesiyle yaşam sürelerindeki değişiklikler bulunur. Yığılımlı

Tablo 5. Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin yığılımlı insidans ve yığılımlı yaşam olasılıkları.

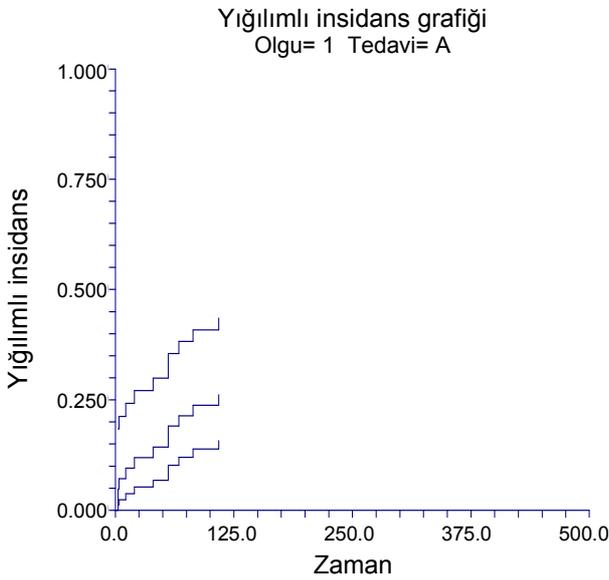
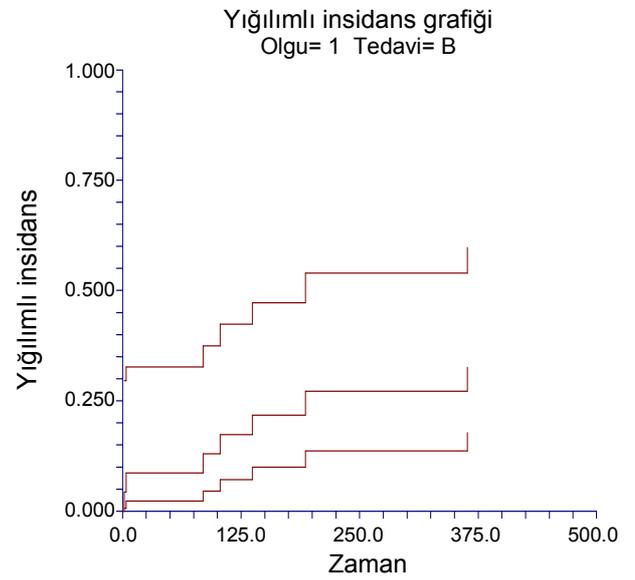
Yaşam Süresi	Risk Altındaki Nüfus	Ölüm Sayısı	Tüm Ölümler	Yığılımlı İnsidans	Yığ. İns. Alt Limiti	Yığ. İns. Üst Limiti.	Yığ. İns. Stan. Hatası	1-Product Limit	Yığ. Yaşam Olasılıkları	Yığ. Yaş. Ol. Üst Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Alt Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Stan. Hatası	Product Limit
1.0	42	4	4	0.0952	0.0375	0.2419	0.0453	0.0952	0.9048	0.9625	0.7581	0.0453	0.9048
2.0	38	2	2	0.1429	0.0681	0.2997	0.0540	0.1429	0.8571	0.9319	0.7003	0.0540	0.8571
3.0	36	1	3	0.1667	0.0848	0.3277	0.0575	0.2143	0.8333	0.9152	0.6723	0.0575	0.7857
5.0	32	2	2	0.2143	0.1201	0.3824	0.0633	0.2857	0.7857	0.8799	0.6176	0.0633	0.7143
6.0	30	1	1	0.2381	0.1386	0.4090	0.0657	0.3095	0.7619	0.8614	0.5910	0.0657	0.6905
10.0	29	2	2	0.2857	0.1771	0.4609	0.0697	0.3571	0.7143	0.8229	0.5391	0.0697	0.6429
24.0	25	1	1	0.3095	0.1970	0.4863	0.0713	0.4286	0.6905	0.8030	0.5137	0.0713	0.5714
27.0	24	2	2	0.3571	0.2380	0.5359	0.0739	0.4762	0.6429	0.7620	0.4641	0.0739	0.5238
29.0	22	1	1	0.3810	0.2591	0.5601	0.0749	0.5000	0.6190	0.7409	0.4399	0.0749	0.5000
32.0	21	1	1	0.4048	0.2805	0.5841	0.0757	0.5238	0.5952	0.7195	0.4159	0.0757	0.4762
40.0	20	1	2	0.4286	0.3022	0.6077	0.0764	0.5714	0.5714	0.6978	0.3923	0.0764	0.4286
51.0	18	1	1	0.4524	0.3243	0.6310	0.0768	0.5952	0.5476	0.6757	0.3690	0.0768	0.4048
54.0	17	1	1	0.4762	0.3468	0.6539	0.0771	0.6190	0.5238	0.6532	0.3461	0.0771	0.3810
67.0	14	1	2	0.5000	0.3695	0.6766	0.0772	0.7143	0.5000	0.6305	0.3234	0.0772	0.2857
171.0	10	1	1	0.5238	0.3926	0.6989	0.0771	0.7857	0.4762	0.6074	0.3011	0.0771	0.2143
237.0	8	1	1	0.5506	0.4183	0.7248	0.0772	0.8125	0.4494	0.5817	0.2752	0.0772	0.1875
289.0	7	1	1	0.5774	0.4446	0.7499	0.0770	0.8393	0.4226	0.5554	0.2501	0.0770	0.1607
730.0	2	1	1	0.6577	0.5067	0.8538	0.0875	0.9196	0.3423	0.4933	0.1462	0.0875	0.0804

Tablo 6. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenlerin yığılımlı insidans ve yığılımlı yaşam olasılıkları.

Yaşam Süresi	Risk Altındaki Nüfus	Ölüm Sayısı	Tüm Ölümler	Yığılımlı İnsidans	Yığ. İns. Alt Limiti	Yığ. İns. Üst Limiti.	Yığ. İns. Stan. Hatası	1-Product Limit	Yığ. Yaşam Olasılıkları	Yığ. Yaş. Ol. Üst Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Alt Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Stan. Hatası	Product Limit
2.0	21	1	1	0.0435	0.0064	0.2956	0.0425	0.1304	0.9565	0.9936	0.7044	0.0425	0.8696
4.0	20	1	1	0.0870	0.0231	0.3269	0.0588	0.1739	0.9130	0.9769	0.6731	0.0588	0.8261
85.0	12	1	2	0.1304	0.0454	0.3747	0.0702	0.5652	0.8696	0.9546	0.6253	0.0702	0.4348
103.0	10	1	1	0.1739	0.0714	0.4238	0.0790	0.6087	0.8261	0.9286	0.5762	0.0790	0.3913
137.0	9	1	1	0.2174	0.1001	0.4721	0.0860	0.6522	0.7826	0.8999	0.5279	0.0860	0.3478
193.0	4	1	1	0.2717	0.1368	0.5396	0.0951	0.8370	0.7283	0.8632	0.4604	0.0951	0.1630
364.0	3	1	1	0.3261	0.1780	0.5974	0.1007	0.8913	0.6739	0.8220	0.4026	0.1007	0.1087

Tablo 7. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenlerin yığılımlı insidans ve yığılımlı yaşam olasılıkları.

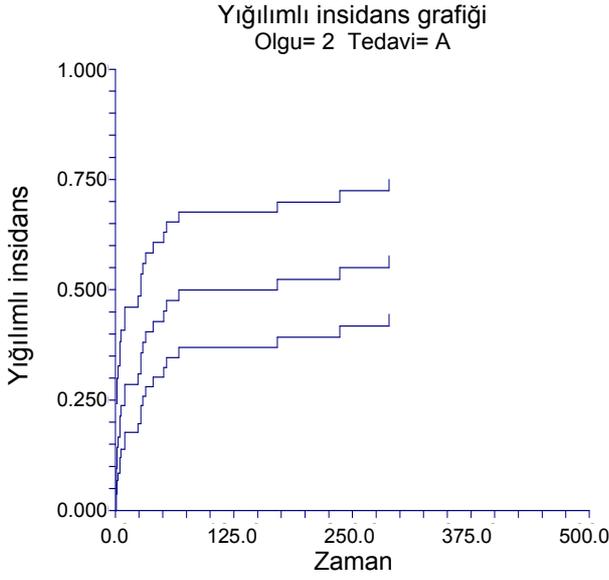
Yaşam Süresi	Risk Altındaki Nüfus	Ölüm Sayısı	Tüm Ölümler	Yığılımlı İnsidans	Yığ. İns. Alt Limiti	Yığ. İns. Üst Limiti	Yığ. İns. Stan. Hatası	1-Product Limit	Yığ. Yaşam Olasılıkları	Yığ. Yaş. Ol. Üst Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Alt Limiti	Yığ. Yaş. Ol. Stan.Hatası	Product Limit
1.0	23	2	2	0.0870	0.0231	0.3269	0.0588	0.0870	0.9130	0.9769	0.6731	0.0588	0.9130
12.0	19	1	1	0.1304	0.0454	0.3747	0.0702	0.2174	0.8696	0.9546	0.6253	0.0702	0.7826
19.0	18	1	1	0.1739	0.0714	0.4238	0.0790	0.2609	0.8261	0.9286	0.5762	0.0790	0.7391
29.0	17	1	1	0.2174	0.1001	0.4721	0.0860	0.3043	0.7826	0.8999	0.5279	0.0860	0.6957
31.0	16	1	1	0.2609	0.1311	0.5190	0.0916	0.3478	0.7391	0.8689	0.4810	0.0916	0.6522
52.0	15	2	2	0.3478	0.1988	0.6087	0.0993	0.4348	0.6522	0.8012	0.3913	0.0993	0.5652
54.0	13	1	1	0.3913	0.2350	0.6514	0.1018	0.4783	0.6087	0.7650	0.3486	0.1018	0.5217
85.0	12	1	2	0.4348	0.2728	0.6929	0.1034	0.5652	0.5652	0.7272	0.3071	0.1034	0.4348
166.0	8	1	1	0.4783	0.3121	0.7329	0.1042	0.6957	0.5217	0.6879	0.2671	0.1042	0.3043
175.0	7	1	1	0.5217	0.3528	0.7716	0.1042	0.7391	0.4783	0.6472	0.2284	0.1042	0.2609
176.0	6	1	1	0.5652	0.3950	0.8089	0.1034	0.7826	0.4348	0.6050	0.1911	0.1034	0.2174
386.0	2	1	1	0.6196	0.4467	0.8593	0.1034	0.9457	0.3804	0.5533	0.1407	0.1034	0.0543
406.0	1	0	0	0.6196	0.4467	0.8593	0.1034	0.9457					

**Şekil 1.** Akut lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan yığılımlı insidans ve yığılımlı insidansın alt ve üst limitleri.**Şekil 2.** Akut lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan yığılımlı insidanslar ve yığılımlı insidansların alt ve üst limitleri.

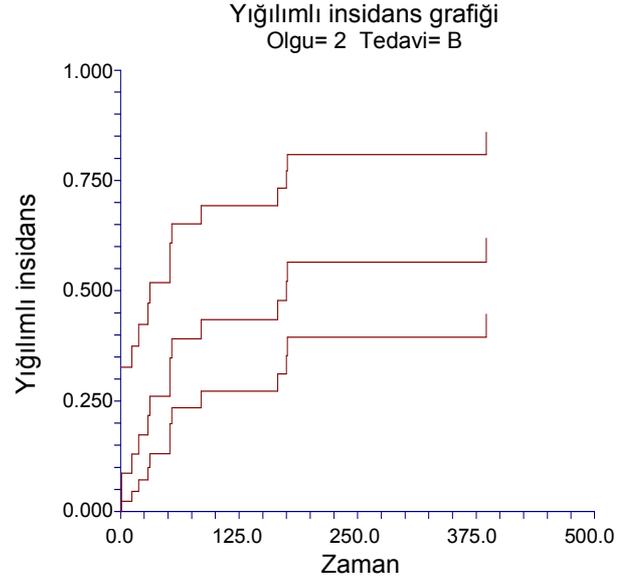
insidansların yarışan riskler analizinde kullanılmaya başlanmasıyla özellikle kanser olgularında kanserin tekrarlanmasından korunmak amacıyla parametrik yaklaşımlarda prognostik faktörlerin rolünü değerlendirmek amacıyla yığılımlı insidanslar büyük önem taşımaktadır.¹⁶

Gaynor ve ark. “Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)” hastaları ile ilgili çalışmalarında tamamen iyileşip iyileşmemelerine göre ALL’li hastaları 2 gruba ayırarak; yaş, cinsiyet, hastalık semptomları ve biyokimyasal değerlerine göre risk faktörlerini incelemişler ve yaşın önemli

bir faktör olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷ Çalışmamızda akut lösemili hastaların diğer nedenlerden ölümlerde uygulanan Cox regresyon modelinde ölüm yaşı ($p < 0.05$) ve tedavi yaşı ($p < 0.01$) önemli bulunmuştur. Cinsiyet değişkeni önemli çıkmadığı için ($p > 0.05$) modele alınmamıştır. Çocuklarda ve yetişkinlerde erken yaşlarda tedaviye başlanıldığında iyileşme görülmektedir. Gaynor ve ark.nın çalışmalarında da ALL hastalarında benzer sonuçlar olduğu görülmüş ve yaş ≤ 25 ise tamamıyla iyileşme oranı %88.3 olarak bulunmuştur.



Şekil 3. Kronik lösemi hastalarında sepsisten ölenler için hesaplanan yığılımlı insidanslar ve yığılımlı insidansların alt ve üst limitleri.



Şekil 4. Kronik lösemi hastalarında diğer nedenlerden ölenler için hesaplanan yığılımlı insidanslar ve yığılımlı insidansların alt ve üst limitleri.

Akut lösemi hastalarının bulguları kronik lösemi hastalarıyla karşılaştırıldığında, akut lösemili hastaların yığılımlı insidans ve yığılımlı yaşam olasılıkları daha yüksek olarak bulunmuştur. Sepsisten ölümlerde 80. haftalarda akut lösemili hastaların yığılımlı insidansı 0.20 olarak, kronik lösemili hastaların ise 0.13 olarak bulunmuştur. Diğer nedenlerden ölümlerde 54. haftada akut lösemili hastaların yığılımlı insidansı 0.48 olarak, kronik lösemili hastaların ise 0.39 olarak bulunmuştur.

Akut lösemi hastalarında sepsis ölümcül bir nedendir. Akut lösemi tanısıyla hastaneye başvuran bir hasta için 100. haftadan sonra sepsisten ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle her an ölüme hazırlıklı olunmalı ve hastaları sepsisten korumak için tüm hijyen şartlarının yerine getirilmesi ve süratli olarak tedavi edilmeleri gerekmektedir. Akut lösemi hastaları tanı konulduktan sonra hızlı bir şekilde yoğun bakım ünitelerine alınmaları sağlıkları için gerekli bir koşuldur. Kronik lösemi hastalarında ise diğer nedenlerden ölümlerin kazanan risk olması nedeniyle tedavileri süren hastalarda klinisyenlerin tüm hastalık risklerine karşı aşırı duyarlı olup titiz bir bakım uygulamaları gerekmektedir. Akut ve kronik lösemili hastaların karşı-

laştırılmalarını yapan benzer bir çalışmaya ulaşamamıştır. Bu nedenden dolayı karşılaştırılmalar yapılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Gülesen Ö. Epidemiyoloji. 1. Baskı. Bursa: Bursa Üniv. Yayın No=3-013-0043; 1981. p.30-8.
2. Sümbüloğlu K. Sağlık Alanına Özel İstatistiksel Yöntemler. Yenilenmiş 5. Baskı. Ankara: Somgür Yayıncılık; 2000. p.45-59.
3. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adults patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: Strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcomes. Blood 2001;97(6):1572-7.
4. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. 5. Baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi; 2003. p.473-502.
5. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The Statistical Analysis of Failure Time Data. 1st ed. New York: Wiley; 1980. p.163-87.
6. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV Jr, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. Biometrics 1978;34:541-54.
7. Chiang CL. Competing risks and conditional probabilities. Biometrics 1970;26:767-76.
8. Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data. Stat Med 1993;12:737-51.
9. David HA, Moeschberger ML. The Theory of Competing Risks. 1st ed. London: Charles Griffin and Company Ltd; 1978. p.1-6.

10. Cox DR, Oakes D. Analysis of Survival Data. 1st ed. London: Chapman and Hall; 1984. p.142-53.
11. Lunn M, Mcneil D. Applying Cox regression to competing risks. Biometrics 1995;51(2):524-32.
12. Chiang CL. The Life Tablo and Its Applications. 1st ed. Florida: Robert Krieger Publishing Company; 1984. p.221-41.
13. Fleming TR, Lin DY. Survival analysis in clinical trials: Past developments and future directions. Biometrics 2000;56(4):971-83.
14. Gaynor J, Feuer E, Tan C, et al. On the use of cause-specific failure and conditional failure probabilities: Examples from clinical oncology data. JASA 1993;88(422):400-9.
15. Marubini E, Valsecchi MG. Analysing Survival Data From Clinical Trails and Observational Studies. 1st ed. Chichester: John Wiley and Sons; 1995. p.331-61.
16. Cronin KA, Feuer EJ. Cumulative cause-specific mortality for cancer patients in the presence of other causes: A crude analogue of relative survival. Stat Med 2000;19:1729-40.
17. Gaynor J, Chapman D, Little C, et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: The Memorial Hospital Experience Since 1969. Journal of Clinical Oncology 1988;6(6):1014-30.