



SAĞKALIM (YAŞAM) ÇÖZÜMLEMESİ



SAĞKALIM (YAŞAM) ÇÖZÜMLEMESİ

Sağkalım çözümlemesi, araştırmacı tarafından tanımlanan herhangi bir olgunun ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin incelenmesinde kullanılan çözümleme yöntemleri topluluğudur.



TANIMLAR

SÜRE

Yıl, ay, hafta, gün olabildiği gibi
Olgunun ortaya çıktığı andaki yaş da
olabilir.

Bu süre *sağkalım süresi* ya da
başarısızlık süresi olarak da
adlandırılır. Bunlara örnek olarak



SÜRE İÇİN BAŞLANGIÇ NOKTASI

- *Tanı tarihi,*
- *Tedaviye başlama tarihi,*
- *Cerrahi müdahale tarihi,.....*

olabilir. Başlangıç noktasının her denek için aynı tarihte olması gerekmez. Farklı tarihte de olabilir. Önemli olan izlemeye başlanıldığı an olup bunun her denek için aynı olmasıdır.



OLGU (EVENT)

Ölüm, hastalık, tekrarlama, iyileşme gibi araştıracının ilgilendiği herhangi bir olay olabilir.



SANSÜRLÜ GÖZLEMLER (CENSORED CASES)

Sağkalım çözümlemesinde sağkalım süresi tam bilinmeyen vakalar sansürlü (**censored**) olarak adlandırılır. Genelde üç farklı nedenden oluşan sansürlü gözlemler vardır. Bunlar,



SANSÜRLÜ GÖZLEM TÜRLERİ

- 1- Çalışmanın bitiş noktasına kadar olgu gözlenmemesi (**administrative censoring**)
- 2- Çalışma bitmeden denekle ilgili bilgi alınamaması (**lost to follow- up**)
- 3- Başka bir olgu (başka nedenden ölüm, ilaç reaksiyonu gibi) nedeni ile çekilme (**withdrawing**)

GÖZLEM



- Birinci kişinin başlangıçtan itibaren 12 hafta izlendiğini, 12. hafta sonunda olgu gözlemlendiğini ve sağkalım süresinin 12 hafta olduğunu
- İkinci kişinin başlangıçtan bitişe kadar izlendiğini, olgu gözlenmediğini ve sağkalım süresinin en az 21 hafta olmak üzere sansürlü olduğunu



KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Varsayımlar)

Bu Yöntem,

- **Deneklerin Çalışmaya katılma tarihlerinin kesinlikle bilinmesini**
- **Olgunun ortaya çıktığı zamanın kesinlikle bilinmesini**
- **Kayıpların(sansürün) ortaya çıktığı zamanın kesinlikle bilinmesini**
- **Olgunun ve kayıp(lar)ın aynı anda ortaya çıkmamasını Gerektirir.**



KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Varsayımlar)

Kaplan-Meier yöntemini diğer parametrik yöntemden ayıran önemli özelliği, sağkalam olasılıklarının hesaplanmasında sansürlü denekleri işleme katmamasıdır.



KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Örnek)

Tablo 1. 24 Ay Süre İle İzlenen 40 Lösemili Hastanın Remisyondan Çıkma(Olgu) ve Kayıp Zamanları

Olgu		Kayıp	
Zamanları(ay)	Sayısı	Zamanları(ay)	Sayısı
2	1	4	1
3	1	6	1
5	1	15	2
7	1	19	1
11	1		
13	2		
14	2		
16	3		
18	3		
22	4		



KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Sağkalım Tablosu Oluşturulması)

40 Lösemili Hastaya İlişkin Sağkalım Tablosunun Oluşturulması

Aralık No	Aralık	Aralık Başındaki Kişi Sayısı(n)	Olgu Sayısı(d)	Kayıp Sayısı(k)	Aralık Sonunda Yaşayan Sayısı(y)
1	2-3	40	1		39
2	3-5	39	1	1	37
3	5-7	37	1	1	35
4	7-11	35	1		34
5	11-13	34	1		33
6	13-14	33	2		31
7	14-16	31	2	2	27
8	16-18	27	3		24
9	18-22	24	3	1	20
10	22-	20	4		16

1. Aralıkların belirlenmesi (**Aralık başlangıcı olguların ortaya çıktığı zamana göre düzenlenir**)
2. Her aralıkta, aralık başındaki kişi sayısının belirlenmesi
3. Her aralıkta **olgu** sayısının belirlenmesi
4. Her aralıkta **kayıpların** sayısının belirlenmesi
5. Her aralıkta aralık sonundaki kalan kişi sayısının belirlenmesi (**$k=n-d-k$**)

KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Aralık Sonundaki Sağkalım Olasılıklarının Hesaplanması)

$$P_j = \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

Aralık No	Aralık	Aralık Başındaki Kişi Sayısı(n)	Olgu Sayısı(d)	Kayıp Sayısı(k)	Aralık Sonunda Yaşayan Sayısı(y)	Aralık Sonunda Sağkalım Olasılığı(P)	Yığılımlı Sağkalım Olasılığı(Pt)
1	2-3	40	1		39	0,975	0,975
2	3-5	39	1	1	37	0,974	0,951
3	5-7	37	1	1	35	0,972	0,926
4	7-11	35	1		34	0,971	0,900
5	11-13	34	1		33	0,971	0,874
6	13-14	33	2		31	0,939	0,848
7	14-16	31	2	2	27	0,931	0,797
8	16-18	27	3		24	0,889	0,742
9	18-22	24	3	1	20	0,870	0,660
10	22-	20	4		16	0,800	0,574

KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Yığılımlı Sağkalım Olasılıklarının Hesaplanması)

$$Pt_1 = P_1$$

$$Pt_j = Pt_{(j-1)} * P_j$$

Aralık No	Aralık	Aralık Başındaki Kişi Sayısı(n)	Olgu Sayısı(d)	Kayıp Sayısı(k)	Aralık Sonunda Yaşayan Sayısı(y)	Aralık Sonunda Sağkalım Olasılığı(P)	Yığılımlı Sağkalım Olasılığı(Pt)
1	2-3	40	1		39	0,975	0,975
2	3-5	39	1	1	37	0,974	0,950
3	5-7	37	1	1	35	0,973	0,924
4	7-11	35	1		34	0,971	0,898
5	11-13	34	1		33	0,971	0,872
6	13-14	33	2		31	0,939	0,819
7	14-16	31	2	2	27	0,935	0,766
8	16-18	27	3		24	0,889	0,681
9	18-22	24	3	1	20	0,875	0,596
10	22-	20	4		16	0,800	0,477

KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Yığılımlı Sağkalım Olsılıklarına İlişkin Varyansların Hesaplanması)

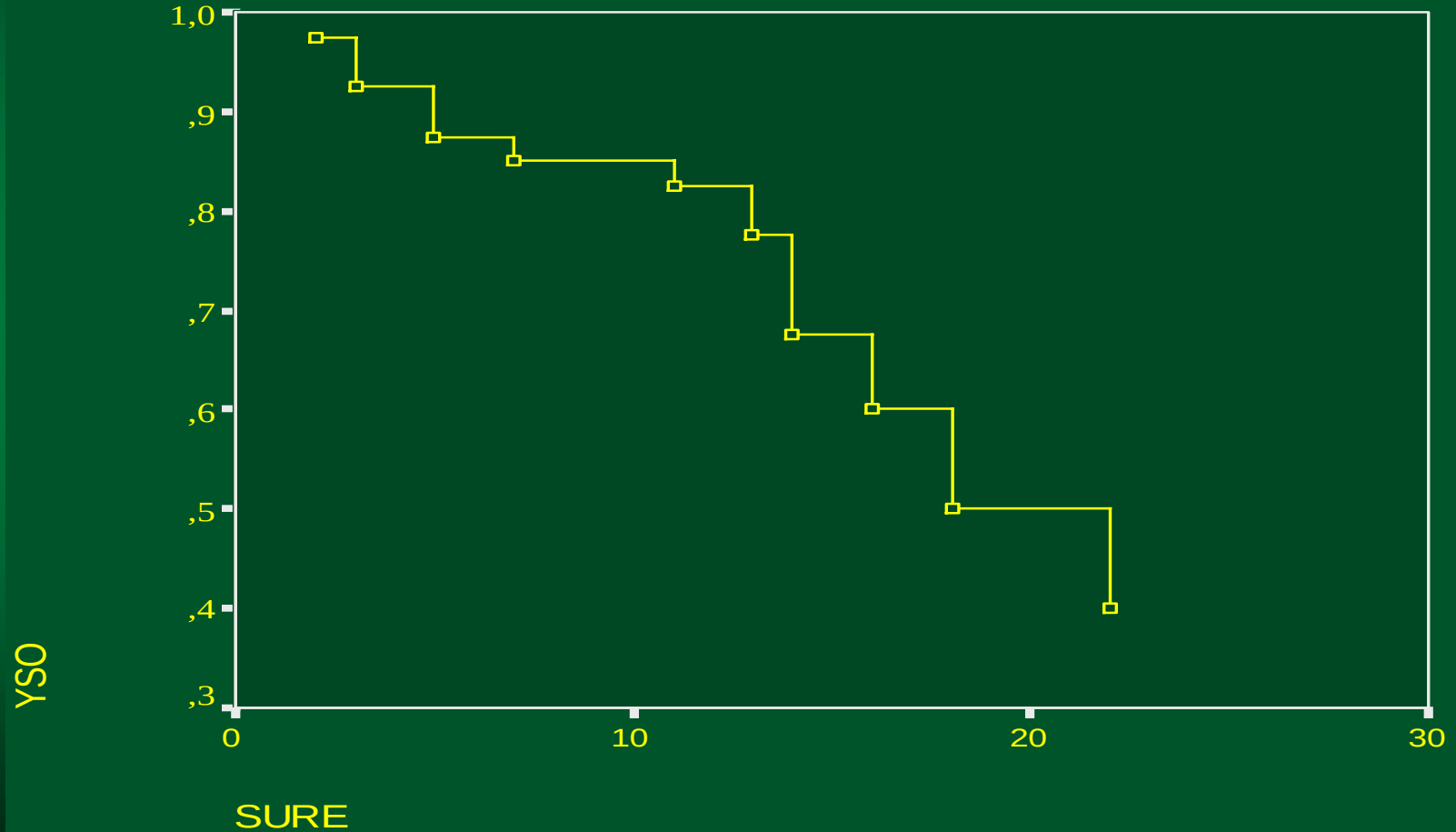
$$Varyans(Pt_i) = Pt_i^2 \sum_{j=1}^i \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$$

Aralık	Aralık Başındaki Kişi Sayısı(n)	Olgu Sayısı(d)	Yığılımlı Sağkalım Olasılığı(Pt)	$\frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$	$\sum_{j=1}^i \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$	Varyans Pt
2-3	40	1	0,975	0,00064	0,00064	0,00061
3-5	39	1	0,950	0,00067	0,00132	0,00119
5-7	37	1	0,924	0,00075	0,00207	0,00176
7-11	35	1	0,898	0,00084	0,00291	0,00234
11-13	34	1	0,872	0,00089	0,00380	0,00289
13-14	33	2	0,819	0,00196	0,00575	0,00386
14-16	31	2	0,766	0,00222	0,00798	0,00468
16-18	27	3	0,681	0,00463	0,01261	0,00585
18-22	24	3	0,596	0,00595	0,01856	0,00659
22+	20	4	0,477	0,01250	0,03106	0,00707



KAPLAN-MEIER YÖNTEMİ

(Sağkalım Eğrisi)





“ACTUARIAL” YÖNTEM

(Özellikler ve varsayımlar)

Bu yöntemde,

- ❖ Araştırmacı sağkalım aralıklarını amacına göre düzenleyebilir.
- ❖ Her aralıkta olgu ve kayıpların tekdüze dağıldığı varsayılır.
- ❖ Sağkalım olasılıklarının hesaplanmasında kayıpların yarısında aralığın ortasına kadar olgu gözlenmediği varsayımı kullanılır.



“ACTUARIAL” YÖNTEM

(Örnek)

Kaplan-Meier Yöntemindeki 40 lösemili hasta örneğinde 4'er aylık sağkalım olasılıklarını “ACTUARIAL” yöntem ile bulmak istersek sağkalım tablosu aşağıdaki gibi elde edilir.

Aralık No	Aralık	Aralık Başındaki Kişi	Olgu Sayısı(d)	Kayıp Sayısı(k)	Aralık Sonunda Yaşayan
		Sayısı(n)			Sayısı(y)
1	0-3	40	2		38
2	4-7	38	2	2	35
3	8-11	34	1		33
4	12-15	33	4	2	28
5	16-19	27	6	1	20,5
6	20-23	20	4		16

“ACTUARIAL” YÖNTEM

(Sağkalım Olasılıklarının Bulunması)

$$P_j = \frac{n_j - d_j - 0,5k_j}{n_j - 0,5k_j}$$

Aralık No	Aralık	Aralık Başındaki	Olgu	Kayıp	Aralık	Aralık
		Kişi Sayısı(n)			Sonunda Yaşayan Sayısı(y)	Sonunda Sağkalım Olasılığı(P)
1	0-3	40	2		38	0,9500
2	4-7	38	2	2	35	0,9459
3	8-11	34	1		33	0,9706
4	12-15	33	4	2	28	0,8750
5	16-19	27	6	1	20,5	0,7736
6	20-23	20	4		16	0,8000

“ACTUARIAL” YÖNTEM

(Yığılımlı Sağkalım Olasılıklarının Bulunması)

$$Pt_j = Pt_{j-1} * P_j$$

		Aralık Başındaki			Aralık Sonunda		Yığılımlı Sağkalım Olasılıkları
		Kişi	Olgu	Kayıp	Yaşayan	Aralık Sonunda Sağkalım	
Aralık No	Aralık	Sayısı(n)	Sayısı(d)	Sayısı(k)	Sayısı(y)	Olasılığı(P)	Pt
1	0-3	40	2		38	0,9500	0,9500
2	4-7	38	2	2	35	0,9459	0,8986
3	8-11	34	1		33	0,9706	0,8722
4	12-15	33	4	2	28	0,8750	0,7632
5	16-19	27	6	1	20,5	0,7736	0,5904
6	20-23	20	4		16	0,8000	0,4723

“ACTUARIAL” YÖNTEM

(Yığılımlı Sağkalım Olasılıklarının Varyanslarının Bulunması)

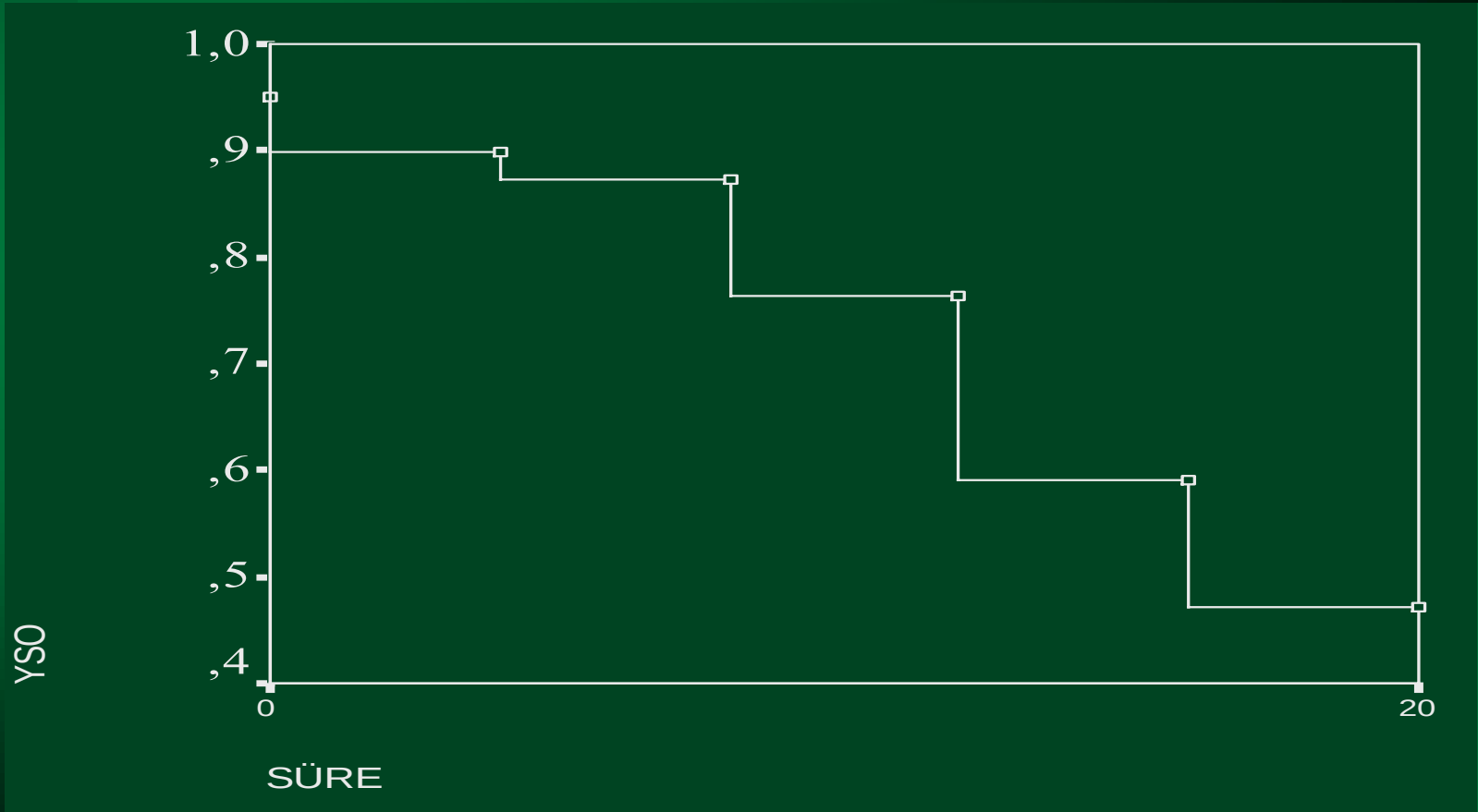
$$\text{Varyans}(P_{t_i}) = P_{t_i}^2 \sum_{j=1}^i \frac{d_j}{(n_j - 0,5k_j)(n_j - 0,5k_j - d_j)}$$

		Aralık Başındaki			Aralık Sonunda		Aralık Sonunda		Yığılımlı
		Kişi	Olgu	Kayıp	Yaşayan	Sağkalım	Sağkalım	Olasılıkları	Varyans
Aralık No	Aralık	Sayısı(n)	Sayısı(d)	Sayısı(k)	Sayısı(y)	Olasılığı(P)	Pt	Pt	
1	0-3	40	2		38	0,9500	0,9500	0,0012	
2	4-7	38	2	2	35	0,9459	0,8986	0,0023	
3	8-11	34	1		33	0,9706	0,8722	0,0028	
4	12-15	33	4	2	28	0,8750	0,7632	0,0047	
5	16-19	27	6	1	20,5	0,7736	0,5904	0,0066	
6	20-23	20	4		16	0,8000	0,4723	0,007	



“ACTUARIAL” YÖNTEM

(Sağkalım Eğrisi)





SAĞKALIM EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (Toplam Eğri Karşılaştırmaları)

Karşılaştırma Yöntemleri

- Mantel- Haenzel (log Rank)
- Gehan
- Tarone ve Ware
- Prentice



SAĞKALIM EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (Mantel- Haenzel Yöntemi)

Her aralık için gruplara ilişkin olgu gözlenen ve gözlenmeyen dağılımı tablosu

	Olgu Gözlenen	Olgu Gözlenmeyen	Aralıktaki Kişi Sayısı
Grup 1	a_j	b_j	a_j+b_j
Grup 2	c_j	d_j	c_j+d_j
Toplam	a_j+c_j	b_j+d_j	n_j

Birinci grupta olgu gözlenenlerin beklenen değeri,

$$E(a_j) = (a_j + c_j)(c_j + d_j)/n_j$$

Birinci grupta olgu gözlenenlerin varyansı,

$$\text{var}(a_j) = \frac{(a_j + b_j)(a_j + c_j)(b_j + d_j)(c_j + d_j)}{n_j^2(n_j - 1)}$$

olmak üzere toplam eğri karşılaştırmasında kullanılacak **MH** istatistiği, Eşitliği ile hesaplanır.

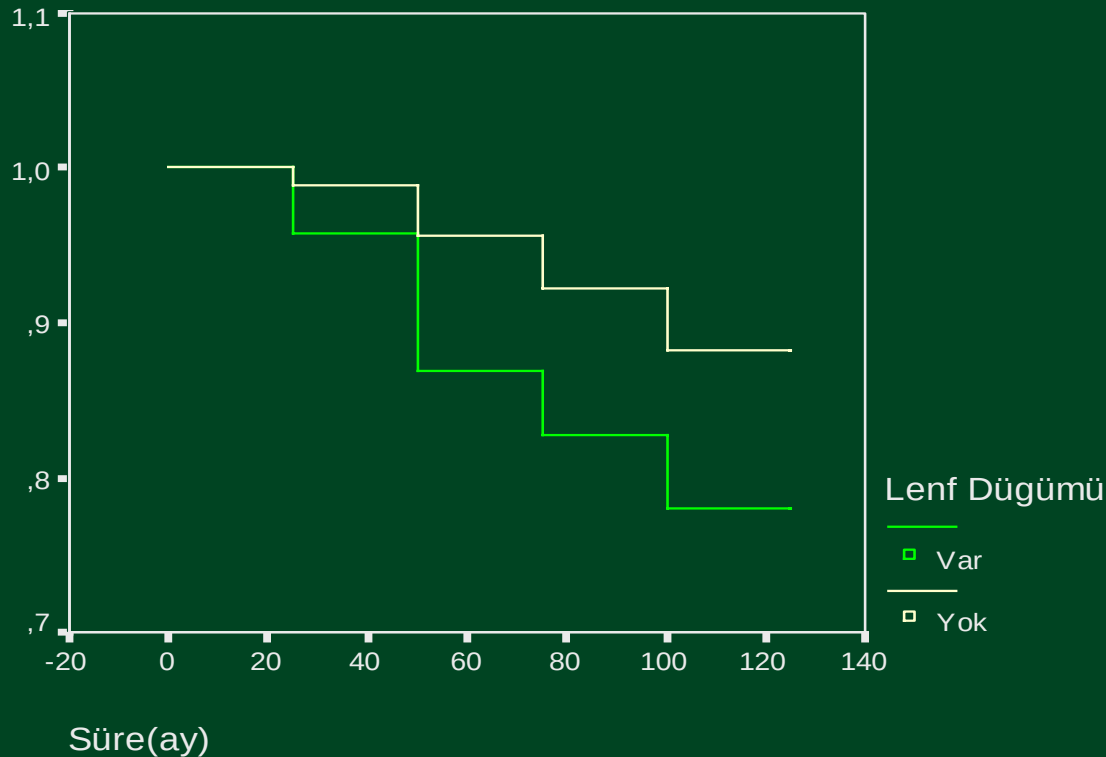
$$MH = \frac{\sum_{j=1}^k (a_j - E(a_j))^2}{\sum_{j=1}^k \text{Var}(a_j)}$$

SAĞKALIM EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(1207 Göğüs Kanserli Hasta için Sağkalım Eğrileri)

Örnek : 929 lenf düğümü olmayan ve 278 lenf düğümü olan toplam
1207 göğüs kanserli hastaya ilişkin sağkalım eğrileri

Sagkalim Egrileri





SAĞKALIM EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

1207 Göğüs Kanserli Hasta İçin MH Hesaplama Tablosu

				Risk		
				Altındaki		
	Lenf			Kişi		
Aralık	Düğümü	Ölenler	Yaşayanlar	Sayısı	$E(a_j)$	$Var(a_j)$
0	Var	10	224,5	234,5	4,268	3,252
	Yok	9	800,5	809,5		
	Toplam	19	1025	1044		
25	Var	14	138,5	152,5	6,986	5,218
	Yok	18	528	546		
	Toplam	32	666,5	698,5		
50	Var	4	78,5	82,5	3,134	2,347
	Yok	10	276	286		
	Toplam	14	354,5	368,5		
75	Var	2	32,5	34,5	1,626	1,198
	Yok	5	109	114		
	Toplam	7	141,5	148,5		
100	Var	0	8,5	8,5	0,000	0,000
	Yok	0	34	34		
	Toplam	0	42,5	42,5		
125	Var	0	5	5	0,000	0,000
	Yok	0	7	7		
	Toplam	0	12	12		

$$\sum a_j = 30$$

$$\sum E(a_j) = 16,015$$

$$\sum Var(a_j) = 12,015$$

$$MH = \frac{(30 - 16,015)^2}{12,015} = 16,278$$