



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



HEMODİYALİZ HASTALARINDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Çiğdem İŞLEK

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

İzmir
2021

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SAĞKALIMI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çiğdem İŞLEK

Danışman

Prof. Dr. Soner DUMAN

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
Biyoistatistik Yüksek Lisans Programı

İzmir
2021

TEZ ONAY SAYFASI

Kurum Adı :Ege Üniversitesi

Anabilim Dalı :Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Program : Biyoistatistik Yüksek Lisans Programı

Tez Konusu :Hemodiyaliz Hastalarında Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi

Danışman : Prof. Dr. Soner DUMAN

Tezi Hazırlayan : Çiğdem İŞLEK

Değerlendirme Kurulu Üyeleri

Adı Soyadı

Başkan(Danışman) : Prof. Dr. Soner DUMAN

Üye / İmza : Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN

Üye / İmza : Doç. Dr. Ferhan ELMALI

Tezin Kabul Edildiği Tarih : 17 Şubat 2021

Önsöz

Yüksek Lisans eğitim sürecim boyunca yardımları, paylaştığı bilgileri, yönlendirmesi, sabrı ve uyumu için danışman hocam Prof. Dr. Soner DUMAN'a çok teşekkür ederim.

Aktardığı bilgiler, yardımları ve değerlendirmeleri için Prof. Dr. Mehmet Nurullah ORMAN'a çok teşekkür ederim. Yardımları için Araş. Gör. Semiha ÖZGÜL'e, Uzm. Su ÖZGÜR'e ve Ege Üniversitesi Biyoistatistik Bölümündeki herkese teşekkür ederim.

Okumuş olmaktan gurur duyduğum okulum Ege Üniversitesi İstatistik Bölümü hocalarıma verdikleri güzel eğitim için teşekkürü borç bilirim.

Verilerimin tamamlanmasına olan katkılarından ötürü Uzm. Dr. Yüksel TİMUR'a, Dr. İlhan AKGÜNGÖR'e, hemodiyaliz merkezlerindeki hemşirelere ve çalışanlara teşekkür ederim.

Bölümümüzün kurucu hocası Prof. Dr. Fikret İKİZ'e teşekkür ederim.

En önemlisi, sevgilerini hep hissettiğim emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anne ve babama, destekleriyle yanımda olan ablama ve kardeşime; kısacası canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak doğru bildiğim yolda yürüdüğüm yüksek lisans dönemimde, karşılaştığım bütün zorluklara karşı kendime de göstermiş olduğum sabırdan ötürü teşekkür ederim.

İzmir, 2020

Çiğdem İŞLEK

Özet

Hemodiyaliz Hastalarında Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi

İŞLEK, Çiğdem

Yüksek Lisans Tezi, Biyoistatistik ve Tıbbi
Bilişim Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Soner DUMAN

2021

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri belirleyerek gerçek bir veri kümesi üzerinde bu amaçla kullanılan yöntemleri karşılaştırmaktır. **Yöntem:** Retrospektif olarak tasarlanmış bu çalışmada Ege bölgesindeki 4 özel hemodiyaliz merkezindeki hastaların hasta dosyalarından verileri incelenmiştir. Hemogloblin değişkenliği ve mortalite arasındaki ilişkiyi incelemek için iki farklı yöntem olan geleneksel Cox regresyonu ve zamana bağlı Cox regresyon analizleri yapılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Analizler SPSS-25 ve RStudio 1.3.1093 programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 336 hasta vardı. Bu hastalara ait yaş ortalaması (69.57 ± 0.74) (79) idi. 336 hastadan 190'ında mortalite gerçekleşti, % 43.5'i ise sansürlü idi. Hastaların medyan sağkalım süresi 60.83 ± 3.17 ay [%95 G.A. 54.62-67.04] idi. Cinsiyet, yaş ve diyabete ek olarak laboratuvar değişkenleri için düzeltme yapıldığında; geleneksel Cox regresyon yöntemine göre sadece yüksek-yüksek (Y-Y) hemoglobin grubu anlamlı bulundu (HR: 1.66; $p=0.02$). Zamana bağlı Cox regresyon yöntemi uygulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. Fosfor sadece geleneksel Cox regresyonunda anlamlı bulunurken (HR: 1.10, $p=0.01$), kreatinin ve kalsiyum ise sadece zamana bağlı Cox regresyon yönteminde anlamlı bulundu (HR: 0.93, $p=0.003$; HR:0.24, $p=0.000$). Geleneksel ve zamana bağlı Cox regresyon yöntemlerinin ikisinde de cinsiyet (HR_g:0.61, HR_z:0.72), yaş (HR_g:1.03, HR_z:1.03), diyabet (HR_g:0.54, HR_z:0.59), CRP (HR_g:1.10, HR_z:1.12), ferritin (HR_g:1.001, HR_z:1.0005) anlamlı bulundu ($p<0.05$). **Sonuç:** Cox regresyonu ve zamana bağlı cox regresyonu arasında aynı tahminlenen değişkenler için HR ve standart hataları bakımından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, orantısız hazard varsayımı sağlanmadığında zamana bağlı Cox regresyon yöntemini kullanmak daha doğru sonuç verecektir.

Anahtar Kelimeler: Sağkalım Analizi; Cox Regresyon; Zamana Bağlı Cox Regresyon; Orantılı Olmayan Hazardlar; Anemi; Hemogloblin Değişkenliği

Abstract

Retrospective Evaluation of Factors Affecting Survival in Hemodialysis Patients

İŞLEK, Çiğdem

MSc Thesis, Department of Biostatistics and Medical Informatics

Supervisor: Prof. Dr. Soner DUMAN

2021

Introduction and Aim: The aim of this study is to determine the factors affecting survival in patients receiving hemodialysis treatment and compare the methods used for his purpose on a real data set. **Method:** In this retrospectively designed study, the data of patients from 4 private hemodialysis centers in the Aegean region were analyzed. To examine the relationship between hemoglobin variability and mortality, two different methods, the traditional Cox regression and time-dependent Cox regression analysis, were performed and the results were compared. The analyzes were carried out using SPSS-25 and RStudio 1.3.1093 programs. **Results:** There were 336 patients included in the study. The average age of these patients was (69.57 ± 0.74) (79). 190 of 336 patients had mortality, 43.5% were censored. Median survival of patients was 60.83 ± 3.17 months [95% G.A.54.62-67.04]. When corrections are made for laboratory variables in addition to gender, age and diabetes; According to the traditional Cox regression method, only the High-high (H-H) hemoglobin group was found to be significant (HR: 1.66; $p = 0.02$). A statistically significant result could not be found when the time dependent Cox regression method was applied. While phosphorus was found significant only in the traditional Cox regression (HR: 1.10, $p = 0.01$), creatinine and calcium were found significant only in the time-dependent Cox regression method (HR: 0.93, $p = 0.003$; HR: 0.24, $p = 0.000$). In both traditional and time-dependent Cox regression methods, gender (HR_{trad.}: 0.61, HR_{td.} 0.72), age (HR_{trad.}: 1.03, HR_{td.} 1.03), diabetes (HR_{trad.}: 0.54, HR_{td.} 0.59), CRP (HR_{trad.}: 1.10, HR_{td.}: 1.12), ferritin (HR_{trad.}: 1.001, HR_{td.} 1.0005) were significant ($p < 0.05$). **Conclusions:** No significant difference was observed between the Cox regression and time dependent Cox regression in terms of HR and standard errors for the same predicted variables. However, when the proportional hazard assumptions are not met, using the time dependent Cox regression method will give more accurate results. **Keywords:** Survival Analysis; Cox Regression; Time Dependent Cox Regression; Nonproportional Hazards; Anemia; Hemoglobin Variability

İçindekiler

Özet	I
Abstract.....	II
Tablolar Listesi	V
Şekiller Listesi	V
Kısaltmalar Listesi.....	VI
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	4
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı ve Evreleri.....	4
2.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği için Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etyolojisi	6
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri	6
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi için Hemodiyaliz.....	7
2.2.1. Hemodiyalizin Tanımı.....	7
2.2.3. Hemodiyaliz için Epidemiyoloji.....	7
2.2.4. Hemodiyaliz Yeterliliği	7
2.3. Anemi.....	8
2.3.1. Aneminin Tanımı	8
2.3.2. Aneminin Etyolojisi.....	8
2.3.3. Anemi Epidemiyolojisi.....	8
2.3.4. Aneminin Komplikasyonları	8
2.3.5. Anemi Tedavisi.....	9
2.4. Hemoglobin Değişkenliği.....	9
3. Gereç ve Yöntem.....	10
3.1. Sağkalım Analizi.....	10
3.1.1. Sağkalım Verilerinin Yapısı	10
3.1.1.1 Sansürlü Gözlem.....	11
3.2. Terminoloji ve Notasyonlar.....	13
3.2.1. Olasılık Fonksiyonları ve Sağkalım Fonksiyonları	13
3.2.2. Hazard Fonksiyonu ve Birikimli Hazard Fonksiyonu	13
3.3. Sağkalım Analizi Yöntemleri	14
3.3.1. Yaşam Tablosu	14
3.3.2. Kaplan-Meier Çarpım Limit Tahminleri.....	15

3.4. Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılması.....	15
3.4.1. Log-rank Test Yöntemi.....	15
3.5. Cox Oransal Hazard Regresyon Modeli.....	16
3.5.1. Cox Regresyonunun Varsayımları	16
3.5.2 Cox Regresyonunun Formülü ve Özellikleri.....	17
3.6. Orantısal Hazard Varsayımı ve Değerlendirilmesi	17
3.6.1.Orantısal Hazard Varsayımını Test Etmede Kullanılacak Yöntemler	18
3.6.1.1 Grafikselsel Yöntemler	18
3.6.1.2 Uyum İyiliği Testleri ile Orantısal Hazard Varsayımının Kontrolü	19
3.7. Orantısal Hazard Varsayımının Sağlanmaması Halinde Uygulanacak Yöntemler	20
3.8. Zaman Sabit ve Zaman Bağımlı Değişkenler	20
3.9. Zamana Bağlı Değişkenler için Genişletilmiş Cox Modeli.....	21
3.10. Tez Çalışmasına Ait Bilgiler.....	22
3.10.1. Konu	22
3.10.2 Verilerin Toplanması	22
3.10.3. İstatistiksel Analiz	22
3.10.3.1. R Paketleri	24
4. Bulgular.....	24
5. Tartışma	35
6. Sonuç ve Öneriler.....	37
7. Kaynaklar	39
Ekler.....	50
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	50
Ek-2. R Kodları	52

Tablolar Listesi

Tablo 2. 1. 2002'deki Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı'na Göre Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri.....	4
Tablo 2. 2. 2012'deki KDIGO kılavuzundaki albuminüri seviyelerine göre KBY evreleri	5
Tablo 2. 3. 2012'deki KDIGO kılavuzundaki GFH seviyelerine göre KBY evreleri .	5
Tablo 4. 1. Hemoglobin Seviyelerine Göre Tanımlayıcı İstatistikler	24
Tablo 4. 2. Düzeltilmemiş Geleneksel Cox Regresyonu ve Zamana Bağlı Cox Regresyonu.....	26
Tablo 4. 3. Geleneksel Cox Regresyon ve Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi	27
Tablo 4. 4. Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox ve Zamana Bağlı Cox Regresyonu	28
Tablo 4. 5. Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox ve Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi.....	29
Tablo 4. 6. Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox ve Zamana Bağlı Cox Regresyon Sonucu	31
Tablo 4. 7. Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox Regresyonu ve Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi	32
Tablo 4. 8. Hemoglobin Ortalaması ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	35

Şekiller Listesi

Şekil 3.1.1.1. Sağdan Sansür.....	11
Şekil 3.1.1.2. Soldan Sansür	12
Şekil 3.1.1.3. Aralıklı Sansür	12
Şekil 4. 1. Kaplan Meier Sağkalım Eğrisi	25
Şekil 4. 2 Hb Grupları Arasındaki Sağkalım Eğrisi	26
Şekil 4. 3. Düzeltilmemiş Geleneksel Cox Regresyonu için Schoenfeld Testi	27
Şekil 4. 4 . Düzeltilmemiş Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi	28
Şekil 4. 5 Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox için Schoenfeld Testi	30
Şekil 4. 6 Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi	30
Şekil 4. 7 Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox Regresyonu için Schoenfeld Testi.....	33
Şekil 4. 8 Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi	34

Kısaltmalar Listesi

CREDIT: Türkiye Böbrek Hastalığı Prevelans Araştırması- Chronic Renal Disease in Turkey

CRP: C-Reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPO: Eritropoezin

ERA-EDTA: Avrupa Böbrek Birliği Diyaliz ve Transplantasyon Derneğinin (Annual Report of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association)

ESA: Eritropoezi Uyaran İlaç (Eritropoetin Stimulating Agent)

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hb: Hemoglobin

HD: Hemodiyaliz

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KDIGO: (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

KV: Kardiyovasküler

NKF: Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation)

NKF-KDOQI: Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Önceliği
(National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative)

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TND: Türk Nefroloji Derneği

TSAT: Transferin Saturasyonu

d: Başarısızlık veya sansür

f(t): Olasılık yoğunluk fonksiyonu

F(t): Birikimli insidans fonksiyonu

h(t): Hazard (risk) fonksiyonu

H(t): Birikimli hazard (risk) fonksiyonu

HR: Hazard oranı (Hazard Ratio)

PL: Kısmi Olabilirlik (Partial Likelihood)

PH: Orantısal Hazardlar (Proportional Hazards)

S(t): Sağkalım fonksiyonu

SD: Standart Sapma

T: Sağkalım zamanı

t: Sağkalım zamanı için herhangi belli bir değer

1. Giriş

Anemi son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan ve hemodiyaliz (HD) tedavisi alan hastalarda yaygın görülen bir komplikasyondur (Akpola & Utaş, t.y.; Shaikh & Aeddula, 2020). Anemi sonucunda kardiyovasküler (KV) hastalıklar, hastanın yaşam kalitesinde azalma hatta mortalite gelişebilmektedir (“Anemia in Chronic Kidney Disease | NIDDK”, t.y.; Ertürk, t.y.).

Aneminin tedavi sürecinde Hb değerlerinde dalgalanmalar meydana gelmektedir. Hb değişkenliğinin fazla olmasının mortaliteyi etkilediğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (Bal vd., 2018; Gilbertson, Hu, Peng, Maroni, & Wetmore, 2017; Kwon vd., 2015). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan anemili hastalarda Hb değişkenliği için önerilen değer aralıklarının 11-12 g/dl olması beklenmektedir (“KDOQI”, 2007).

SDBY olan hastalarda Hb değişkenliği ve mortalite arasındaki ilişki için kullanılan yöntemlerden birisi cox regresyon yöntemidir. Cox regresyon yönteminin kullanılabilmesi için orantısal hazard varsayımının sağlanması gerekmektedir. Orantısal hazard varsayımının sağlanmaması halinde zamana bağlı cox regresyon yöntemini uygulamak gerekmektedir (Kleinbaum & Klein, 2012).

Sağkalım verilerinin analizinde geleneksel cox regresyon yöntemini kullanan birçok çalışma bulunmaktadır (Duman, 2010; Ortaç, 2019; Özer, 2017). Hb değişkenliğinin mortalite üzerindeki etkisini incelemede geleneksel cox regresyon yöntemini kullanan bir çalışma ise Uysal (2015) tarafından gerçekleştirilmiştir. Uysal tezinde HbA_{1c} değişkenliğinin yanısıra Hb değişkenliğinin de sağkalım üzerindeki etkisi incelemiştir. Çalışması 2006 ve 2014 yılları arasında izlenen diyabetik HD hastalarını kapsamaktadır. Hb değişkenliği ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ancak, Hb ortalamaları ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (Uysal, 2015).

Ancak zamana bağlı cox regresyon yöntemlerini kullanan çalışmaların sayısı son yıllarda önem kazanmıştır (Çekçeki, 2007; Icks vd., 2011).

Zhang ve arkadaşları (2009) Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Veri Sistemi’ndeki (US Renal Data System-USRDS) popülasyonundaki 18454 yaşlı diyaliz hastasında, sağkalım üzerinde eritropoetin dozunun etkisini zamana bağlı hematokrit seviyelerine göre düzelterek tahmin etmek ve optimum eritropoetin dozunu belirlemek

istemişlerdir. Hemotokrit seviyeleri ve eritropoetinlerin hastalardan aylık olarak toplandığı 2003 ve 2004 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmaları, Cox regresyonuna göre eritropoetin dozu arttıkça mortalitenin arttığını göstermektedir (Y. Zhang, Thamer, Cotter, Kaufman, & Hernán, 2009).

Xu ve arkadaşları (2021) 2004 ve 2015 yılları arasında izlenen 46202 Çinli tip2 diyabetli hastalarda, glisemik değişkenliğin kanser riski üzerindeki etkisini incelemek için zamana bağlı cox regresyon yöntemini kullanmışlardır. Tip2 diyabetli hastalarda açlık kan şekeri ve kanser riski arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (Xu vd., 2021).

Hb değişkenliğinin mortalite üzerindeki etkisini incelemeye zamana bağlı cox regresyon yöntemini kullanan bir çalışma ise Sturm ve arkadaşları (2010) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sturm ve arkadaşları 235 diyaliz hastası üzerinde 7 yıldan fazla sürede, 12242 Hb ölçümünü değerlendirdikleri çalışmalarında zamana bağlı cox regresyon yöntemi kullanılmışlardır. Böylece Hb seviyelerindeki değişimin mortalite üzerindeki etkisini belirlemek istemişlerdir. Yüksek Hb seviyelerinde riski değişmez bulurlarken, düşük Hb seviyelerinde artan risk olduğunu göstermişlerdir (Sturm vd., 2010).

Cox ve zamana bağlı Cox regresyon yöntemini karşılaştıran birkaç çalışma bulunmaktadır (Ata & Sozer, 2007; Munoz-Price, Frencken, Tarima, & Bonten, 2016; Sattar vd., 2012; Sertkaya, Ata, Nihal, & Sözer M. Tekin, 2005).

Sertkaya, ve arkadaşları yayınladığı bir makalede 116 akciğer kanseri hastanın sağkalımını cox regresyon ve zamana bağlı cox regresyonu karşılaştırarak incelemişlerdir. Cox regresyon uygulamasını zamana bağlı açıklayıcı değişken varsayımını göz ardı ederek yapmışlardır. Tekrar gerçekleştirdikleri analizde zamanla değişen değişkenin etkisini göz önüne almışlardır. Hazard oranlarında bir değişkenlik gözlememelerine rağmen, zamanla değişim gösteren değişken için standart hatanın azaldığını görmüşlerdir. Zamana bağlı açıklayıcı değişkeni, zamanla değiştiğini hesaba katarak yapılan bir analizin daha doğru olduğunu düşünmüşlerdir (Sertkaya vd., 2005).

Ata ve Sözer (2007) 8 yıllık izlem süresine sahip çalışmalarında 236 akciğer kanseri hastası için geleneksel cox regresyon yöntemi ve zamana bağlı cox regresyon yöntemini karşılaştırmışlardır ve zamana bağlı cox regresyon yönteminin geleneksel

cox regresyonuna göre daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir (Ata & Sozer, 2007).

SDBY ve sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği 823 diyabetli hastada yapılan çalışmaya göre geleneksel sağkalım yöntemleri ölüm riskini tahmin etmede başarılı değildir. Ancak zamana bağlı cox regresyon kullanıldığında, bu modellerin ölüm riskini tahmin etmede başarılı olduğu bildirilmiştir (Sattar vd., 2012).

Munoz ve arkadaşları (2016) 581 yoğun bakım hastasında, antibiyotik kullanımı ve antibiyotiğe dayanıklı bakterinin oluşma zamanı arasındaki ilişkiyi geleneksel cox regresyon yöntemi ve zamana bağlı cox regresyon yöntemi kullanılarak karşılaştırmışlardır. Zamana bağlı cox regresyon yöntemine ait hazard oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (Munoz-Price vd., 2016).

Fakat, yapılan literatür taramalarında, Türkiye'deki SDBY sahip hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda Hb değişkenliğinin sağkalım üzerindeki etkisini iki farklı yöntem olarak; zamana bağlı tekrarlı gözlemlere sahip ölçümler için zamana bağlı cox regresyon yöntemi ile cox regresyon yöntemini karşılaştırarak inceleyen çalışmaya rastlanamamıştır.

Uzun süreli izleme sahip ölçümler, tek bir izlem süresine sahip ölçümlere göre daha doğru bilgiler verebilir. Retrospektif izlem süresine sahip bu çalışmada, SDBY'ne sahip HD tedavisi alan hastalarda, gelişen anemiyle Hb değişkenliğinin sağkalım üzerine etkisi için cox regresyon yöntemi ve zamana bağlı cox regresyon yöntemi tartışılacaktır. Hazard fonksiyonunu etkileyen değişkenlerin sağkalım süresine etkileri incelenecektir. Bu amaçla, zamana bağlı tekrarlı gözlemlere sahip ölçümler için cox regresyonunun zaman sabit cox regresyonundan daha iyi bir karar yöntemi olabileceğine inanılmıştır.

Bu çalışmada, zamana bağlı değişkenin türlerinden olan dışsal değişkenleri dikkate alınmıştır.

(Z. Zhang, Reinikainen, Adeleke, Pieterse, & Oudshoorn, 2018).

Ancak, Hb değişkenliğini etkilemede önemli bir faktör olan Eritropoezi Uyarıcı İlaçların (Eritropoetin Stimulating Agent- ESA) dozunun etkisi dikkate alınmadığı için çalışmanın sınırlılığı bulunmaktadır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı ve Evreleri

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) 3 aydan daha uzun bir süre böbrek fonksiyonlarında ya da yapısında devam eden bozulma ile meydana gelmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) temel alınarak, KBY kategorilere ayrılmıştır. Bu kategorilerle böbrek yetmezliğinin dereceleri ölçülmektedir. 2002’de Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) tarafından hazırlanan bu raporda kategoriler Tablo 2.1’de gösterildiği gibidir. KBY, GFH’nın 60 ml/dakika’dan az olan değerlerinde, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise GFH’nın 15 ml/dakika’dan az olan değerlerinde gözlenmektedir. Bu durumda hastalara hemodiyaliz (HD), sürekli ayaktan periton diyalizi ya da böbrek nakli yöntemlerinden uygun olan ile tedaviye başlanması gerekmektedir (T. Akpolat & Utaş, 2008; "KDIGO",2017).

Tablo 2. 1. 2002’deki Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı’na Göre Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri

Evreler	GFH Miktarı(ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
Evre-1	≥90	GFH için normal veya yüksektir (böbrekte hasar görülür)
Evre-2	60-89	GFH’nda hafif azalma (böbrekte hasar görülür)
Evre-3	30-59	GFH’nda orta derecede azalma
Evre-4	15-29	GFH’nda orta veya şiddetli azalma
Evre-5	<15	GFH’nda şiddetli azalma (böbrek yetmezliği)

GFH’ni hesaplamak için, kreatin klirensi formüllerinden yararlanılması oldukça sık gözlenmektedir. Kas hücrelerinin yıkımının bir ürünü olarak meydana gelen kreatinin, idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Oldukça kötü malnütrisyon ya da obezite varsa, aşırı erken veya ileri yaş durumunda, böbrek fonksiyonlarının hızla değişim göstermesi, iskelet kas rahatsızlıkları gibi durumlarda ise serum kreatinine dayalı klirens formülleri kullanılmamalıdır. Diyaliz hastalarında, böbrek fonksiyonları dengeli olan hastalar için yalnızca serum kreatinin dikkate alınarak hesaplanan formüllerin kullanılması uygundur. Bunun haricinde, diyaliz tedavisi alan hastalar için kreatin klirensi formüllerinin kullanımı doğru olmaz (Akpolat & Utaş, 2008a).

KBY tanımı 2012'deki güncel KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzuna göre albuminüri seviyelerini de dikkate almaktadır. Ayrıca GFH'na göre 3. evrede detaylandırılmıştır. Albuminüri ve GFH'na göre KBY'nin sınıflandırılması aşağıdaki Tablo2.2 ve Tablo2.3'te gösterildiği gibidir (KDIGO,2017).

Tablo 2. 2. 2012'deki KDIGO kılavuzundaki albuminüri seviyelerine göre KBY evreleri

Albuminüri seviyeleri	A1	A2	A3
(mg/g)	<30	30-300	>300
KBY Durum	Normalden biraz riskli	Orta derecede riskli	Çok riskli

Tablo 2. 3. 2012'deki KDIGO kılavuzundaki GFH seviyelerine göre KBY evreleri

GFH seviyeleri	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
GFH Miktarı(ml/dk/1.73 m ²)	>90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15
KBY Durum	Normal ya da yüksek	Hafif dereceli azalma	Hafif-orta dereceli azalma	Orta dereden fazla azalma	Şiddetli azalma	Böbrek yetmezliği

2.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği için Epidemiyoloji

TND (2016) raporunda SDBY olan hastaların prevelansını milyon nüfus başına 933, insidansını ise milyon nüfus başına 140 olarak belirtilmiştir (Seyahi, Ateş, & Süleymanlar, 2018). 2018 yılını içeren çalışmayı incelediğimizde ise bu değerler sırasıyla 988.4 ve 149.2 olarak saptanmıştır (Süleymanlar, Ateş, & Seyahi, 2019).

Avrupa Böbrek Birliği Diyaliz ve Transplantasyon Derneğinin (Annual Report of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association-ERA-EDTA) 2017 çalışmasında ise SDBY olan hastaların prevelansı ve insidansı milyon nüfus başına sırasıyla 854 ve 127 olarak raporlanmıştır (Kramer vd., 2020).

KBY'nin prevalansı Türkiye'de Kronik Böbrek Yetmezliği (Chronic Renal Disease in Turkey-CREDIT) çalışmasına göre evre 1 için % 5.4, evre 2 için % 5.2, evre 3 için % 4.7, evre 4 için % 0.3 ve evre 5 için % 0.2 olarak bulunmuştur (Süleymanlar vd., 2011).

2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi

Şeker hastalığı (DM-diabetes mellitus) başta olmak üzere hipertansiyon sonrasında da glomerulonefrit KBY'nin en yaygın görülme sebeplerindendir. Daha seyrek olarak da polikistik böbrek yetmezliği, obstrüksiyon ve infeksiyon görülmektedir (McPhee, Hammer, Çoban, & Süleymanlar, 2012).

Süleymanlar ve arkadaşları (2018) 78 merkezi dikkate alarak yaptıkları çalışmalarında, insidans HD hastalarının SDBY sebeplerine göre dağılımını %36.77'sini şeker hastalığı (DM-diabetes mellitus), %32.33 ile hipertansiyon, %5.34 ile glomerulonefrit, %3.18 ile polikistik böbrek rahatsızlıkları, %1.22 ile obstükrif nefropati, %1.10 ile tübülointerstisyel nefrit, %0.69 ile renal vasküler hastalık, %6.04 ile diğer sebepler ve %15.17 ile sebebi bilinmeyen sebeplerin olduğunu bildirmişlerdir. 76 merkezi içeren HD hastalarının SDBY sebeplerine göre dağılımına ait prevalans çalışmada ise, %35.8'ini şeker hastalığı, %27.38 ile hipertansiyon, %6.21 ile glomerulonefrit, % 4.28 ile polikistik böbrek hastalıkları, % 1.9 ile obstrüktif böbrek hastalıkları, % 1.76 ile amiloidoz, % 1.30 ile tübülointerstisyel nefit, %0.71 ile renal vasküler hastalık, %6.9 ile diğer sebepler, %13.76 ile sebepleri bilinmeyen sebeplerin olduğunu belirtmişlerdir (Süleymanlar vd., 2019).

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri

Kronik böbrek hastalığının sebep olacağı birçok istenmeyen etki sonucunda morbidite ve mortalite gelişebilmektedir (Arınsoy, Güngör, & Koçyiğit, 2017).

GFH 35-50 ml/dk dan daha az olmadığında hastalar asemptomatik olabilirken, bu değer 20-25 ml/dk olunca hastalara üremik belirtiler görülebilmektedir (Akpolat, 2018).

Türkiye'ye Süleymanlar ve arkadaşları (2018) çalışmalarında prevalans HD hastalarının ölüm sebeplerini incelemişler ve %47.99 ile kardiovasküler, %13.39 ile serebrovasküler, %10.40 ile malignite, %9.89 ile enfeksiyon, % 4.12 ile akciğer yetmezliği, % 1.34 ile gastrointestinal kanama, % 1.34 ile karaciğer yetmezliği, % 0.41 ile diyalize girmeyi reddetme, % 11.12 ile diğer sebeplerin olduğunu raporlamışlardır (Süleymanlar vd., 2019).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi için Hemodiyaliz

2.2.1. Hemodiyalizin Tanımı

SDBY olan hastalar için diyalizin hayati önemi vardır. Böbrekler görevini yapamadığı zaman diyaliz tedavisine başvurulur. Bu tedavide yarı geçirgen zar kullanır. Hasta kanı ve diyaliz sıvısı arasında yer değişimi meydana gelir. Diyalizin özel bir şekli olan hemodiyalizde üre, kreatin gibi zararlı maddeler vücuttan uzaklaştırılarak SDBY nin hayati komplikasyonları önlenmiş olur (Akpolat & Utaş, 2008b; Fielding, 2019).

2.2.3. Hemodiyaliz için Epidemiyoloji

Türkiye’de 2018 yılının sonunda yapılan çalışmaya göre insidans SDBY olan hastaların yaklaşık % 78.85’i , prevelans SDBY hastalarının ise % 74.82’si hemodiyaliz tedavisi almaktadır (Süleymanlar vd., 2019).

2.2.4. Hemodiyaliz Yeterliliği

Diyalize yeterli diyebilmek için; hastanın iyi bir yaşam kalitesi olmalı, mortalitede düşüş gerçekleşmeli ve tedavinin ekonomik açıdan da uygunluğunun sağlanması gerekmektedir (Arıkan, t.y.). Yeterli hemodiyalizde; anemi kontrolü, yeterli solüt klirensi, asit baz dengesi, mineral metabolizma kontrolü, beslenme düzenlenmesi sağlanmış olmalıdır (Özkan, 2015).

Yeterlilik, diyaliz dozu ile ifade edilmektedir ve diyaliz dozunu değerlendirmede dikkate alınması gereken bazı parametreler vardır. Bunları ürede azalma oranı (URR), hemodiyaliz anında ürenin uzaklaştırılmasını ifade eden üre kinetik modeli (Kt/V), serum albümin düzeyi olarak ifade etmek mümkündür (Arıkan, t.y.; Seyahi, t.y.).

2.3. Anemi

2.3.1. Aneminin Tanımı

Eritrositlerin normal kabul edilen değerlerden daha az olması durumunda anemi oluşmaktadır (“Anemia in ESRD”, t.y.).

2007 yılında güncellenen Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Önceliği [National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI)] anemi kılavuzuna göre hedeflenen Hb değerlerinin 11.0-12.0 g/dL olması, 13.0 g/dL yi ise geçmemesi önerilmektedir (“KDOQI”, 2007). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise kadınlarda Hb’nin 12 g/dl den az, erkeklerde ise 13 g/dl den olduğunda anemi görülebileceğini belirtmiştir (Word Healt Organization, 1968).

2.3.2. Aneminin Etyolojisi

Kemik iliğinde eritrositlerin meydana gelmesinden sorumlu hormon olan eritropoetinin (EPO), önemli bir miktarı böbreklerden az bir kısmı ise karaciğerden sentezlenmektedir. Anemi, böbrek rahatsızlıklarının bir sonucu olarak EPO salgısının ya da üretiminin bozulmasıyla kemik iliğinin işlevini yapamaması sonucunda oluşmaktadır. Anemi durumunda EPO salgısında azalma meydana gelir ve bu durumda genellikle GFH miktarı 35 ml/dk/1.73 m² den daha azdır. GFH’nın azalmasına bağlı olarak anemi hastalığı ilerler. Bunun haricinde demir, B12 vitamini ve fosfatın az olması durumunda da anemi gelişebilmektedir (Arınsoy vd., 2017; Vander & Pooler, 2005). B12 vitamini, demir, fosfatın az olması; besinlerden az miktarda alınmalarından kaynaklanabilmektedir (“Anemia in Chronic Kidney Disease | NIDDK”, t.y.).

2.3.3. Anemi Epidemiyolojisi

KBY evlelerine göre anemi sıklığı değişkenlik gösterebilmektedir. Bu oran 3. ve 5. Evre için sırasıyla %15 ve %50, diyaliz tedavisi alanlarda ise %80 olarak belirlenmiştir (Ertürk, t.y.).

2.3.4. Aneminin Komplikasyonları

Kalp yetmezliği, kalp ritmindeki bozukluklar gibi KV rahatsızlıklar aneminin komplikasyonlarındandır. Ayrıca aneminin sonucunda mortalite de oluşabilmektedir (“Anemia in Chronic Kidney Disease | NIDDK”, t.y.; Ertürk, t.y.).

2.3.5. Anemi Tedavisi

Aneminin ortaya çıkma sebebine göre tedavi şekilleri değişiklik göstermektedir. Eritropoezi Uyarıcı İlaçlar (Eritropoetin Stimulating Agent- ESA) sayesinde eritrosit üretimi gerçekleştiren eritropoetin tedavisi bundan başka, demir takviyesi ve eritrosit nakli anemi için kullanılan tedavilerdendir (“Anemia in ESRD”, t.y.).

Bazı parametrelerin değer aralıkları aşağıdaki gibi olmalıdır (“Diyaliz Hastalarında Anemi”, 2017).

- Serum ferritin >100 mg/L olup uygun değer aralığı ise 200-600 mg/L

-Transferin Saturasyonu (TSAT) >%20 olup uygun değer aralığı %30-40

-Hipokromik eritrosit sayısı <%10 olup uygun değer aralığı <%5

2.4. Hemoglobin Değişkenliği

ESA ya da damar içi demir dozuna ait değişiklikler, inflamasyon ve beslenme durumu gibi sebeplerle hemoglobin değerlerinde zamanla azalma meydana gelebilmektedir (Regidor vd., 2006).

Hb değişkenliğini inceleyen pek çok yöntem vardır. Bunlar, standart sapma (SD), değişkenlik katsayısı(Coefficient of variation-CV) olabilmektedir. Ancak, Hb değişkenliğini belirlemede hangisinin daha iyi olduğu konusuna kesin bir görüş bulunmamaktadır (Son & Yang, 2019).

3.Gereç ve Yöntem

3.1. Sağkalım Analizi

Sağkalım analizi (Survival Analysis), belirli bir hastalığa maruz kalan bir bireyin hastalığın tanısını izleyen bir girişimden (tıbbi tedavi, operasyon, kemoterapi vb.) sonra daha ne kadar yaşayabileceğini ya da hastalığın ne kadar sürede tekrarlayabileceğini (nüks) tahmin etmek, tedavi tiplerinin ya da diğer faktörlerin yaşam süresine etkilerini incelemek amacıyla geliştirilmiş yöntemlerden oluşmaktadır (Özdamar, 2015).

Yaşam analizi sadece hastalık ve yaşamı etkileyen faktörlerin analizinde yararlanılan bir yöntem değildir. Bozulma riski taşıyan ve kullanımına bağlı olarak dayanma süreleri farklılaşan materyallerin bozulma zamanlarının (failure time analysis) analizinde de kullanılmaktadır (Cox & Oakes, 1984).

Yaşam analizinin günümüzde birçok kullanım alanı vardır. Kriminoloji için suçluların tahliye zamanı, hapisten çıkanların tekrar suç işleme zamanı sosyoloji için evliliğin süresi, Pazarlama alanına örnek olarak, dergiye olan aboneliğin uzunluğu, mühendislikte elektronik aletlerin bozulma zamanı, binaların eskime zamanını, ekonomi için ise işsizlik zamanlarını bu alanlara örnek olarak gösterebiliriz (Lee & Wang, 2003; Sümbüloğlu & Akdağ, 2009).

3.1.1. Sağkalım Verilerinin Yapısı

Sağkalım analizlerinde bağımlı değişken, ilgilenilen olay gerçekleşene kadar geçen zamandır. Zaman olarak yıllar, aylar, haftalar ele alınabilir. Olay olarak ise, ölüm, hastalığın nüks etmesi, tümörsüz geçen süre ya da iyileşme ile ilgilenilebilir. Bağımsız değişkenler ise kategorik(cinsiyet, ırk, eğitim düzeyi gibi) ya da sürekli (yaş, kandaki biyokimyasal ölçüler, ısı derecesi gibi) olabilir (Aksakoğlu & Baydur, 2006; Kleinbaum & Klein, 2012; Sümbüloğlu & Akdağ, 2009).

Sağkalım analizinde bir olayla ilgilenildiği varsayılır. Birden fazla olayla ilgilenilmesi durumunda ise yarışan riskler problemi araştırılmış olur (Kleinbaum & Klein, 2012).

Yaşam analizi verilerinin doğasında iki özel karakteristik bulunmaktadır.

1. Gözlemlerin sansürlü olması

2. Bireylerin değişik zamanlarda çalışmaya katılması dolayısıyla değişik zamanlarda izlenmesidir.

Yaşam suresi analizi için hastalar belli bir zaman aralığında incelenir.

rnek: altı ay, bir yıl, iki yıl gibi (Sümbüloğlu & Akdağ, 2009).

Sağkalım verileri için standart istatistiksel yöntemlerin uygulanması doğru olmaz. Çünkü, sağkalım verileri simetrik dağılım göstermezler. Ayrıca sağkalım zamanları, sansür içerdiği için uygulanacak standart istatistiksel yöntemlerle doğru sonuca ulaşılamaz (Collett, 2014).

3.1.1.1 Sansürlü Gözlem

Bireyin sağkalım zamanı hakkında bazı bilgilere sahip olmamıza rağmen, tam olarak sağkalım zamanını bilmediğimizde sansürlü gözlemlerden bahsedebiliriz (Kleinbaum & Klein, 2012).

Sansürlü verinin meydana gelmesi 3 sebepten kaynaklanabilmektedir. Bunlar:

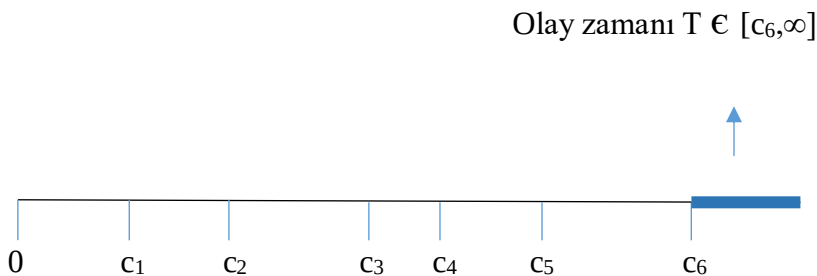
-Çalışma bittiğinde kişi için ilgilenilen olay gerçekleşmemiş olabilir. Çünkü hasta hala yaşıyor olabilir.

-Çalışma suresinde belirli sebeplerle gönüllüye ulaşılamamış olabilir

(rnek: Hastanın başka bir ülkeye taşınması böylece uzun bir süre izlenememesi)

- ya da kişi ilgilenilen olay dışında başka bir sebepten ölmüştür (Collett, 2014; Kleinbaum & Klein, 2012).

Sağdan, Soldan ve Aralıklı Sansürleme (Bogaerts, Komarek, & Lesaffre, 2018)

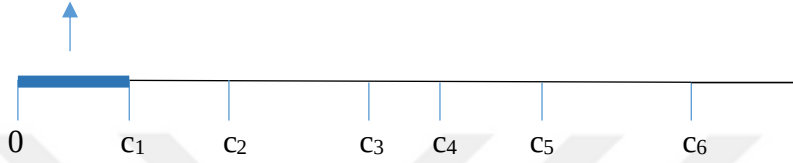


$c_1, \dots, c_6$ zamanı göstermektedir.

şekil 3.1.1.1. Sağdan Sansür

Kişinin doğru sağkalım zamanı izlem süresinin sağ tarafında tamamlanmadıysa meydana gelir (Kleinbaum & Klein, 2012). Örneğin, hamilelik süresini inceleyen bir çalışmada, çalışmayı bitirmek ve analiz yapmak istediğimizi düşünelim. Fakat, çalışmadaki bazı kadınların hamilelikleri devam etmektedir. Doğumun ise tam olarak ne zaman gerçekleşeceğini bilmediğimizi düşünelim. Bu gözlemlere sağdan sansürlü gözlemler diyebiliriz (Paret, 2016).

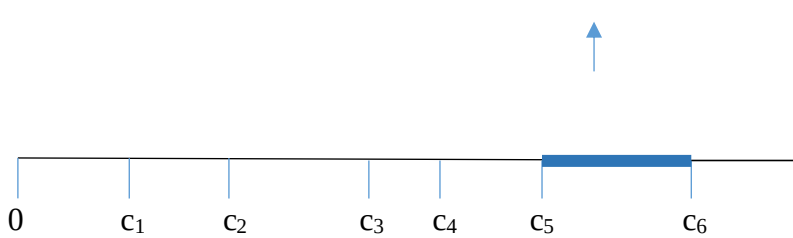
Olay zamanı $T \in (0, c_1]$



Şekil 3.1.1.2. Soldan Sansür

Olay 0 ile c_1 zamanı arasında meydana gelmiştir. Fakat olayın kesin olarak gerçekleşme zamanı bilinmemektedir. Kişinin doğru sağkalım zamanı gözlenen sağkalım zamanından daha kısadır. HIV testi pozitif olan bir kişiyi izlediğimizde kişinin virüse ilk defa maruz kaldığı zamanı bilemeyiz (Kleinbaum & Klein, 2012).

Olay zamanı $T \in [c_5, c_6]$



Şekil 3.1.1.3. Aralıklı Sansür

Bazı bebekler için kesin doğum tarihini bilmiyoruz olabiliriz. Ancak belirli bir aralık zamanında doğduklarını bildiğimiz durumda aralıklı sansürlemeden bahsedebiliriz. Hamile bayanları, 7 günlük aralıklarla incelediğimiz bir çalışmada verilen haftada bebeği olanları sayabiliriz (Paret, 2016).

3.2. Terminoloji ve Notasyonlar

Sıfıra eşit veya sıfırdan büyük bir rastgele değişken olan **T** bireyin sağkalım zamanını göstermektedir. **t** ise, rastgele değişken **T** için ilgilenilen herhangi bir belli bir değeri göstermektedir. Kanser tedavisi gören bir bireyin 5 yıldan daha fazla yaşayıp yaşamadığıyla ilgilenilmesini örnek olarak aldığımızda $t=5$ olduğunu söyleyebiliriz. Başka bir kavram ise, başarısızlık veya sansürü gösteren, 0 ve 1 arasında değer alabilen **d** 'dir. $d=1$ olması çalışma süresi boyunca ilgilenilen olayın gerçekleştiğini gösterirken, $d=0$ olması ise sansürü gösterebilmektedir (Kleinbaum & Klein, 2012).

3.2.1. Olasılık Fonksiyonları ve Sağkalım Fonksiyonları

Negatif değer alamayan **T** sürekli rastgele değişkeninin **f(t)** olasılık yoğunluk fonksiyonu vardır. Bunu, **t** zamanında oluşan olayın koşullu olmayan olasılığı şeklinde tanımlamak mümkündür.

$$f(t) = h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t)}{\delta t} \quad (3.2.1.1)$$

Birikimli insidans fonksiyonu olarak tanımlanan **F(t)** ise, **T**'nin dağılım fonksiyonuyla aşağıda gösterilen şekilde hesaplanabilmektedir.

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u) du \quad (3.2.1.2)$$

S(t) ile gösterilen sağkalım fonksiyonu, rastgele değişken **T**'nin herhangi belirlenen bir **t** zamanından daha fazla yaşayan bireylerin olasılığını ifade etmektedir ve aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

Eğer **T**, **sürekli bir rastgele** değişkense formül aşağıdaki gibi olacaktır.

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t) \quad (3.2.1.3)$$

3.2.2. Hazard Fonksiyonu ve Birikimli Hazard Fonksiyonu

h(t) ile gösterilen hazard fonksiyonu ise yaşam süresi **T**'nin risk fonksiyonudur. **h(t)**, ani başarısızlık oranıdır. Yani, hazard fonksiyonu küçük bir zaman aralığındaki ölme olasılığıdır. Koşullu başarısızlık oranı olarak da bilinen hazard fonksiyonu,

epidemiyolojide ise yaşa özgü başarısızlık oranı olarak da bilinmektedir. t anında yaşadığını bildiğimiz bir birimin, t ve $t+\delta$ aralığında başarısız olma olasılığı ile hazard fonksiyonunu hesaplanmaktadır.

T, sürekli bir rastgele değişken ise, hazard fonksiyonu

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t+\delta t / T \geq t)}{\delta t} \quad (3.2.2.1)$$

$h(t)$, 0 ve ∞ arasında değişebilmektedir. Hazard fonksiyonu; artan, azalan ve sabit bir şekilde çizimlenebilmektedir.

Birikimli hazard fonksiyonu **H(t)** aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\ln[S(t)] \quad (3.2.2.2)$$

(Allgulander & Fisher, 1986; Collett, 2014; Klein & Moeschberger, 2003; Lee & Wang, 2003).

3.3. Sağkalım Analizi Yöntemleri

Sağkalım analizlerinin amacı aşağıdaki gibi açıklanabilmektedir;

- Belli bir süre izlenen bireylerin izlem sürelerinin dağılımını belirlemek,
- Sağkalım zamanını etkileyebilecek değişkenleri belirlemek

Veri yapıları ve ilgilenilen hipoteze göre sağkalım analizi yöntemleri değişiklik göstermektedir (Özdamar, 2015).

3.3.1. Yaşam Tablosu

Belirli yaştaki kohortun herhangi bir yaştaki tahminlenmek istenen sağkalım zamanları, tedavi sonrasında hastanın sağkalım süresini hesaplamak için kullanılmaktadır (Özdamar, 2015).

Çalışma için başlangıç zamanını araştırmacının belirlediği yaşam tablosu yönteminde, yaşam süresi belirli aralıklara bölünür ve her yaşam süresi için belirlenen aralıklar aynıdır. Sansürlü gözlemlerin çalışmanın ortasında ayrıldığını varsayar. Gözlem sayısı 100'den fazla olmalıdır. Bir etken altındaki birimler için yaşam fonksiyonlarını hesaplar (Aksakoğlu & Baydur, 2006; Özdamar, 2015).

3.3.2. Kaplan-Meier Çarpım Limit Tahminleri

Sağkalım zamanı ve olasılıklarını hesaplamak için kullanılan bir yöntemdir (Rich vd., 2010).

Kaplan-Meier çarpım limit tahminleri(1958) hesaplanırken her ölümün olduğu zaman dikkate alınır. Birim sayısı az olmalıdır. Yaşam tablosu yöntemi gibi belirlenen aralıklar yoktur. Hesaplamalar için sansürlü verileri kullanmayan bu yöntemde yaşam fonksiyonları hesaplanır (Aksakoğlu & Baydur, 2006; Özdamar, 2015).

İncelenen örnekte bağımsız değişkenler olmadığında ya da yalnızca bir kategorik bağımsız değişken varsa sağkalım eğrisi için kullanılabilir (Kleinbaum & Klein, 2012).

t_i zamanındaki sağkalım olasılığını $S(t_i)$ ile gösterecek olursak sağkalım olasılığı aşağıda gösterildiği gibi olacaktır.

$$S(t_i)=S(t_{i-1})(1-\frac{d_i}{n_i}) \quad (3.3.2.1)$$

Eşitlikte ifade edilen değerlerde, t_{i-1} anında yaşıyor olma olasılığı $S(t_{i-1})$, t_i anında yaşayan hastaların sayısı n_i , t_i anında meydana gelen olayların sayısı n_i , $t_0=0$ ve $S(0)=1$ olarak belirtilmektedir (Guides, 2016).

3.4. Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasındaki sağkalım zamanını karşılaştırmada en yaygın kullanılan yöntem log-rank test yöntemidir (Rich vd., 2010).

Log-rank test yöntemi ve Wilcoxon test yöntemi, iki veya daha fazla grubu karşılaştırmada kullanılan parametrik olmayan yöntemlerdir (Collett, 2014,).

3.4.1. Log-rank Test Yöntemi

İki veya daha fazla grup arasındaki sağkalım eğrilerini karşılaştırmada kullanılır. Sıfır hipotezi sağkalım eğrilerinin arasında fark olmadığı şeklindedir.

O_1 ve O_2 , 1. ve 2 gruba ait gözlene olayların sayısını; E_1 ve E_2 de 1. ve 2. gruba ait beklenen değerlerin sayısını göstermek üzere aşağıda formülü verilen test istatistiği 1 serbestlik derecesi ile χ^2 dağılım gösterir.

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2} \quad (3.4.1.1)$$

Beklenen değer ise; d ölenleri, r yaşayanları, r₂ 2. grupta yaşayanların sayısı, k kişi sayısını göstermek üzere aşağıdaki gibidir.

$$E_2 = \sum_{i=1}^L \frac{d_i}{r_i} r_{2i} \quad (3.4.1.2)$$

(“Steps to Perform Survival Analysis in R”, 2018; Vupa Çilengiroğlu, 2019).

İkiden fazla grubu karşılaştırırken kullanılacak log-rank testi ise G, grup sayısını göstermek üzere G-1 serbestlik dereceli χ^2 dağılımı ile aşağıdaki formül ile ifade edilmektedir (Kleinbaum & Klein, 2012).

$$\chi^2 = \sum_i^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad i=1, \dots, g \quad (3.4.1.3)$$

3.5. Cox Oransal Hazard Regresyon Modeli

Regresyon analizlerinde genel amaç, bağımlı değişken ve bağımsız değişkenler arasında ilişkiyi tahminlemektir (Alpar, 2017).

Cox regresyon analizi de bağımsız değişkenler ve sağkalım zamanı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak sağkalım analizinde bağımsız değişkenler normal dağılım özelliği göstermezler ve aralarında oransal ilişkiler bulunmaktadır. Bu sebeple, sağkalım analizi için, çoklu regresyon yerine cox regresyon yöntemi kullanılması gerekmektedir (Yay, Çoker, & Uysal, 2007). Parametrik modellerin normallik, bağımsızlık varsayımları gerçekleşmediğinde Cox regresyon yöntemi, parametrik modellere göre daha doğru sonuçlar vermektedir (Özdamar, 2015).

Cox regresyonunda amaç hazard fonksiyonunu ya da hazard fonksiyonunu etkileyebilecek değişkenleri de tahmin etmek olarak da ifade edilebilmektedir (L. Thomas & Reyes, 2014).

3.5.1. Cox Regresyonunun Varsayımları

Cox regresyonunun bazı varsayımları vardır. Bunlar:

Olay zamanları arasında bağlı, eş zamanlı (tied) gözlem sürelerinin olmamasıdır.

Bağımsız değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerindeki etkileri loglineerdir.

Loglineer fonksiyon ve hazard fonksiyonu arasında çarpımsal ilişki bulunmaktadır.

Hazardlar orantılı olmalıdır yani hazard oranı zamana göre değişmemelidir (Karasoy & Keskin Kaplan, 2017; Özdamar, 2015).

3.5.2 Cox Regresyonunun Formülü ve Özellikleri

$$h(t|X)=h_0(t)\exp[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i] \quad (3.5.2.1)$$

burada $X_i=(X_1, X_2, \dots, X_p)$ açıklayıcı değişkenleri, β bilinmeyen regresyon parametrelerini göstermektedir. β ile X_i 'deki değişimin hazard oranında yarattığı değişim belirtilmektedir. $h_0(t)$ ise temel hazard fonksiyonunu göstermektedir ve zamanın belirtilmemiş negatif olmayan bir fonksiyonudur (Cox, 1972).

$h_0(t)$ temel hazard fonksiyonu olarak adlandırılmaktadır ve zamanı içermekte ancak açıklayıcı değişkenleri içermemektedir. Üstel ifadeli kısım ise tam tersi olarak zamanı içermemekte ancak açıklayıcı değişkenleri içermektedir. Yani açıklayıcı değişkenler zamandan bağımsızdır. Ancak, açıklayıcı değişkenler zamanı içerdiği durumda zamana bağlı değişkenler oluşmaktadır ve bu durumda genişletilmiş cox regresyonuna başvurulmaktadır. Ancak bu durumda orantısal hazardlar varsayımı sağlanamamaktadır. (Kleinbaum & Klein, 2012).

Cox modelinin bir özelliği de yarıparametrik bir model olmasıdır. Çünkü temel hazard fonksiyonu dağılımdan bağımsızdır. Doğru parametrik modeli bildiğimizde parametrik regresyon uygulamak gerekmektedir. Ancak doğru parametrik modeli bilmediğimizde cox regresyon modelini seçmek daha güvenilir sonuç vermektedir (Kleinbaum & Klein, 2012).

3.6. Orantısal Hazard Varsayımı ve Değerlendirilmesi

Hazard oranı (HR), iki grubun sağkalım dağılımlarını karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır ve bir bireyin hazardının diğer bireyin hazardına oranıyla hesaplanmaktadır.

$$HR=\frac{\hat{h}(t,X^*)}{\hat{h}(t,X)} \text{ olmak üzere,} \quad (3.6.1)$$

$X^*=(X_1^*, X_2^*, X_3^* \dots X_p^*)$ ve $X=(X_1, X_2, X_3 \dots X_p)$ i göstermektedir.

ve X^* ile X plasebo grubu ve kontrol grubu gibi iki ayrı grubu temsil etmektedir.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)} = \frac{\widehat{h_0}(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i^*}}{\widehat{h_0}(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}} = \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i (X_i^* - X_i)\right] \quad (3.6.2)$$

bu ifade zamandan bağımsızdır ve orantısal hazard (PH-Proportional Hazards) varsayımı olarak bilinmektedir (Kleinbaum & Klein, 2012).

Orantısal hazard varsayımına göre, çalışma boyunca herbir zaman aralığındaki hazard oranı (HR-Hazard Ratio) sabit olmalıdır. PH varsayımının karşılanıp karşılanmadığını anlamak için bakılması gereken grafiksel ve istatistiksel yöntemler vardır. Bunlar; log-negatif-log grafikleri, Schoenfeld artıkları gibi yöntemlerdir (Barraclough, 2011; Christensen, 1987).

Cox regresyon modelinde, hazardların orantılı olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Böylece kurulan model güvenilir olacaktır (Terzi, Y., Cengiz, M. A., & Bek, Y., 2005).

Hazardlar orantılı ise basit cox regresyon yöntemi, orantısız ise tabakalandırılmış ya da genişletilmiş Cox regresyon yöntemi kullanılmalıdır (Cai & Zeng, 2007; Kleinbaum & Klein, 2012).

3.6.1.Orantısal Hazard Varsayımını Test Etmede Kullanılacak Yöntemler

3.6.1.1 Grafiksel Yöntemler

- **Log-log Sağkalım Eğrileri** : Farklı kategoriler arasındaki tahminlenen $-\ln(-\ln \hat{S})$ zamana karşı çizilen sağkalım eğrilerinin paralel olması halinde orantısal hazard varsayımı sağlanmış olur.
- **Gözlenene Karşı Beklenen Sağkalım Eğrileri**: İlgilenilen kategorinin zamana karşı çizilen gözlenene karşı beklenen sağkalım grafiklerin birbirine yakın olması halinde orantısal hazard varsayımı sağlanmış olur.

PH varsayımını test etmede grafiksel yöntemlerin kullanımı nesnel olmamaktadır. Eğrilerin paralel olup olmadığı hakkında emin olunmadıkça kullanılmamaları gerekmektedir. Ayrıca örneklem küçük ise kullanımı sakıncalı olabilmektedir. Grup kategorileri fazla olmadığında kullanılması önerilmektedir (Kleinbaum & Klein, 2012).

Grafiksel yöntemlerin kullanımı yalnızca kategorik değişkenler için uygun olmaktadır(“Cox Model Assumptions”, 2016).

3.6.1.2 Uyum İyiliği Testleri ile Orantısal Hazard Varsayımının Kontrolü

Değişkenler için hesaplanan Z ya da χ^2 (kikare) gibi istatistikler diğer değişkenler için düzeltilmektedir. Bu yöntemde PH varsayımının değerlendirmesi p-değeriyle yapılmaktadır.

p-değeri, 0.10 dan büyük ise PH varsayımının sağlandığı; p-değeri, 0.05 ten küçük ise PH varsayımının bozulmuştur.

Uyum iyiliği testleri yaklaşımıyla, grafiksel yöntemlere göre daha nesnel yargılara varılabilir.

- **Schoenfeld Yöntemi :**

PH varsayımını schoenfeld yöntemiyle test ettiğimizde PH'nin sağlanması için, zamana göre çizilmiş schoenfeld artık grafikleri yatay bir doğru etrafında dağılım göstermelidir.

Olayı yaşayan bireylere ait herbir parametre için ayrı Schoenfeld artığı hesaplanır.

Örneğin;

$$h(t,X)=h_0(t)\exp(\beta_1BKH+\beta_2 \text{ cinsiyet})$$

modelinde olayı yaşayan bireylere ait iki parametre (beyaz kan hücresi-BKH ve cinsiyet) için iki ayrı Schoenfeld artığı tanımlanır. Schoenfeld artığı, parametrenin gözlenen değerinden parametrenin diğer t anında risk altındaki değerlerinin ağırlıklandırılmış ortalamasından farkının alınmasıyla hesaplanmaktadır. Schoenfeld artıkları ve zaman arasında ilişki olmadığında ilgilenilen parametre için PH varsayımı sağlanmaktadır.

Schoenfeld testinin uygulanma aşaması üç adımdan oluşmaktadır. İlk olarak Cox orantısal hazard modeli kurularak Schoenfeld artıkları elde edilir.

İkinci adımda, olayların sırası sıralanır. Yani, birinci olayı yaşayan kişi için 1 değeri, ikinci olayı yaşayan kişi için 2 değeri verilir. Üçüncü, dördüncü ve devamındaki olayı yaşayan kişiler için de sıralama aynı şekilde gerçekleştirilir. Üçüncü adımda

Schoenfeld artıkları ve sıralanan olaylar arasındaki ilişki test edilir (Kleinbaum & Klein, 2012).

Orantısal hazard varsayımının sağlanması için, artıklar yatay bir doğru etrafında rastgele dağılmış olmalıdır (Alkan & Alkan, 2017).

$$\hat{r}_{ki} = c_i \left[X_{ki} - \frac{\sum_{j \in R(t)_i} X_{kj} \exp(\hat{\beta}' X_j)}{\sum_{j \in R(t)_i} \exp(\hat{\beta}' X_j)} \right] \quad (3.6.1.2.1)$$

c_i , i. birimdeki sansürü göstermektedir.

3.7. Orantısal Hazard Varsayımının Sağlanmaması Halinde Uygulanacak Yöntemler

Cox regresyon yönteminin önemli varsayımlarından biri olan orantısal hazard varsayımının sağlanmaması halinde,

Eşdeğişken (covariate) ve zamanın etkileşimi modele katılarak ya da tabakalama yöntemine başvurulur bu sorun giderilebilmektedir (“Cox Model Assumptions”, 2016).

3.8. Zaman Sabit ve Zaman Bağımlı Değişkenler

Birçok çalışmada değişkenlerin her bir hastadan çalışmanın başında elde edildiği varsayılır ve bunlar sabittir. Zamandan bağımsız değişkenlerin değeri zaman boyunca sabit kalmaktadır. Bazı çalışmalarda ise değişkenler tedavi boyunca değişkenlik gösterir. Bunlar zamana bağlı değişkenler olarak adlandırılır (Fisher & Lin, 1999; Harris & Albert, 1991; Kleinbaum & Klein, 2012).

Cinsiyet, ırk gibi değişkenler zaman sabit değişkenlere örnek olarak gösterilebilmektedir. Kan basıncının ölçümü, ağırlık gibi uzun bir dönem izlem yapılarak toplanan verilerin analizi ise zamana bağlı Cox regresyonu ile yapılmaktadır (Fisher & Lin, 1999; Kleinbaum & Klein, 2012).

Zamana bağlı değişkenler doğası gereği zamana bağlı olabileceği gibi zamandan bağımsız değişkenin orantısal hazard varsayımını karşılamaması sonucunda da oluşmaktadır.

- **Zamana Bağlı Değişkenlerin Türleri**

İçsel ve dışsal değişken olmak üzere zamana bağlı değişkenler iki sınıfa ayırmak mümkündür. İçsel değişkenler birey yaşıyorken ölçülebilmektedir ve bireyin kendi özellikleriyle ilgili değişkenlerdir. Hastaya ait sistolik kan basıncı gibi biyogöstergeçlerin hepsi içsel değişkenlerdir. Bu özelliklerin bir defadan fazla olarak ölçülmesiyle oluşmaktadırlar. Diğer değişken türü ise dışsal değişkendir. Bu değişken türüne örnek olarak kan basıncı verilebileceği gibi ise çevresel faktörler, yaş ya da zamanın kendisi de verilebilmektedir. Kişinin uzun bir süre izlendiği düşünüldüğünde, şimdiki yaşı çalışmaya başladığı yaştan daha önemli olabilir (Collett, 2014; Hosmer, Lemeshow, & May, 2008; “Joint Models for Longitudinal and Survival Data”, 2014; Kleinbaum & Klein, 2012).

Değişken herhangi bir t anında önceden incelenen olaydan etkileniyorsa içsel değişken, eğer etkilenmiyorsa dışsal değişkendir (“Joint Models for Longitudinal and Survival Data”, 2014).

3.9. Zamana Bağlı Değişkenler için Genişletilmiş Cox Modeli

Zaman sabit değişkenlere ek olarak, zamana bağlı değişkenlerin bulunması durumunda, cox oransal hazard regresyon modeli, zamana bağlı cox regresyon modeline genişlemektedir. Genişletilmiş modelde, üstel kısım zaman sabit ve zamana bağlı değişkenlerin ikisini de içermektedir.

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j X_j(t) \right] \quad (3.9.1)$$

Değişkenler $X(t)$ fonksiyonuyla aşağıdaki gibi temsil edebilir.

$$X(t) = [X_1, X_2 \dots X_{p_1}, X_1(t), X_2(t) \dots, X_{p_2}(t)]$$

Hazard oranı (Hazard Ratio-HR) ise aşağıda verilmiştir.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t; X^*(t))}{\widehat{h}(t; X(t))} = \exp \left\{ \sum_{i=1}^{p_1} \widehat{\beta}_i (X_i^* - X_i) + \sum_{j=1}^{p_2} \widehat{\delta}_j [X_j^*(t) - X_j(t)] \right\} \quad (3.9.2)$$

Burada, X_i^* ve X_j^* zaman sabit ve zaman bağımlı değişkenlerden oluşan iki açıklayıcı değişkeni, δ katsayısı zamana bağlı değişkenlerin sağkalım zamanı üzerindeki genel etkisini göstermektedir ve eşitlikte orantısal hazardlar varsayımı bozulmuştur. HR zamanın fonksiyonudur. (Kleinbaum & Klein, 2012).

3.10. Tez Çalışmasına Ait Bilgiler

3.10.1. Konu

Bu tez çalışmasında, hemodiyalize giren hastalara ait bilgiler Özel Karşıyaka Diyaliz Merkezi, Özel Bodrum Diyaliz Merkezi, Özel Söke Diyaliz Merkezi ve Özel Milas Diyaliz Merkezinden, elde edilmiştir. Araştırmaya en az 3 ay hemodiyaliz tedavisi görmüş 18-85 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Böbrek nakli gerçekleşen, periton diyalizi alan ve takibi bırakan hastalar ise araştırmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.01.2020 tarih ve 20-1.1T/58 no'lu karar ile onaylanmıştır (Ek 1). Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali destek alınmamıştır.

3.10.2 Verilerin Toplanması

Hastalar ile çalışmaya 1 Ocak 2013'te başlanmıştır ve 31 Aralık 2013'te çalışma bitmiştir. Bu süreçte demografik verilerden yaş, cinsiyet, diyabet durumu hakkında bilgiler toplandı. Laboratuvar verilerinden; hemoglobin, fosfor, kalsiyum, C-reaktif protein (CRP), albumin, ferritin, kreatinin aylık olarak ölçüldü. HgbA_{1c} için ise 3 ayda bir ölçüm yapıldı. Hastalara ait HgbA_{1c} değerlerine bakılarak şeker hastalığı olup olmadığı belirlendi. Ayrıca şeker hastalığına ilişkin bilgi edinmek adına hasta dosyaları incelendi. Hiçbir hemoglobini olmayan ve üç aydan fazla süre hemoglobini olmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Kalan hastalar üzerinden analiz gerçekleştirildi.

Analiz 7 yıl daha genişletilerek hastalara ait yaşam süreleri güncellendi. Çalışmanın bitiş tarihi 1 Ocak 2020 olarak kabul edildi. Ölen hastalar için hemodiyalize başladığı tarihten ölüm tarihine kadar olan süre, yaşayan hastalar için ise son takip edilen tarihe kadar geçen süre, böbrek nakli gerçekleşen ya da başka merkez giden hastaların ise hastaneden ayrıldıkları son tarihler hesap edilerek hastaların sağkalım süresi oluşturuldu. Hastaların yaşam süresine ilişkin güncel veriler diyaliz merkezlerindeki hasta dosyalarından elde edildi. Takipten çıkan hastaların son bilgilerine Medula programı kullanılarak ulaşıldı.

3.10.3. İstatistiksel Analiz

Temel demografik ve laboratuvar değişkenleri sürekli değişkenler için ortalama(standart sapma-SD) ile kategorik değişkenler için ise sayı olarak sunuldu. Hb;

Düşük-Düşük(D-D), Orta-orta(O-O), yüksek-yüksek (Y-Y) düşük-orta(D-O), orta-yüksek(O-Y), düşük-yüksek(D-Y) olmak üzere gruplara ayrıldı. 11 gr/dL nin altındaki değerler düşük Hb gruplarını, 11-12 gr/dL aralığındaki değerler hedef Hb gruplarını, 12 gr/dL den fazla olan değerler ise yüksek Hb gruplarını gösteriyordu. Hb grupları ve demografik ve laboratuvar parametreleri arasındaki farklılıkların karşılaştırması için normal dağılım gösteren kreatinin, ferritin, kalsiyum değişkeni için ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testi sonucunda anlamlı bulunan değişkenler için anlamlı grupların hangileri olduğunu belirlemek amacıyla Kreatinin için Duncan çoklu Karşılaştırma testi ve ferritin için Hoschberg's GT2 çoklu karşılaştırma testinden yararlanıldı. Diğer bütün değişkenler normal dağılım göstermiyordu bu değişkenler için kullanılan analiz Kruskal-Wallis testi oldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Kikare- χ^2 testi ile gerçekleştirildi. Kaplan Meier 7 yıllık sağkalım eğrileri oluşturuldu (Şekil 4.1). 6 aylık Hb değişkenliği grupları arasındaki sağkalım dağılımlarının karşılaştırılması için log-rank testinden yararlanıldı (Şekil 4.2).

Geleneksel cox regresyon analizi 6 aylık hemoglobin değişkenliği grubu için gerçekleştirildi. Analizler ilk olarak düzeltilmeyerek sonrasında ise yaş, cinsiyete, diyabete göre düzeltilerek oluşturuldu. Daha sonra ise yaş, cinsiyet, diyabete ek olarak fosfor, kalsiyum, C-reaktif protein (CRP), albumin, ferritin, kreatinin göre düzeltilerek de gerçekleştirildi.

Hazardların orantısallığı tespit etmek için Schoenfeld artıkları testinden yararlanıldı. Schoenfeld artıkları testi istatistiksel (tablo 4.3, tablo 4.5, tablo 4.7) ve grafiksel (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8) olarak sunuldu.

Zamana bağlı cox regresyon analizi 6 aylık hemoglobin değişkenliği grubu için gerçekleştirildi. Analizler ilk olarak düzeltilmeyerek sonrasında ise yaş, cinsiyete, diyabete göre düzeltilerek oluşturuldu. Daha sonra ise yaş, cinsiyet, diyabete ek olarak fosfor, kalsiyum, C-reaktif protein (CRP), albumin, ferritin, kreatinin göre düzeltilerek de gerçekleştirildi.

Hemoglobin ortalamaları ve risk faktörleri arasındaki ilişki için normal dağılan değişken için Pearson korelasyon testi ve normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS-25 ve R-Studio 1.3.1093 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.10.3.1. R Paketleri

Analizler için **survival** paketi kullanıldı (Therneau, Lumney, Atkinson, & Crowson, 2020).Görselleştirmeler için **survminer** paketinden yararlanıldı (Kassambara, Kosinski, Biecek, & Fabian, 2020). Kullanılan R fonksiyonlarına ait kodlar eklerde sunuldu (Ek 2).

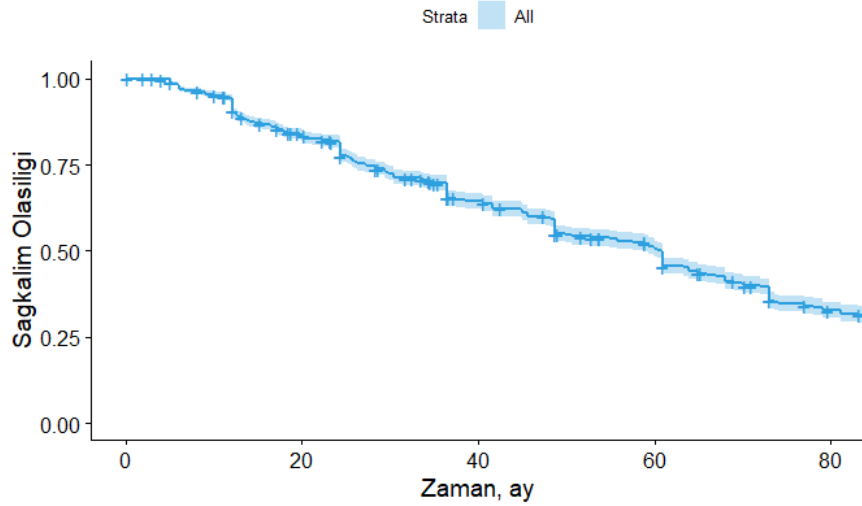
4. Bulgular

Tablo 4. 1. Hemoglobin Seviyelerine Göre Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	(D-D)	(O-O)	(Y-Y)	(D-O)	(O-Y)	(D-Y)	Bütün Hastalar	p-değeri
Yaş, yıl	67.24 ±18.6	75.5± 27.58	68.92 ±10.1	70.91 ±14.1	67.27 ±12.8	69.97 ±13.2	69.57± 13.6	0.683
Kadın (sayı)	13	0	2	38	11	60	124	0.001*
Diyabet (sayı)	6	2	4	30	22	47	111	0.090
Kreatinin , mg/dl	7.45± 1.85	6.98± 1.73	9.107 ±1.62	7.54± 1.69	8.46± 1.77	8.17± 2.017	7.96±1.9	0.010*
Fosfor, mg/dl	5.40± 0.91	5.37± 0.44	5.40± 0.40	5.04± 0.77	5.05± 0.76	5.18± 0.78	5.17±0.8 6	0.196
Kalsiyum , mg/dl	8.63± 0.58	9.24± 0.49	9.21± 0.44	8.97± 0.65	8.94± 0.61	8.91± 0.51	8.91±0.5 7	0.058
CRP	2.39± 1.30	2.16± 0.71	1.71± 0.58	1.95± 0.90	1.93± 0.87	1.98± 0.91	1.99±0.9	0.852
Albumin, gr/dl	6.41± 5.03	4.158 ±0.01	7.50± 5.02	4.72± 2.34	5.42±, 33	6.24± 4.73	6.081± 5.63	0.067
Ferritin, ng/ml	397.2 5±265	334.4 2±203	217.6 9±197	321.5 5±160	262.1 6±165	341.7 5±159	322.422 ± 172.8	0.006*

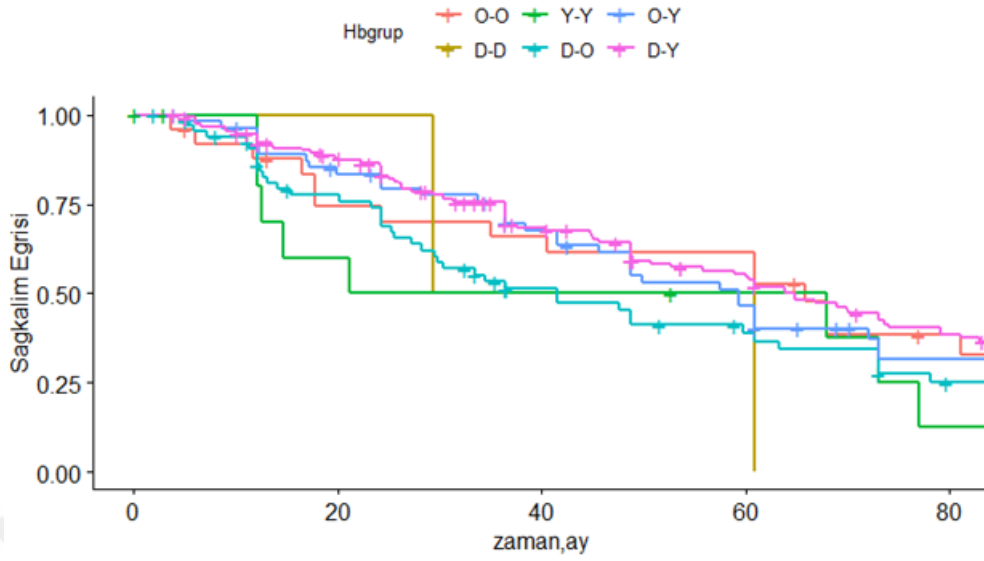
Veriler sayı veya ortalama ±standart sapma olarak sunulmuştur. $P^* < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. CRP-C Reaktif Protein

Hemoglobin seviyelerine göre hastaların tanımlayıcı bilgileri Tablo 4.1’de gösterildiği gibidir. Hemoglobin grupları arasında yaş, fosfor, kalsiyum, CRP, Albumin, ortalamaları açısından fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ayrıca, Hb grupları ve diyabet arasındaki ilişki de anlamlı değildir ($p>0.05$). Ancak, hemoglobin grupları ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Hemoglobin grupları arasında kreatinin ve ferritin ortalamaları arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$). Anlamlı grupların hangileri olduğunu belirlemek için yapılan Duncan çoklu karşılaştırma testine göre O-O ve Y-Y Hemoglobin grupları arasında kreatinin ortalamaları açısından anlamlı bir fark gözlenirken, Hoschberg’s GT2 testine göre ise D-D ve O-Y hemoglobin grupları arasında ferritin ortalamaları açısından anlamlı fark gözlenmiştir.



Şekil 4. 1. Kaplan Meier Sağkalım Eğrisi

Kaplan Meier grafiği yukarıda gösterildiği gibidir. Zamanla sağkalım olasılığı azalmaktadır. 7 yıllık izlem üresinin sonunda, 336 hastadan 190 ında mortalite gerçekleşmiştir. Hastaların % 43.5’i sansürlüdür. Hastalara ilişkin medyan sağkalım süresi 60.83 ± 3.17 ay [%95 G.A. 54.62-67.04] olarak hesaplanmıştır. Kaplan Meier analizinin sonucuna göre 1, 5 ve 7 yıllık hasta sağkalımı ise sırasıyla %89, % 37 ve % 20 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 2 Hb Grupları Arasındaki Sağkalım Eğrisi

Zamanla gruplarda, sağkalım olasılığı azalmaktadır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 4. 2. Düzeltilmemiş Geleneksel Cox Regresyonu ve Zamana Bağlı Cox Regresyonu

Değişken	Geleneksel Cox Regresyonu				Zamana Bağlı Cox Regresyonu			
	β	HR	sh	p	β	HR	sh	p
(Hbgrup)D-D	0.72	2.05	0.308	0.01983	0.90	2.46	0.308	0.0035
(Hbgrup)Y-Y	0.48	1.61	0.18	0.00791	0.23	1.25	0.18	0.2049
(Hbgrup)D-O	0.37	1.45	0.12	0.00257	0.07	1.07	0.12	0.5628
(Hbgrup)O-Y	0.07	1.08	0.13	0.56608	0.06	1.06	0.13	0.6272
(Hbgrup)D-Y	-0.09	0.91	0.12	0.56608	-0.19	0.82	0.12	0.0921

Likelihood oran testi(geleneksel cox)=45.62 , 5 sd., $p=1.085e-08$

Likelihood oran testi(zamana bağlı cox)=28.23, 5 sd, $p=3.279e-05$

Düzeltilmemiş geleneksel cox regresyon sonucuna göre; Düşük düşük (D-D), Yüksek yüksek (Y-Y), Düşük-orta (D-O), hemoglobin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0.05$). D-D, Y-Y, D-O, seviyeleri Orta-Orta (O-O) hemoglobin

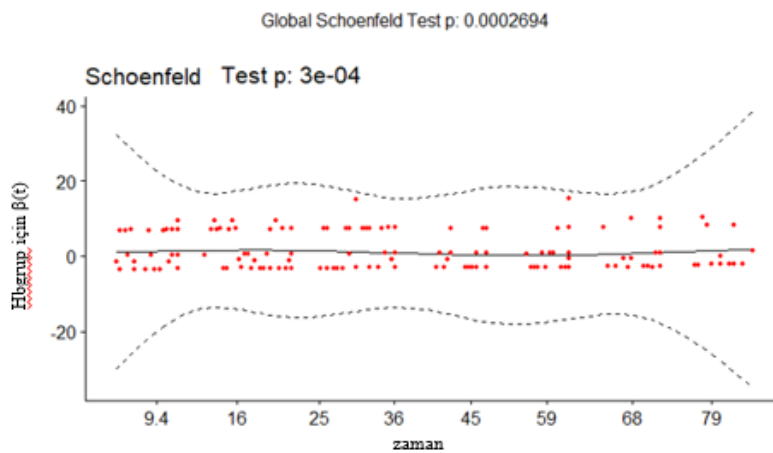
seviyesine göre mortalite üzerinde sırasıyla 2.05, 1.61 ve 1.45 kat fazla riske neden olmaktadır.

Düzeltilmemiş model için zamana bağlı Cox regresyon sonucuna göre D-D hemoglobin grubu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Hemoglobin değer aralıkları Düşük-Düşük(D-D) grubunda bulunan hastalar için mortalite riski Orta-orta (O-O) grubuna göre 2.46 kat fazladır.

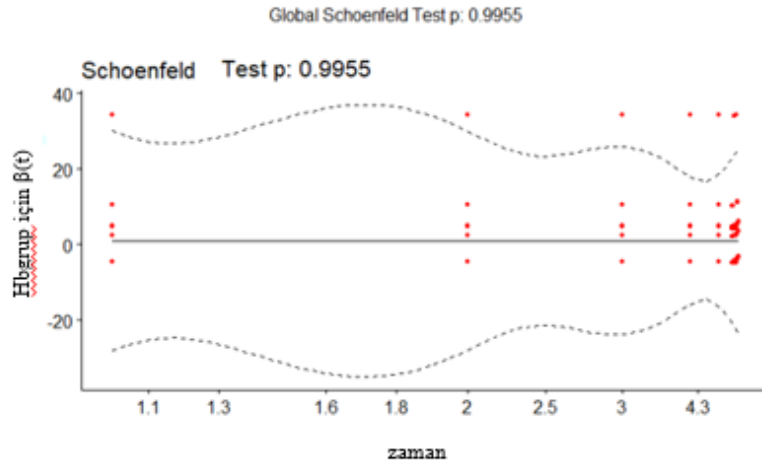
Tablo 4. 3. Geleneksel Cox Regresyon ve Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi

Model 1: Düzeltilmemiş Model						
	Kikare	sd.	p-değeri	Kikare	sd.	p-değeri
Hbgrup	23.5	5	0.00027	0.393	5	1
GLOBAL	23.5	5	0.00027	0.393	5	1

Düzeltilmemiş geleneksel Cox regresyon için orantısal hazard varsayımını için uygulanan Schoenfeld test sonucuna göre, Hb grupları için orantısal hazard varsayımı sağlanmamaktadır. Modelin genelinde de orantısal hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p\text{-değeri} < 0.05$). Bu yüzden model için yukarıdaki zamana bağlı cox regresyon analizi de gerçekleştirilmiştir. Zamana bağlı cox regresyonu için uygulanan Schoenfeld testi sonucuna göre ise hem Hb grupları için hem de testin genelinde orantısal hazard varsayımı sağlanmaktadır.



Şekil 4. 3. Düzeltilmemiş Geleneksel Cox Regresyonu için Schoenfeld Testi



Şekil 4. 4 . Düzeltilmemiş Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi

Schoenfeld testine ait grafiklere göre ise hem Hb grupları için düzeltilme yapılmadığı takdirde geleneksel cox regresyon yöntemi uygulandığında (Şekil 4.3) orantısız hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p < 0.05$). Ancak bu modele zamana bağlı cox regresyon yöntemi uygulandığında (Şekil 4.4) hem bütün değişkenler için hem de testin genelinde orantısız hazard varsayımı sağlanmaktadır ($p = 0.99 > 0.05$).

Tablo 4. 4. Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox ve Zamana Bağlı Cox Regresyonu

Değişken	Geleneksel Cox Regresyonu				Zamana Bağlı Cox Regresyonu			
	β	HR	sh	p-değeri	β	HR	sh	p-değeri
(Hbgrup)D-D	-0.002	0.998	0.312	0.9950	-0.003	0.997	0.314	0.993352
(Hbgrup)Y-Y	0.314	1.369	0.180	0.0813	-0.001	0.990	0.181	0.955126
(Hbgrup)D-O	0.201	1.223	0.124	0.1037	-0.166	0.847	0.124	0.182380
(Hbgrup)O-Y	-0.001	0.988	0.128	0.9248	0.012	1.012	0.129	0.928160
(Hbgrup)D-Y	-0.201	0.817	0.115	0.0798	-0.33	0.72	0.116	0.004592
(cinsiyet) erkek	-0.342	0.710	0.065	1.56e-07	-0.22	0.804	0.065	0.000785
Yaş	0.04	1.04	0.003	< 2e-16	0.04	1.038	0.003	< 2e-16
(Diyabet) yok	-0.64	0.53	0.062	< 2e-16	-0.57	0.57	0.062	< 2e-16

Likelihood oranı testi(geleneksel cox)=371.3 , 8 sd, $p < 2.2e-16$;

Likelihood oran testi(zamana bağlı cox)=354, 8 sd, $p < 2.2e-16$

Cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltilmiş geleneksel Cox regresyon sonucuna göre; hemoglobin grupları için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p > 0.05$). Cinsiyet, yaş ve diyabet ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Yaş arttıkça mortalite üzerindeki risk 1.04 kat artmaktadır. Diyabetin olmaması,

diyabet varlığına göre mortalite riskini azaltmada yaklaşık % 50 etkilidir. Erkekler, kadınlara göre yaklaşık %30 daha az riske maruz kalmaktadır.

Cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltilmiş zamana bağlı Cox regresyonuna göre; hemoglobin gruplarından Düşük-yüksek (D-Y) , cinsiyet, yaş, diyabet istatistiksel olarak anlamlıdır (p -değeri <0.05). Hemoglobin değerleri D-Y grubunda olan hastalar, hemoglobin seviyeleri orta-orta (O-O) olan hastalara göre mortalite riskinin artması açısından yaklaşık % 40 etkiye sahiptir. Erkek hastalar, kadın hastalara göre yaklaşık mortalite açısından %20 daha az risklidir. Diyabeti olmayan hastalar, diyabetli hastalara göre yaklaşık % 43 daha az riske sahiptir. Diyabetin olmaması ve erkek cinsiyet koruyucudur.

Tablo 4. 5. Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox ve Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi

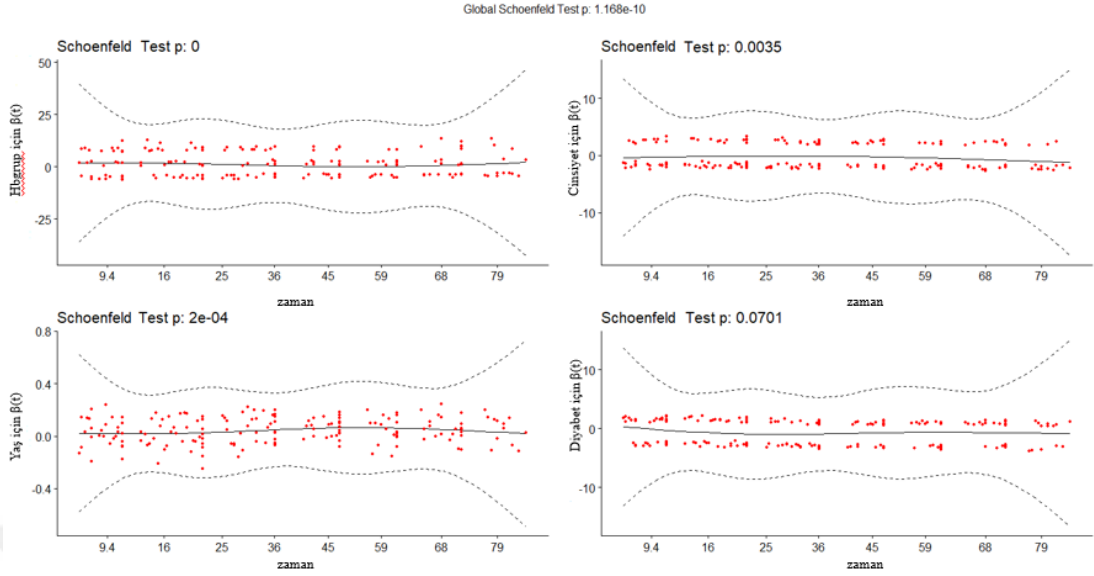
	Geleneksel Cox Regresyonu			Zamana Bağlı Cox Regresyonu		
	Kikare	sd.	p-değeri	Kikare	sd.	p-değeri
Hbgrup	35.66	5	1.1e-06	0.5735	5	0.99
cinsiyet	8.52	1	0.00351	0.0427	1	0.84
Yas	13.89	1	0.00019	0.0282	1	0.87
Diyabet	3.28	1	0.07010	0.0616	1	0.80
GLOBAL	63.06	8	1.2e-10	0.6800	8	1.00

sd: serbestlik derecesi

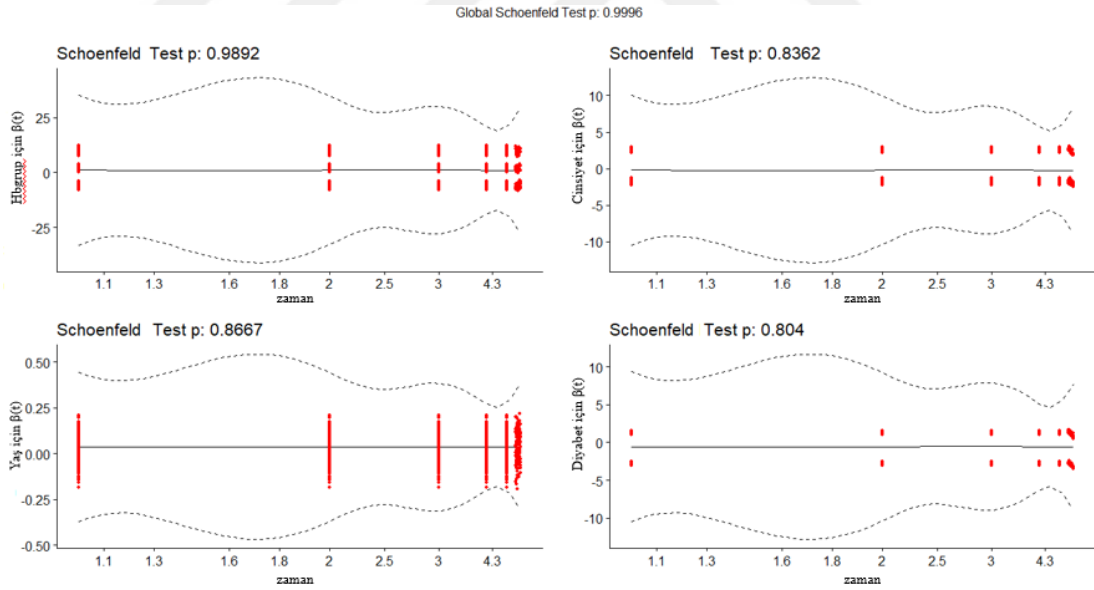
Cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltilmiş geleneksel Cox regresyonuna ilişkin orantısal hazard varsayımını test etmek için uygulanmış Schoenfeld test sonucuna göre 6 aydaki hemoglobin grupları (Hbgrup), cinsiyet, yaş değişkenleri için orantısal hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p<0.05$). Sadece diyabet için orantısal hazard varsayımı sağlanmaktadır (p -değeri >0.05). Ayrıca testin geneli için de orantısal hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p<0.05$).

Cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltilmiş zamana bağlı Cox regresyonu için uygulanan Schoenfeld testine göre, değişkenler için ve testin genelinde orantısal hazard varsayımı sağlanmaktadır ($p>0.05$).

Schoenfeld testine ait grafiklere (Şekil 4.5) göre Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox regresyon yöntemi uygulandığında orantısal hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p<0.05$). Ancak bu modele zamana bağlı Cox regresyonu uygulandığında (Şekil 4.6) hem bütün değişkenler için hem de testin genelinde orantısal hazard varsayımı sağlamaktadır ($p=0.99>0.05$).



Şekil 4. 5 Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox için Schoenfeld Testi



Şekil 4. 6 Cinsiyet, yaş ve diyabete göre Düzeltilmiş Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi

Tablo 4. 6. Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox ve Zamana Bağlı Cox Regresyon Sonucu

Değişken	Geleneksel Cox Regresyonu				Zamana Bağlı Cox Regresyonu			
	β	HR	sh	p-değeri	β	HR	sh	p-değeri
(Hbgrup)D-D	-0.066	0.94	0.320	0.83689	0.027	1.027	0.322	0.934095
(Hbgrup)Y-Y	0.507	1.66	0.212	0.01709	0.028	1.028	0.209	0.894116
(Hbgrup)D-O	0.244	1.28	0.143	0.08808	-0.06	0.95	0.145	0.702237
(Hbgrup)O-Y	0.115	1.12	0.148	0.43859	0.165	1.18	0.151	0.276182
(Hbgrup)D-Y	-0.11	0.90	0.317	0.42439	0.22	0.802	0.138	0.109080
(cinsiyet)erkek	-0.49	0.61	0.07	2.55e-12	-0.324	0.723	0.07	4.14e-06
Yas	0.034	1.03	0.003	< 2e-16	0.032	1.033	0.003	< 2e-16
(Diyabet) yok	-0.61	0.54	0.07	< 2e-16	0.532	0.588	0.065	3.49e-16
Kreatinin	-0.095	0.91	0.022	1.81e-05	-0.068	0.935	0.023	0.003575
fosfor	0.103	1.11	0.041	0.01208	0.05	1.054	0.046	0.251326
Kalsiyum	0.073	1.08	0.06	0.22357	0.243	1.28	0.060	5.20e-05
CRP	0.10	1.11	0.03	0.00377	0.115	1.122	0.035	0.000875
Albumin	-0.007	0.99	0.008	0.36475	0.013	1.013	0.008	0.095876
Ferritin	0.001	1.0001	0.001	1.68e-07	0.000	1.00006	0.002	0.002704
Likelihood oran testi(geleneksel cox)=428.1, 14 sd, p=< 2.2e-16								
Likelihood oran testi(zamana bağlı cox)=380.5 , 14 sd p=< 2.2e-16								

Cinsiyet, yaş, diyabet ve laboratuvar değişkenlerine göre düzeltilmiş geleneksel Cox regresyona göre hemoglobin gruplarından Yüksek-yüksek (Y-Y) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri<0.05). Y-Y grupta olan hastalar, orta-orta (O-O) grupta olan hastalara göre mortalite üzerinde 1.66 kat daha fazla etkiye sahiptir. Ayrıca; cinsiyet, yaş, diyabet, fosfor, CRP, ferritin istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Erkeklerde mortalite riski kadınlara göre yaklaşık % 40 daha azdır. Yaş arttıkça mortalite üzerindeki risk 1.03 kat artmaktadır. Diyabeti olmayan hastalar, diyabetli hastalara göre yaklaşık % 46 daha az mortalite riski altındadır. Fosfor arttıkça mortalite üzerindeki risk 1.11 kat artmaktadır. CRP nin artması, mortaliteyi 1.11 kat arttırmaktadır. Ferritin artması ise mortalite üzerinde 1 kat etkiye sahiptir.

Cinsiyet, yaş, diyabet ve laboratuvar değişkenlerine göre düzeltilmiş zamana bağlı Cox regresyona göre hemoglobin grupları ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p>0.05). Cinsiyet, yaş, diyabet, kreatinin, kalsiyum, CRP, ferritin istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Erkeklerde mortalite oranı kadınlara göre yaklaşık % 30 daha azdır. Yaş arttıkça mortalite üzerindeki etki yaklaşık 1.033 kat artmaktadır. Diyabetin olmaması, diyabet varlığına göre mortalite üzerinde

yaklaşık % 40 daha az risk oluşturmaktadır. Kreatinin azaldıkça mortalite üzerinde %7 lik bir azalma söz konusudur. Kalsiyumun artması ile mortalite üzerinde 1.28 lik bir artış söz konusudur. CRP'nin artması mortalite üzerinde 1.122 katlık artışa, ferritinin artması ise 1 katlık artışa sebep olmaktadır.

Tablo 4. 7. Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox Regresyonu ve Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi

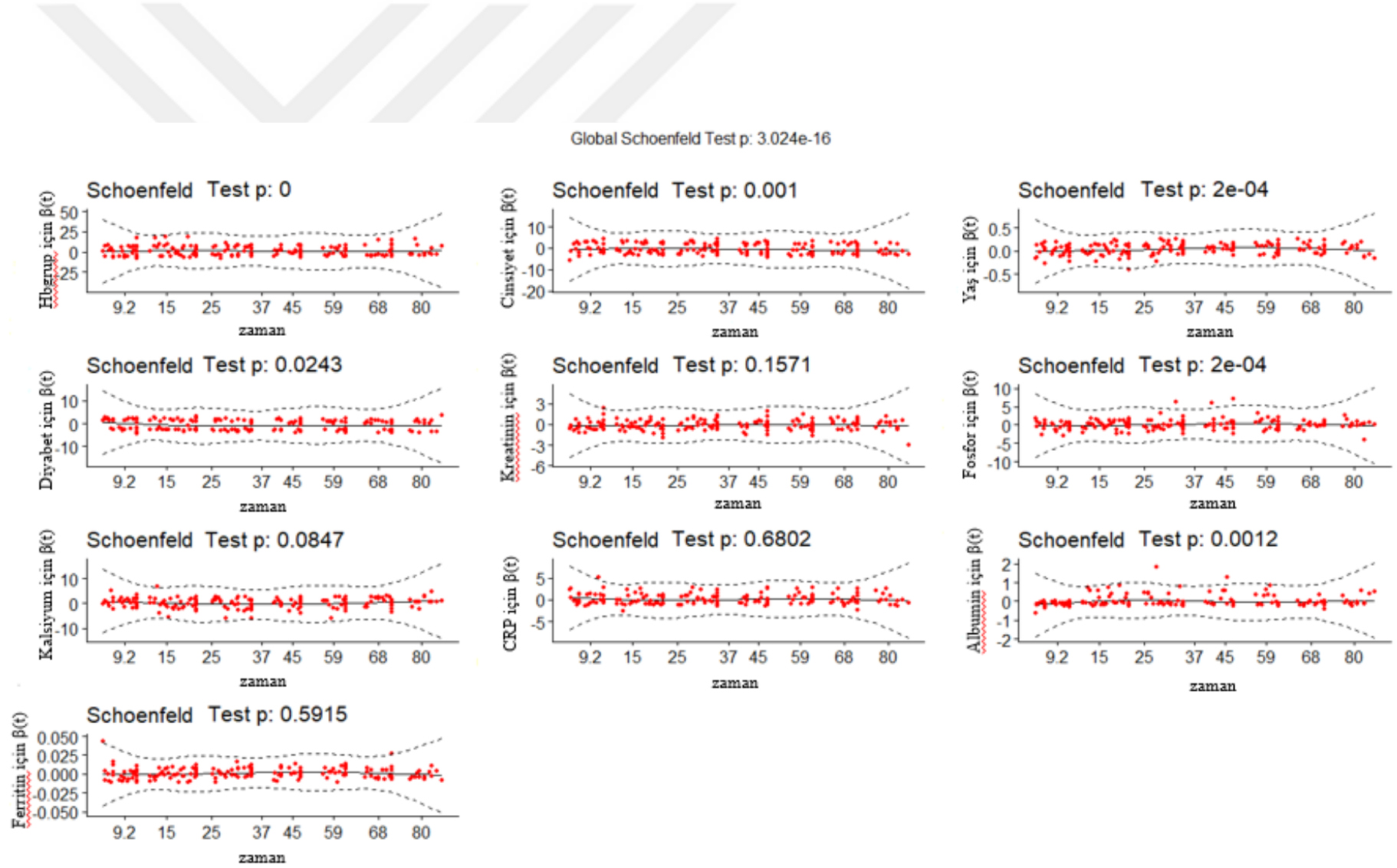
	Geleneksel Cox Regresyonu			Zamana Bağlı Cox Regresyonu		
	Kikare	sd.	p-değeri	Kikare	sd.	p-değeri
Hbgrup	32.341	5	5.1e-06	5.04e-01	5	0.99
cinsiyet	10.898	1	0.00096	3.95e-02	1	0.84
Yas	13.997	1	0.00018	5.48e-02	1	0.84
Diyabet	5.071	1	0.02432	7.47e-02	1	0.78
Kreatinin	2.002	1	0.15705	9.08e-02	1	0.76
fosfor	13.807	1	0.00020	7.36e-03	1	0.93
Kalsiyum	2.973	1	0.08466	2.10e-01	1	0.65
CRP	0.170	1	0.68016	9.52e-03	1	0.92
Albumin	10.451	1	0.00123	1.56e-01	1	0.69
Ferritin	0.288	1	0.59154	6.78e-05	1	0.99
GLOBAL	106.213	14	3.0e-16	9.87e-01	14	1.00

sd:serbestlik derecesi

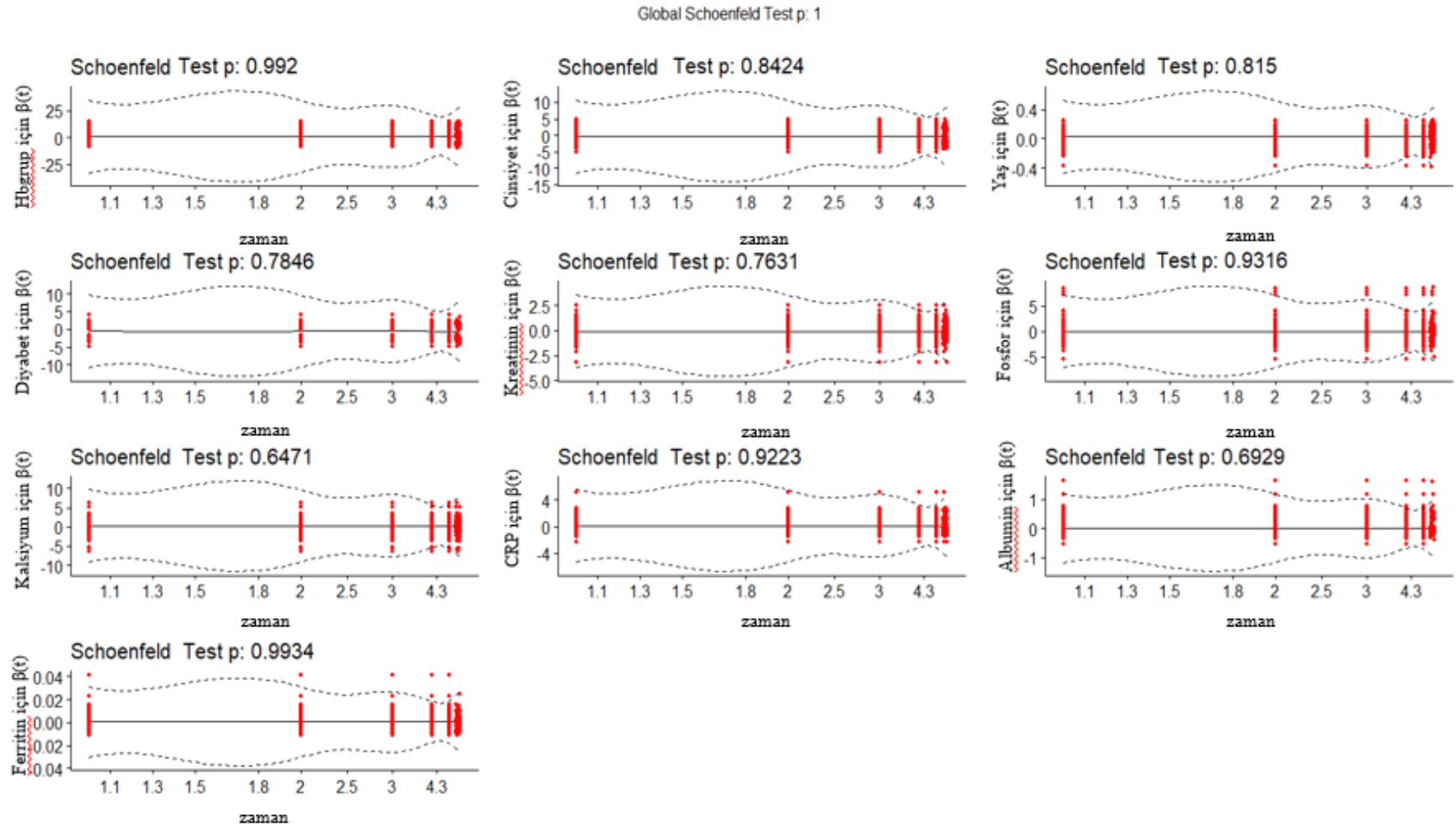
Cinsiyet, yaş, diyabet ve laboratuvar değişkenlerine göre düzeltilmiş geleneksel Cox regresyon için Schoenfeld Testine göre kreatinin, kalsiyum, CRP ve ferritin dışındaki değişkenler için ve testin genelinde orantısız hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p<0.05$).

Cinsiyet, yaş, diyabet ve laboratuvar değişkenlerine göre düzeltilmiş zamana bağlı Cox regresyon için Schoenfeld testine göre bütün değişkenler için ve testin genelinde orantısız hazard varsayımı sağlanmaktadır ($p>0.05$).

Schoenfeld testine ait grafiklere göre Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox Regresyonu yöntemi uygulandığında (Şekil 4.7) testin genelinde orantısız hazard varsayımı sağlanmamaktadır ($p<0.05$). Ancak bu modele zamana bağlı cox regresyon yöntemi uygulandığında (Şekil 4.8) bütün değişkenler için ve testin genelinde orantısız hazard varsayımı sağlanmaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4. 7 Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Geleneksel Cox Regresyonu için Schoenfeld Testi



Şekil 4. 8 Cinsiyet, Yaş, Diyabet ve Laboratuvar Değişkenlerine göre Düzeltilmiş Zamana Bağlı Cox için Schoenfeld Testi

Tablo 4. 8. Hemoglobin Ortalaması ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	Hemoglobin Ortalaması	
	r	p-değeri
Yaş	-0.133	0.016
Kreatinin	0.256**	0.000
Fosfor	0.010	0.851
CRP	-0.102	0.071
Albumin	0.162**	0.003
Ferritin	-0.174	0.002
Kalsiyum	0.128*	0.020

r: Korelasyon katsayısı; $p^* < 0.05$; $p^{**} < 0.01$

6 aylık Hemoglobin ortalaması ile yaş, kreatinin, albümin, ferritin, kalsiyum arasında ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$). Yaş, CRP, ferritin ile Hb ortalaması arasında negatif yönlü ilişki; kreatinin, fosfor, albümin, kalsiyum ile Hb ortalaması arasında ise pozitif yönlü ilişki söz konusudur. Yaş, CRP ferritin arttıkça hemoglobin ortalaması azalmakta; kreatinin, fosfor, albümin, kalsiyum arttıkça Hb ortalaması artmaktadır.

5. Tartışma

Bu çalışmada HD hastalığının komplikasyonu olan anemi tedavisi sonucunda oluşan Hb değişkenliğinin sağkalım üzerindeki etkisi, geleneksel Cox ve zamana bağlı Cox regresyon yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Mortalite ve hemoglobin değişkenliğini arasındaki ilişkiyi incelemek için iki farklı yöntem olan geleneksel cox regresyonu ve zamana bağlı cox regresyonu karşılaştırılmıştır. Analizler ilk olarak geleneksel cox regresyonu yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve Schoenfeld testi ile orantısız hazard varsayımı kontrol edilmiştir. Geleneksel cox regresyonu ile kurulmuş modellerde (düzeltilmemiş; cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltilmiş; cinsiyet, yaş ve diyabet ve laboatuvar değişkenlerine göre düzeltilmiş) orantısız hazard varsayımının sağlanmadığı görülmüştür ($p < 0.05$). Arkasından, modellerin herbiri için zamana bağlı cox regresyon yöntemi için gerçekleştirilerek orantısız hazard varsayımı tekrardan test edilmiştir. Schoenfeld test sonucuna göre zamana bağlı kurulmuş modellerde orantısız hazard varsayımı sağlanmaktadır ($p > 0.05$). Düzeltilmemiş; cinsiyet, yaş diyabete göre düzeltilmiş; cinsiyet, yaş diyabete ek olarak laboratuvar değişkenlerine göre düzeltilmiş model denemelerinin 3 ünde de geleneksel cox regresyonu için orantısız hazard varsayımının sağlanmadığı, ancak zamana bağlı cox regresyonu kurulduğu takdirde orantısız hazard varsayımının sağlandığı görülmüştür. Bu durumda, orantısız

hazard varsayımını incelemenin önemli olduğunu söylenebilir. Bazı değişkenler iki yöntem arasında farklı tahmin edilse de aynı tahminlenen değişkenler arasında HR bakımından belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca aynı tahminlenen değişkenler için geleneksel cox regresyonu ve zamana bağlı cox regresyonu arasında standart hatalar da benzer bulunmuştur.

Geleneksel ve zamana bağlı cox regresyon yöntemini inceleyen çalışmalara baktığımızda, Williams ve arkadaşları (2006) çalışmalarında ulusal veri tabanındaki diyabetik SDBY olan hastalarını hemogloblin-A₁C (HgbA₁C) seviyelerine göre gruplamışlardır. HgbA₁C seviyeleri ile 12-aylık ölüm riski arasında, laboratuvar değişkenleri için düzeltme yaptıklarında anlamlı bir ilişki gözlememişlerdir (M.E. Williams, Lacson, Teng, Ofsthun, & Lazarus, 2006).

Daha sonra izlem sürelerini 3 yıl daha genişleterek tekrarlı ölçümlerle zamana bağlı cox regresyon yöntemini kullanmışlardır. 24,875 diyabetik hemodiyaliz (HD) hastası için HgbA₁C ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; düzeltme yapmadıkları veri için, gliseminin aşırı yüksek ve düşük değerlerinde düşük sağkalım gözlemlemişlerdir. Serum albümin seviyelerinde ise önemli bir değişiklik saptamamışlardır (Mark E. Williams, Lacson, Wang, Lazarus, & Hakim, 2010). Bu çalışmada ise düzeltilmemiş modelde hemogloblinin aşırı yüksek ve düşük değerleri geleneksel cox regresyonunda anlamlı sonuç verirken, zamana bağlı cox regresyon yönteminde hemogloblinin sadece aşırı düşük değeri anlamlı sonuç vermiştir.

Bellara ve arkadaşları (2010) göğüs kanseri ameliyatı olan 979 kadındaki metastaz faktörünü incelemişlerdir. 14 yıllık izlemlerinde 264 kadın metastaz geçirmiştir. Geleneksel ve zamana bağlı cox yöntemlerini kullandıkları çalışmalarında; hormon reseptörlerinde anlamlı bir etki görmezken, zamanla değişen cox regresyon yöntemini kullandıklarında anlamlı etkiye rastlamışlardır (Bellera vd., 2010). Bu çalışmada da cinsiyet, yaş, ve diyabete göre düzeltilmiş modele ait hemogloblin grupları için geleneksel Cox regresyon yönteminde anlamlı sonuç bulunamazken, zamana bağlı Cox regresyon yöntemi kullanıldığında D-Y hemogloblin grubu için anlamlı sonuç bulunmuştur (HR:0.72, p<0.05).

Saygı ve Şenol (2011) Mart ve Nisan 2007 aralığında toplanmış kültür ortamına adapte edilen 128 bayağı dil balığına üzerindeki çalışmalarında balıkların yaşam sürelerini ve bunu etkileyen faktörleri gözlemek istemişlerdir. Bu sebeple geleneksel cox regresyon yöntemini ve zamana bağlı cox regresyon yöntemini karşılaştırmışlardır. Mortalite

üzerinde etkili değişkenleri aynı bulmuşlar ve hazard oranları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemişlerdir (Saygı & Şenol, 2011). Bu çalışmada da cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltilmiş model ile cinsiyet, yaş, diyabete ek olarak laboratuvar değişkenleri için de düzeltilmiş model için geleneksel cox regresyonu ve zamana bağlı cox regresyonu arasında HR bakımından bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak mortalite üzerinde aynı bulduğumuz değişkenler olduğu gibi farklı bulduğumuz değişkenler de olmuştur.

Bu çalışmalar (Williams ve ark. (2006), Bellara ve ark. (2010), Saygı ve Şenol (2011)) iki yöntemi karşılaştırırken hemoglobin değişkenliği üzerine yapılan çalışmalar olmadığı için kendi sonuçlarımızla karşılaştırmamız tam olarak doğru olmayabilir. Hemoglobin değişkenliği üzerinde iki yöntemi karşılaştıran daha fazla çalışma yapılmalıdır.

6. Sonuç ve Öneriler

7 yıllık izlem üresinin sonunda, 336 hastadan 190 ında mortalite gerçekleşmiştir. Hastaların %43.5'i sansürlüdür. Hastalara ilişkin medyan sağkalım süresi 60.83 ± 3.17 ay [%95 G.A. 54.62-67.04] olarak hesaplanmıştır. Kaplan Meier analizinin sonucuna göre 1, 5 ve 7 yıllık hasta sağkalımı ise sırasıyla %89, % 37 ve % 20 olarak hesaplanmıştır.

Düzeltilmemiş modelin sonucuna göre; geleneksel Cox regresyon yöntemi uygulandığında Düşük-düşük (D-D), Yüksek-yüksek (Y-Y), Düşük-orta(D-O) hemoglobin grupları anlamlı bulunurken (HR: 2.05, 1.61, 1.45; $p=0.019, 0.007, 0.002$), zamana bağlı Cox regresyon yöntemi uyguladığında sadece D-D hemoglobin grubu anlamlı bulunmuştur (HR: 2.46 , $p=0.0035$).

Cinsiyet, yaş ve diyabete göre düzeltme yapıldığında ise; geleneksel Cox regresyon yöntemine göre hemoglobin grupları için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$). Zamana bağlı Cox regresyon yöntemi uygulandığında ise D-Y hemoglobin grubu anlamlı bulunmuştur (HR: 0.72 , $p=0.005$). Cinsiyet, yaş ve diyabet hem geleneksel Cox regresyon yöntemi (HR: 0.71, 1.04, 0.53; p -değerleri=0.000) hem de zamana bağlı Cox regresyon yöntemi için anlamlı etkiye sahiptir (H;R: 0.80, 1.04, 0.57; p -değerleri=0.000).

Cinsiyet, yaş ve diyabete ek olarak laboratuvar değişkenleri için düzeltme yapıldığında ise; geleneksel Cox regresyon yöntemine göre sadece Y-Y hemoglobin grubu anlamlı bulunmuştur (HR: 1.66; $p=0.02$). Zamana bağlı Cox regresyon yöntemi uygulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Geleneksel ve zamana bağlı Cox regresyon yöntemlerinin ikisinde de cinsiyet (HR_{geleneksel}:0.61, HR_{zamana bağlı}:0.72), yaş (HR_{geleneksel}:1.03, HR_{zamana bağlı}:1.03), diyabet (HR_{geleneksel}:0.54, HR_{zamana bağlı}:0.59), CRP (HR_{geleneksel}:1.10, HR_{zamana bağlı}:1.12), ferritin (HR_{geleneksel}:1.001, HR_{zamana bağlı}:1.0005) anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Fosfor sadece geleneksel Cox regresyonunda anlamlı bulunurken (HR: 1.10, $p=0.01$) , kreatinin ve kalsiyum ise sadece zamana bağlı Cox regresyon yönteminde anlamlı bulunmuştur (HR: 0.93, $p=0.003$; HR:0.24 , $p=0.000$).

Sonuç olarak, iki yöntem arasında bazı değişkenler farklı tahmin edilse de HR bakımından belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca geleneksel cox regresyonu ve zamana bağlı cox regresyonu için aynı tahminlenen değişkenler arasında standart hatalar da benzer bulunmuştur. Ancak, orantısal hazard varsayımı sağlanmadığında zamana bağlı cox regresyon yönteminin geleneksel cox regresyon yöntemine göre daha doğru sonuç verdiği düşünülmüştür.

Daha büyük örneklemlemlerle yapılacak çalışmalar önemli olabilir. Hb değişkenliğinin mortalite üzerindeki etkisini daha doğru belirleyebilmek için zamana bağlı değişkenleri dikkate alan farklı yöntemler arasında daha fazla çalışma yapılabilir.

7. Kaynaklar

- Akpolat, T. (2018, Aralık 20). Böbrek Yetmezliği. Geliş tarihi: 03 Haziran 2020, gönderen: Tekin Akpolat website: <http://tekinakpolat.com/kronik-bobrek-hastaligi/>
- Akpolat, T., & Utaş, C. (Ed.). (2008a). Böbrek Yetmezliği: Genel Bilgiler. İçinde *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 1* (3. bs., C. 1). Samsun: Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
- Akpolat, T., & Utaş, C. (Ed.). (2008b). Diyaliz: Genel Bilgiler. İçinde *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 1* (3. bs., C. 1). Samsun: Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
- Akpolat, T., & Utaş, C. (t.y.). Anemi. Geliş tarihi: 29 Mayıs 2020, gönderen: <http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/anemi.pdf>
- Aksakoğlu, G., & Baydur, H. (2006). Sağkalım Çözümlemesi Yöntemleri. İçinde *Sağlıkta Araştırma ve Çözümleme* (2. bs., ss. 310-328). İzmir: 9 Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu.
- Alkan, N., & Alkan, B. B. (2017). Aykırı Değer Varlığında Cox Regresyon Analizi için Yeni Bir Yaklaşım. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(2), 637-643. <https://doi.org/10.19113/sdufbed.37782>
- Allgulander, C., & Fisher, L. D. (1986). Survival analysis (or time to an event analysis), and the Cox regression model—Methods for longitudinal psychiatric research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74(6), 529-535. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1986.tb06279.x>
- Alpar, R. (2017). *Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler* (5. bs.). Ankara: Detay Yayıncılık.
- Anemia in Chronic Kidney Disease | NIDDK [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases]. (t.y.). Geliş tarihi: 28 Temmuz 2020,

gönderen: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/anemia>

Anemia in ESRD [American Kidney Found.]. (t.y.). Geliş tarihi: 27 Kasım 2020, gönderen: <http://www.kidneyfund.org/anemia/anemia-in-esrd/>

Arıkan, H. (t.y.). Hemodiyaliz Yeterliliği. Geliş tarihi: 16 Haziran 2020, gönderen: Türk Nefroloji Derneği website: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/hemodiyaliz_yeterliliği.pdf

Arınsoy, T., Güngör, Ö., & Koçyiğit, İ. (Ed.). (2017). Kronik Böbrek Yetmezliği. İçinde *Böbrek Fizyopatolojisi*. Türkiye: Reaktif.

Ata, N., & Sozer, M. T. (2007). Cox Regresion Models With Nonproportional Hazards Applied To Lung Cancer Survival Data. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, 36(2), 157-167.

Bal, Z., Demirci, B. G., Karakose, S., Tural, E., Erkmen Uyar, M., Acar, N. O., & Sezer, S. (2018). Factors Influencing Hemoglobin Variability and Its Association with Mortality in Hemodialysis Patients. *The Scientific World Journal*, 2018, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2018/8065691>

Barraclough, H. (2011). Biostatistics Primer: What a Clinician Ought to Know: Hazard Ratios. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(6), 978-982.

Bellera, C. A., MacGrogan, G., Debled, M. D., Lara, C., Brouste, V., & Mathoulin-Pélissier, S. (2010). Variables with time-varying effects and the Cox model: Some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer. *BMC Medical Research Methodology*, 10(20), 1-12.

Bogaerts, K., Komarek, A., & Lesaffre, E. (2018). *Survival Analysis with Interval-Censored Data*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC.

Cai, J., & Zeng, D. (2007). Cox Proportional Hazard Model. *John Wiley & Sons*, 1-12.

- Christensen, E. (1987). Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology*, 7(6), 1346-1358. <https://doi.org/10.1002/hep.1840070628>
- Collett, D. (2014). *Modelling Survival Data in Medical Research* (3. bs.). Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC.
- Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Series B (Methodological)*, 34(2), 187-220.
- Cox, D. R., & Oakes, D. (1984). *Analysis Of Survival Data*. London: Chapman & Hall.
- Cox Model Assumptions [R-bloggers]. (2016). Geliş tarihi: 20 Aralık 2020, gönderen: <https://www.r-bloggers.com/2016/12/cox-model-assumptions/>
- Çekçeki, Ö. G. (2007). *Orantılı Hazard Modelinin Zamana Bağlı Değişkenlerle Genişletilmesi ve Çocuk Suçluluğu Üzerine Bir Uygulama* (Yüksek Lisans Tezi). Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalı, Ankara.
- Diyaliz Hastalarında Anemi. (2017). İçinde *Diyaliz Hekimi El Kitabı*. Geliş tarihi: 29 Mayıs 2020, gönderen: <https://www.diyaliz.net/single-post/2017/08/07/KONU-08-D%C4%B0YAL%C4%B0Z-HASTALARINDA-ANEM%C4%B0>
- Duman, S. (2010). *Diyaliz Hastalarında Hasta Sağkalımının Değerlendirilmesi* (Doktora Tezi). Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalı, İzmir.
- Ertürk, D. Ş. (t.y.). Kronik Böbrek Hastalığı Anemisinin Eritropoez Uyarıcı Ajanlarla Tedavi İlkeleri [Türk Nefroloji Derneği]. Geliş tarihi: 29 Mayıs 2020, gönderen: <http://www.nefroloji.org.tr/icerik.php?gid=107>
- Fielding, C. (2019). Haemodialysis. İçinde N. Thomas (Ed.), *Renal Nursing* (1. bs, ss. 179-233). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119413172.ch8>

- Fisher, L. D., & Lin, D. Y. (1999). Time-Dependent Covariates in the Cox Proportional Hazards Regression Model. *Annual Review of Public Health*, 20(1), 145-157.
<https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.20.1.145>
- Gilbertson, D. T., Hu, Y., Peng, Y., Maroni, B. J., & Wetmore, J. B. (2017). Variability in hemoglobin levels in hemodialysis patients in the current era: A retrospective cohort study. *Clinical Nephrology*, 88(11), 254-265.
<https://doi.org/10.5414/CN109031>
- Guides, E. (2016, Aralık 12). Survival Analysis Basics. Geliş tarihi: 07 Ocak 2020, gönderen: R-bloggers website: <https://www.r-bloggers.com/2016/12/survival-analysis-basics/>
- Harris, E. K., & Albert, A. (1991). *Survivorship Analysis For Clinical Studies* (C. 114). New York, NY: Marcel Dekker, Inc.
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *Applied survival analysis: Regression modeling of time-to-event data* (2. bs.). Hoboken, N.J: Wiley-Interscience.
- Icks, A., Scheer, M., Morbach, S., Genz, J., Haastert, B., Giani, G., ... Hoffmann, F. (2011). Time-Dependent Impact of Diabetes on Mortality in Patients After Major Lower Extremity Amputation: Survival in a population-based 5-year cohort in Germany. *Diabetes Care*, 34(6), 1350-1354.
<https://doi.org/10.2337/dc10-2341>
- Joint Models for Longitudinal and Survival Data. (2014, Eylül 25). Geliş tarihi: 28 Haziran 2020, gönderen: R-bloggers website: <https://www.r-bloggers.com/joint-models-for-longitudinal-and-survival-data/>

- Karasoy, D., & Keskin Kaplan, S. (2017). Yaşam Çözümlemesinde Eş Zamanlı Yaşam Süreleri. *Alphanumeric Journal*, 5(1), 85-85.
<https://doi.org/10.17093/alphanumeric.323833>
- Kassambara, A., Kosinski, M., Biecek, P., & Fabian, S. (2020). survminer: Drawing Survival Curves using “ggplot2” (Versiyon 0.4.8). Geliş tarihi: 15 Ocak 2021, gönderen: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. (2007a). *American Journal of Kidney Diseases*, 50(3), 471-530.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.008>
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. (2007b). *American Journal of Kidney Diseases*, 50(3), 471-530.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.008>
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. (2017). 7(1), 1-59.
- Klein, J. P., & Moeschberger, M. L. (2003). *Survival analysis: Techniques for censored and truncated data* (2. bs.; K. Dietz, M. Gail, K. Krickeberg, J. Samet, & A. Tsiatis, Ed.). New York, NY: Springer.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival analysis: A self-learning text* (3. bs.; M. Gail, K. Krickeberg, J. M. Samet, A. Tsiatis, & W. Wong, Ed.). New York, NY: Springer.

- Kramer, A., Boenink, R., Noordzij, M., Bosdriesz, J. R., Stel, V. S., Beltrán, P., ... Jager, K. J. (2020). The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: A summary. *Clinical Kidney Journal*, 13(4), 693-709. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa048>
- Kwon, O., Jang, H. M., Jung, H.-Y., Kim, Y. S., Kang, S.-W., Yang, C. W., ... Clinical Research Center for End-Stage Renal Disease (CRC- ESRD) Investigators. (2015). The Korean Clinical Research Center for End-Stage Renal Disease Study Validates the Association of Hemoglobin and Erythropoiesis-Stimulating Agent Dose with Mortality in Hemodialysis Patients. *Plos One*, 10(10), 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140241>
- Lee, E. T., & Wang, J. W. (2003). *Statistical methods for survival data analysis* (3. bs.). New York, NY: J. Wiley.
- McPhee, S. J., Hammer, G. D., Çoban, E., & Süleymanlar, G. (Ed.). (2012). Böbrek Hastalıkları. İçinde *Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma* (6. bs., ss. 439-464). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Munoz-Price, L. S., Frencken, J. F., Tarima, S., & Bonten, M. (2016). Handling Time-dependent Variables: Antibiotics and Antibiotic Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 62(12), 1558-1563. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw191>
- Ortaç, H. (2019). *Meme Kanseri Hastalarında Sağkalım Analizi* (Yüksek Lisans Tezi). Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Özdamar, K. (2015). *SPSS ile Biyoistatistik* (10. bs.). Ankara: Nisan Kitapevi.
- Özer, E. (2017). *Cox Regresyon Analizi ile Böbrek Yetmezliği Verileri Üzerine Bir Uygulama* (Yüksek Lisans Tezi). Mimar Sinan Güzel Sanatlar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalı, İstanbul.

- Özkan, G. (2015). Optimum HD yeterliliği değerlendirmedeki engeller nelerdir? [Türk Nefroloji Derneği]. Geliş tarihi: 02 Haziran 2020, gönderen: http://www.nefroloji.org.tr/pdf/kisokulu2015_2/07_Gulsum-Ozkan.pdf
- Paret, M. (2016). The Difference Between Right-, Left- and Interval-Censored Data [Minitab Blog]. Geliş tarihi: 08 Nisan 2020, gönderen: <https://blog.minitab.com/blog/michelle-paret/the-difference-between-right-left-and-interval-censored-data>
- Regidor, D. L., Kopple, J. D., Kovesdy, C. P., Kilpatrick, R. D., McAllister, C. J., Aronovitz, J., ... Kalantar-Zadeh, K. (2006). Associations between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis-Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(4), 1181-1191. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090997>
- Rich, J. T., Neely, J. G., Paniello, R. C., Voelker, C. C. J., Nussenbaum, B., & Wang, E. W. (2010, Eylül). Survival Analysis in R. Geliş tarihi: 29 Mayıs 2020, gönderen: https://www.emilyzabor.com/tutorials/survival_analysis_in_r_tutorial.html
- Sattar, A., Argyropoulos, C., Weissfeld, L., Younas, N., Fried, L., Kellum, J. A., & Unruh, M. (2012). All-cause and cause-specific mortality associated with diabetes in prevalent hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 13(130), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-130>
- Saygı, H., & Şenol, Ş. (2011). Using Cox Regression Model with Time Dependent Explanatory Variable for Survival Analysis of Common Sole, *Solea solea* L. *Pakistan J. Zool.*, 43(3), 497-504.
- Sertkaya, D., Ata, Nihal, & Sözer M. Tekin. (2005). Yaşam Çözümlemesinde Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenli Cox Regresyon Modeli. *Ankara Üniversitesi Tıp*

https://doi.org/10.1501/Tipfak_0000000176

Seyahi, N. (t.y.). Hemodiyaliz Yeterliliği Kavramı ve Ölçütleri [Türk Nefroloji

Derneği]. Geliş tarihi: 8 Kasım 2020, gönderen:

http://www.nefroloji.org.tr/pdf/kisokulu2015_2/06_Nurhan-Seyahi.pdf

Seyahi, N., Ateş, K., & Süleymanlar, G. (2018). Türkiye’de Renal Replasman

Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2016 Yılı

Özet Raporu. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*.

<https://doi.org/10.5262/tndt.2018.3329>

Shaikh, H., & Aeddula, N. R. (2020). Anemia Of Chronic Renal Disease. İçinde

StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Geliş tarihi:4 Aralık

2020, gönderen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>

Son, M., & Yang, S. (2019). Association between long-term hemoglobin variability

and mortality in Korean adults: A nationwide population-based cohort study.

Scientific Reports, 9(1), 17285. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53709-x>

Steps to Perform Survival Analysis in R. (2018, Mart 26). Geliş tarihi: 07 Ocak 2020,

gönderen: R-bloggers website: [https://www.r-bloggers.com/2018/03/steps-to-](https://www.r-bloggers.com/2018/03/steps-to-perform-survival-analysis-in-r/)

[perform-survival-analysis-in-r/](https://www.r-bloggers.com/2018/03/steps-to-perform-survival-analysis-in-r/)

Sturm, G., Lamina, C., Zitt, E., Lhotta, K., Lins, F., Freistätter, O., ... Kronenberg, F.

(2010). Sex-specific association of time-varying haemoglobin values with

mortality in incident dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*,

25(8), 2715-2722. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq101>

Suleymanlar, G., Utas, C., Arinsoy, T., Ates, K., Altun, B., Altiparmak, M. R., ...

Serdengecti, K. (2011). A population-based survey of Chronic Renal Disease

- In Turkey—The CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(6), 1862-1871. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq656>
- Süleymanlar, G., Ateş, K., & Seyahi, N. (Ed.). (2019). *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018*. Ankara: Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
- Sümbüloğlu, K., & Akdağ, B. (2009). *İleri Biyoistatistiksel Yöntemler* (1. bs.; G. Hatipoğlu, Ed.). Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
- Terzi, Y., Cengiz, M. A., & Bek, Y. (2005). Cox Regreson Modelinde Oransal Hazard Varsayımının Artıklarla İncelenmesi ve Akciğer Kanseri Hastaları Üzerinde Uygulaması. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 25(6), 770-775.
- Therneau, T. M., Lumney, T., Atkinson, E., & Crowson, C. (2020). survival: Survival Analysis (Versiyon 3.2-7). Geliş tarihi: 28 Eylül 2020, gönderen: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
- Thomas, L., & Reyes, E. M. (2014). Tutorial: Survival Estimation for Cox Regression Models with Time-Varying Coefficients Using SAS and R. *Journal of Statistical Software*, 61(Code Snippet 1). <https://doi.org/10.18637/jss.v061.c01>
- Uysal, C. (2015). *Dişabetik Hemodiyaliz Hastalarında HbA1c Değişkenliğinin Sağlıkım ile İlişisinin Değerlendirilmesi* (Uzmanlık Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.
- Vander, A. J., & Pooler, J. (2005). Böbrek İşlevleri, Anatomisi ve Temel İşlemler. İçinde G. Süleymanlar & A. Sifil (Ed.), *Vander’in böbrek fizyolojisi* (6. bs., ss. 1-23). Palme Yayıncılık.
- Vupa Çilengiroğlu, Ö. (2019). Orantılı Hazard Varsayımının Maden Kazalarında İstatistiksel Olarak İncelenmesi. *Karaelmas İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 33-52. <https://doi.org/10.33720/kisgd.469823>

- Williams, Mark E., Lacson, E., Wang, W., Lazarus, J. M., & Hakim, R. (2010). Glycemic Control and Extended Hemodialysis Survival in Patients with Diabetes Mellitus: Comparative Results of Traditional and Time-Dependent Cox Model Analyses. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(9), 1595-1601. <https://doi.org/10.2215/CJN.09301209>
- Williams, M.E., Lacson, E., Teng, M., Ofsthun, N., & Lazarus, J. M. (2006). Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney International*, 70(8), 1503-1509. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001789>
- World Health Organization. (1968). *Nutritional anaemias* (Report of a WHO Scientific Group Sy 405). Geneva, Switzerland. Geliş tarihi: 28 Mayıs 2020, gönderen: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf
- Xu, H., Zhang, F., Xu, W., Li, J., Zhu, J., Zhang, M., ... Qin, G. (2021). Annual glycemic variations and risk of cancer among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study in Shanghai. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 171, 108552. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108552>
- Yay, M., Çoker, E., & Uysal, Ö. (2007). Yaşam Analizinde Cox Regresyon Modeli ve Artıkların İncelenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Derg.*, 38, 139-145.
- Zhang, Y., Thamer, M., Cotter, D., Kaufman, J., & Hernán, M. A. (2009). Estimated Effect of Epoetin Dosage on Survival among Elderly Hemodialysis Patients in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 638-644. <https://doi.org/10.2215/CJN.05071008>
- Zhang, Z., Reinikainen, J., Adeleke, K. A., Pieterse, M. E., & Oudshoorn, C. G. M. G. (2018). Time-Varying Covariates and Coefficients in Cox Regression Models.

Annals Of Translational Medicine, 6(7), 121.

<https://doi.org/10.21037/atm.2018.02.12>



Ekler

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.tr
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hemodiyaliz Hastalarında Sağlıkımı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Soner DUMAN
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Öğr. Çiğdem İŞLEK
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-
	BİLGİLENDİRME FORMU	-
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 20-1.1T/ 58	Tarihi: 22.01.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyelili	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Orsilyet	İlgili (*)	Kabilm (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☒ H	
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	

ASLI GİBİDİR
ARAŞTIRMA
ETİK KURUL SEKRETER

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Sayfa 1/2
---	----------------------------------	--------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hemodiyaliz Hastalarında Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi
-----------------------	---

KARAR BİLGİLERİ		Karar No: 20-1.1T/ 58				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kablim (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Klinik Biyokimya BD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Recai MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Tolga AKŞİT Üye	Antrenörlik Eğitimi - Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	

- * Araştırma ile İlgili
** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
E.Ü. TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU SEKRETERİ

Ek-2. R Kodları

```
Hb6ay <- read_excel("C:/Users/Cigdem/Desktop/R-tez/Hb6ay.xlsx")
install.packages(c("survival", "survminer"))
library(survival)
library(survminer)
attach(Hb6ay)
kaplan.meier<-survfit(Surv(Time,Durum)~1, Hb6ay)
kaplan.meier
summary(kaplan.meier)
kaplan_meier<-ggsurvplot(kaplan.meier, color = "#2E9FDF",
                          xlab="Zaman, ay", ylab="Sağkalım Olasılığı")
log_rank<-survdif(Surv(Time,Durum)~Hbgrup, Hb6ay)
log_rank
log.rank<- survfit(Surv(Time, Durum) ~ Hbgrup ,data = Hb6ay)
ggsurvplot(log.rank)
ggsurvplot(log.rank, xlab="zaman,ay", ylab="Sağkalım Eğrisi",
            legend.title="Hbgrup", legend.labs=c("O-O", "D-D", "Y-Y", "D-O", "O-Y", "D-Y")
            font.main = 10,
            font.x = 12,
            font.y = 12,
            font.tickslab = 12)
fita<-coxph(Surv(Time,Durum)~factor(Hbgrup), Hb6ay)
fita
zpha<-cox.zph(fita)
zpha
ggcoxzph(zpha)
fita.tdc<-coxph(Surv(t1,t2,Durum)~factor(Hbgrup), Hb6ay)
fita.tdc
zpha.tdc<-cox.zph(fita.tdc)
zpha.tdc
ggcoxzph(zpha.tdc)
```

```

fitb<-
coxph(Surv(Time,Durum)~factor(Hbgrup)+factor(cinsiyet)+Yaş+factor(Diyabet),
Hb6ay)

fitb

zphb<-cox.zph(fitb)

zphb

ggcoxzph(zphb)

fitb.tdc<-
coxph(Surv(t1,t2,Durum)~factor(Hbgrup)+factor(cinsiyet)+Yaş+factor(Diyabet),
Hb6ay)

fitb.tdc

zphb.tdc<-cox.zph(fitb.tdc)

zphb.tdc

ggcoxzph(zphb.tdc)

fitc<-
coxph(Surv(Time,Durum)~factor(Hbgrup)+factor(cinsiyet)+Yaş+factor(Diyabet)+Kr
eatinin+fosfor+Kalsiyum+CRP+Albumin+Ferritin, Hb6ay)

fitc

zphc<-cox.zph(fitc)

zphc

ggcoxzph(zphc)

fitc.tdc<-
coxph(Surv(t1,t2,Durum)~factor(Hbgrup)+factor(cinsiyet)+Yaş+factor(Diyabet)+Kre
atinin+fosfor+Kalsiyum+CRP+Albumin+Ferritin, Hb6ay)

fitc.tdc

zphc.tdc<-cox.zph(fitc.tdc)

zphc.tdc

ggcoxzph(zphc.tdc)

```