

Sağlık Alanında Karar Vermede Döngüsel Süreçlerin Kullanımı: Bir Markov Model Uygulaması

The Use of Cyclic Processes in Medical Decision Making: An Application of the Markov Model

Necdet SÜT¹, Mevlüt TÜRE¹, Mustafa ŞENOCAK²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne;

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul

Başvuru tarihi / Submitted: 05.07.2006 **Kabul tarihi / Accepted:** 18.12.2006

Amaç: Çalışmada Markov modelin kavramsal yapısına açıklık getirilerek, sağlık alanında karar verme ve kestirimde bulunmada kullanımının örnek bir model ile gösterilmesi amaçlandı.

Çalışma Planı: Markov model kuramını irdelemek için hipotetik bir çalışmayla, St. Jude toplam terapi XIII B protokolünün akut lenfoblastik lösemideki etkinliğine ilişkin örnek bir model kurgulandı. Başlangıç durumu remisyon olan 10000 denemelik bir kohort benzetim çözümlenmesi düzenlenerek 10 döngü sürecinde olguların remisyonunda kalma beklentisi hesaplandı.

Bulgular: Olayların zamanlaması önemli olduğunda, zaman aşımı karar probleminde risk yaratıyorsa ve olaylar birden fazla kez tekrar edebiliyorsa (nüks gibi), Markov model söz konusu olayları tahmin etmede kullanılabilir bir modelleme türüdür. Kurguladığımız örnek modelin sonucu olarak, St. Jude toplam terapi XIII B protokolü ile tedavi gören herhangi bir olgunun 2. döngüde relapsız remisyonunda kalma olasılığının %43 olduğu ve bu döngüden sonra artan bir hızda düştüğü bulundu.

Sonuç: Markov modeller yardımıyla klinik stratejilerin maliyet, etkinlik ve yaşam kalitesi ölçütleri sentez edilerek, bunların sonucunda yaşam beklentisi, kalite düzeltmeli yaşam beklentisi ve yaşam maliyeti hesaplanabilir.

Anahtar Sözcükler: Markov model; döngüsel süreç; karar; kestirim.

Objectives: We aimed to explain the conceptual basis of the Markov model and to show the use of this model by an example application in medical decision making and medical predicting.

Study Design: An example model regarding the effectiveness of St. Jude Total Therapy XIII B protocol in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) was hypothesised to evaluate the Markov model concept. The expected remission probabilities in 10 cycles were calculated in a cohort simulation with 10,000 trials, in a cohort in remission in the initial state.

Results: Markov models are effective prediction models when the timing of events is important, when the decision problem involves risk over time and when events may happen more than once (as in recurrence). Markov models can be used in estimating such events. As a result of derived model, the remission probability without relaps of any case treated with St. Jude Total Therapy XIII B protocol in ALL disease in the second cycle was found as 43% and it was sharply reduced after this cycle.

Conclusion: Cost, effectiveness, and health-related quality of life criteria of clinical strategies can be synthesised by the help of Markov models and used in the calculation of life expectancy, quality adjusted life expectancy and lifetime cost.

Key Words: Markov model; cyclic process; decision; prediction.

Modelleme kavramı farklı disiplinlerde kullanılmaktadır. "Araştırma Çıktılarının Değerlendirilmesi"nde (Outcomes Research) model, tedavi yöntemlerinin hasta/toplum açısından çeşitli durumlarda sağlık ve ekonomik sonuçlarının gösterildiği matematiksel yapı olarak ifade edilebilir. Diğer bir deyişle ilgilenilen özel bir fenomenin (hastalık, tedavi vb.) aslına çok benzeyen bir durumu yaratmak için değişkenler arası ilişkilerin sistematik yapılarıyla ilgilenildiği analitik yapıdır. Model yapılarıyla fenomenin ana parametrelerinin gelecekteki değerleri tahmin edilebilir ve bu parametreler arasındaki ilişkiler ortaya konulabilir, ayrıca modelde zaman boyutu da yer alabilir.^[1-3]

Beck ve Pauker'in 1983 yılında tıbbi uygulamalarda prognozu belirlemek için karar ağacı modellerinden farklı olan Markov modellerinin uygulanabilirliğini tanımlamalarının ardından bu modeller artan bir hızla sağlık alanında kullanılmaya başlanmıştır.^[3]

Çalışmamızda, dünya literatüründe sağlık alanında karar vermede ve kestirimde bulunmada oldukça yaygın olarak kullanılan, ancak ülkemiz literatürü tarandığında sağlık alanında uygulaması bulunamayan Markov modelin döngüsel süreçlerde karar vermede ve geleceğe yönelik kestirimde bulunmada kullanımının akut lenfoblastik lösemiye (ALL) ilişkin örnek bir model ile gösterilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Markov model

Markov model, sonlu sayıda durumla ifade edilebilen bir olasılıksal karar sürecinde, bu durumlar arası geçişlerin olasılık değerleriyle –sürecin bir durumundan diğer bir durumuna geçmesi olasılığı– ifade edildiği yapıdır. Amaç, incelenen sorunun beklenen sonucuna ilişkin optimum yapıyı belirlemektir.^[3,4]

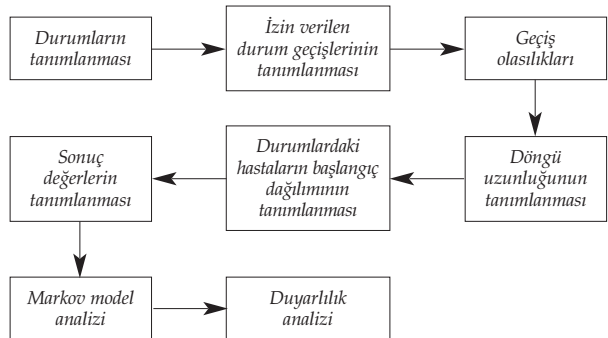
Model hastaları incelenen sağlık durumunun sonuçlarına göre kategorik yapıda ele almaktadır ve bu kategorik yapılara modelde 'Markov durumları' adı verilmektedir. Durum kavramıyla, Markov sistemindeki olası tüm sağlık sonuçları ifade edilmektedir. Markov sistemi belli bir zamanda sadece bir sağlık durumunu göster-

mektedir. Markov modelde durumlar dairesel sembollerle gösterilmektedir. Modelde geçişler, dairesel sembollerle gösterilen Markov durumlarının geçiş yönünü gösteren oklarla birleştirilmesiyle ifade edilmektedir. Geçiş, Markov diyagramında bir sağlık durumundan diğer bir sağlık durumuna geçilmesi olasılığını göstermektedir. İyi bir sağlık durumundan kötü bir sağlık durumuna geçiş 'başarısızlık oranıyla', kötü bir sağlık durumundan iyi bir sağlık durumuna geçiş 'onarım (iyileşme, şifa) oranıyla' ifade edilmektedir.^[3,5-9] Markov model bir kohort ya da Monte Carlo benzetimi gibi cebirsel olarak matrisle değerlendirilebilir. Ayrıca Markov modeller yardımıyla klinik olayların gösteriminde bir döngü ağacı kullanılarak 'Markov döngü ağacı' bir kohort ya da Monte Carlo benzetimi gibi değerlendirme yapılabilir.^[3,5]

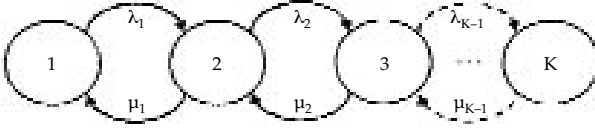
1- *Kohort benzetimi*: Hastalık durumlarının herhangi birinde hipotetik bir kohort hasta grubu ile başlanan modelde kohort model süresince izlenir. Zamanın herhangi bir anında herhangi bir durumda kohort oranı ve her bir durumun ortalama süresi hesaplanabilir.

2- *Monte-Carlo benzetimi*: Çok sayıda hipotetik hasta model sürecinde tek tek geçer ve bunların geçiş yolları kaydedilir. Monte-Carlo yaklaşımının avantajı, ayrılma (dispersiyon) süresinin tahmininin tek tek simülasyon verilerinden elde edilebilir olmasıdır.

Markov model, zamana bağlı olarak tekrarlayan olayların gösterimini ve bu olaylarla ilgili klinik durumların olasılık ve yararlarının daha hızlı gösterimini sağlamaktadır.^[3,5,10-12] Modelin geliştirilme aşamaları Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Markov model geliştirme aşamaları.



Şekil 2. K aşamalı geriye dönülebilir Markov modelinde geçişlerin grafiksel gösterimi.

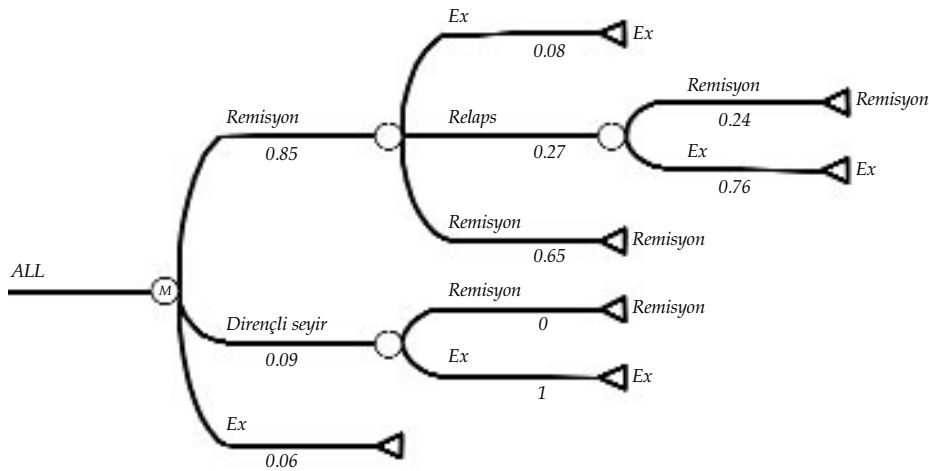
Herhangi bir hastalığın K farklı aşamasında seyrinin N bağımsız birimde incelendiğini düşünelim. Bunu yapabilmek için K aşamalı olasılıksal sürecin düzenlenmesi gerekmektedir.

Homojen zaman dilimlerinde izlem yapılmış K geriye dönülebilir aşamalı uzunlamasına bir Markov modellemenin geçiş grafiği Şekil 2’de gösterilmiştir.^[6]

Şekil 2’deki düğümler ilgilenilen olayın (hastalık, tedavi v.b.) K aşamasını, oklar ilgilenilen geçiş oranlarının olası geçiş yönünü göstermektedir. λ_k , k durumundan k+1 durumuna geçiş oranını $\mu_k \{1, \dots, (K-1)\}$ ’deki tüm k değerleri için k+1 durumundan k durumuna onarım (iyileşme, şifa) oranını ifade etmektedir.

Akut lenfoblastik lösemiye ilişkin Markov model kurgulaması

Markov modelin sağlık alanında uygulanabilirliğini göstermek amacıyla literatür bilgileri^[13,14] ve uzman görüşleri doğrultusunda St. Jude toplam terapi XIII B protokolünün akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalığında tedavi etkinliğine ilişkin bir model öngörülmüştür. Model oluştururken öncelikle ALL’ye ilişkin sonuç durumlar saptanarak aşağıdaki gibi belirlenmiştir.



Şekil 3. Markov döngü ağacı (M, Markov düğümü). ALL: Akut lenfoblastik lösemiye.

I- Remisyon

II- Relaps

III- Dirençli seyir

IV- Ex

Hastalığın sonuç durumları arasında izin verilen durum geçişleri aşağıdaki şekilde olabilmektedir.^[13]

Remisyon \longrightarrow remisyon/relaps/ex

Relaps \longrightarrow remisyon/ex

Dirençli seyir \longrightarrow remisyon/ex

Geçiş matrisi Δ aşağıda ifade edilmektedir.

	Remisyon	Relaps	Dirençli seyir	Ex
Remisyon	0.65	0.27	0	0.08
Relaps	0.24	0	0	0.76
Dirençli seyir	0	0	0	1
Ex	0	0	0	1

Geçiş matrisi yardımıyla veri türetimi gerçekleştirilmiştir. Analizlerde TreeAges Data 3.5 programı kullanılmıştır. Kurguladığımız çözümlerde Markov modelin döngü uzunluğu olarak beş yıl öngörülmüştür. Ayrıca modele girecek ALL hastalarının başlangıç durum dağılımı olarak Weibull dağılımı öngörülmüştür. Dağılım tipinin Weibull olarak alınmasının nedeni sözkonusu türetilen verilerin bu dağılım tipine uyum göstermesidir.

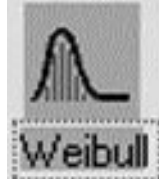
Weibull dağılımı

$$F(x, a, c) = 1 - e^{-(x/a)^c}$$

$$x > 0; a, c > 0$$

a: Ölçek parametresi;

c: Şekil parametresi.

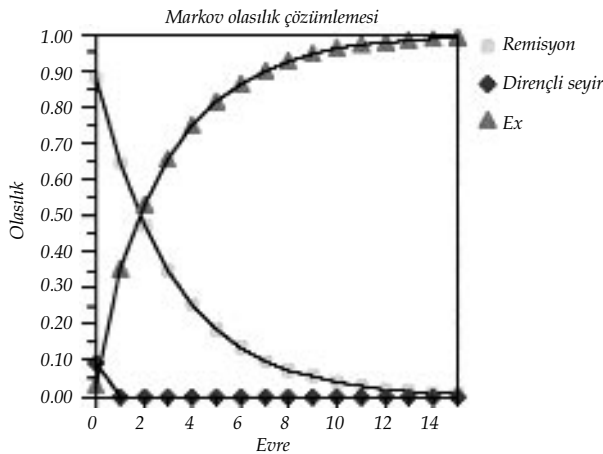


BULGULAR

Markov model çözümü sonucu ALL'ye ilişkin Markov dögü ağacı Şekil 3'te gösterilmiştir. Şekilde ALL kohortunun her bir dögüdeki dağılımı, sonuç durumlar arasındaki olası geçiş yolları ve geçiş olasılıkları yer almaktadır.

Şekil 4, Markov dögü ağacının (Şekil 3) çözümü sonucu Markov durumlarına göre elde edilen ilk 15 dögüye ilişkin kohortun her bir dögüdeki dağılımının grafiksel gösterimini ifade etmektedir. Şekle göre dögü uzunluğu arttıkça (>2) söz konusu kohortun ex olma olasılığının remisyon kalma olasılığından daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Dirençli seyreden olguların tümü izlem döneminde remisyon girmeden ex oldukları için bu Markov durumunun diğer dögülerdeki olasılık değerleri 0 olarak yer almaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi hastalığında amaç olguyu relaps ya da ex olmadan remisyonda tutabilmektir. Bu nedenle başlangıç durumu remisyon olan 10000 denemelik bir kohort benzetim çözümü düzenlenerek 10 dögü sürecinde olguların remisyon kalma beklentisi



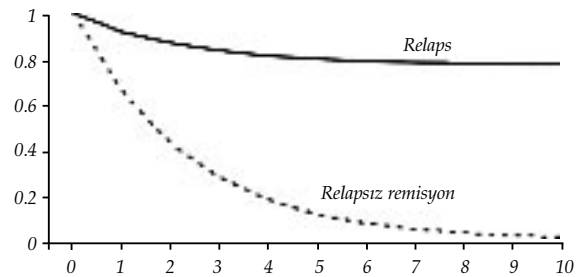
Şekil 4. Akut lenfoblastik lösemi Kohortunun Markov olasılık çözümlemesi.

hesaplanmıştır. Söz konusu tedavi uygulaması ile dögülerde relaps olmadan remisyon kalma ve relaps olma olasılıkları Şekil 5'te yer almaktadır. Şekle göre 2. dögüde herhangi bir olgunun relapsız remisyon kalma olasılığı %43'tür, bu dögüden sonra olasılık artan bir hızda düşmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmada, St. Jude toplam terapi XIII protokolünün ALL'deki tedavi etkinliği Markov analiz ile incelendi. Modelde dögü süreleri uzadıkça ALL hastalarının relapsız remisyon kalması olasılıklarının hızla düştüğü bulundu. Farklı bir alan olmakla birlikte, Borget ve ark.^[15] akciğer kanserli hastaları konu alan çalışmalarında Markov analiz kullanmışlar ve RHE (recombinant human erythropoietin) kullanımının hastaların hemoglobin değerlerini anlamlı olarak yükselttiğini ve kan transfüzyonu ihtiyacını anlamlı olarak düşürdüğünü göstermişlerdir.

Tedavi yöntem/rejimlerine bağlı olarak hastalıkların gelecekteki seyri çok büyük önem taşımaktadır. Hastalık sonuç değerlerinin gelecekte ne olabileceği –incelenen olay ölümcül sonuç değer oluşturabiliyorsa ya da toplumda nadir gözleniyorsa, AIDS gibi– yönünde kestirimlerde bulunabilmek sağlık alanındaki karar vericiler ve hastalar için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle Markov modeller, zamana bağlı olarak tekrarlayan olayların ve bu olaylarla ilgili klinik durumların olasılık ve yararlarını ele almak için karar vericilere yol gösteren bir araç olarak kullanılabilirler. Markov modelde tanımlanan sağlık durumları arasında geçiş olasılıkları kullanılarak belirsiz olaylara ilişkin model oluşturulabilir. Model, hastalıkların zaman sü-



Şekil 5. Markov remisyon izi.

recinde birbirini izleyerek gözlemlendiği durumlarda –örneğin stabil anjinalı hastaların akut Mİ geçirmesi ya da lokal meme kanserli hastalarda kanserin yeniden nüks etmesi gibi– bu hastalıklara ilişkin kestirimlerde bulunmaya olanak tanır. Modelin döngüsel yapısı yardımıyla belli bir zamanda veya zaman sürecinde meydana gelecek olaylar tahmin edilebilir.

Sonuç olarak, Markov modeller yardımıyla (alternatif) klinik stratejilerinin yaşam beklentileri, kalite düzeltmeli yaşam beklentileri ve yaşam maliyetleri hesaplanarak, söz konusu yöntemlerin maliyet, etkinlik ve sağlıkla ilgili hastaya sağlayabileceği yaşam kaliteleri değerlendirilebilir. Ayrıca model Monte Carlo ve kohort benzetimleri yardımıyla nadir gelişen olayları makul bir zaman süreci içerisinde ele almak için uygun bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Drummond MF, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. Oxford University Press; 2001.
2. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ* 1997;6:217-27.
3. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-38.
4. Taha HA. Operation research an introduction. 6th ed. London: Prentice-Hall; 1997.
5. Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. Decision making in health and medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
6. Kousignian I, Autran B, Chouquet C, Calvez V, Gomard E, Katlama C, et al. Markov modelling of changes in HIV-specific cytotoxic T-lymphocyte responses with time in untreated HIV-1 infected patients. *Stat Med* 2003;22:1675-90.
7. Karnon J. Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. *Health Econ* 2003;12:837-48.
8. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409.
9. Michaels JA, Galland RB. Management of asymptomatic popliteal aneurysms: the use of a Markov decision tree to determine the criteria for a conservative approach. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:136-43.
10. McLaughlin FS, Pickhardt RC. Quantitative Techniques for management decisions. Boston: Houghton Mifflin Company; 1997.
11. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1153-61.
12. Emparan C, Wolters H, Laukotter M, Dame C, Senninger N. Cost-effectiveness analysis of basixlimab induction and calcineurin-sparing protocols in “old to old” programs using Markov models. *Transplant Proc* 2003;35:1324-5.
13. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002;:162-92.
14. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-6.
15. Borget I, Tilleul P, Baud M, Joly AC, Dagueneil A, Chouaid C. Routine once-weekly darbepoetin alfa administration is cost-effective in lung cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a Markov analysis. *Lung Cancer* 2006;51:369-76.