

ANALIZA PREŽIVLJAVANJA - ŽIVOTNE TABELE

Velizar Stanišić, Dragan Bogdanović, Zoran Jančić i Svetlana Stević

Životne tabele su jedan od osnovnih alata vitalne statistike. One prikazuju na poseban način specifični mortalitet određene grupe stanovništva u odabranom vremenskom razdoblju. Osnovna namena ovih tabela je da pruže verovatnoću umiranja i/ili verovatnoću preživljavanja grupe osoba u toku života, a u zavisnosti od godina starosti, kao i preživljavanje i/ili umiranje kod obolelih od nekog oboljenja.

U ispitivanju krajnji događaji najčešće su ozdravljenje, smrt ili remisija, a studije uglavnom obuhvataju i ispitanike kod kojih krajnji događaj još uvek nije nastupio u vreme sprovođenja analize. Vreme do krajnjeg događaja mora biti duže od dosadašnjeg vremena preživljavanja. Vrednost kojom mi raspolažemo naziva se popisana vrednost. Metode analize moraju biti takve da mogu koristiti popisane vrednosti.

Verovatnoća smrtnosti u toku jedne godine predstavlja osnovni element životnih tabela, a pomoću njega se izračunavaju svi ostali elementi. *Acta Medica Medianae 2003; 42(1):31-42.*

Ključne reči: analiza preživljavanja, popisana vrednost, verovatnoća smrtnosti, očekivano trajanje života

Institut za zaštitu zdravlja u Nišu

Kontakt: Dragan Bogdanović

Institut za zaštitu zdravlja u Nišu,

Braće Tasković, 18000 Niš, Srbija i Crna Gora

e-mail: izzz-ni@bankerinter.net

Subjekti ulaze u studiju zdravi, za razliku od kliničkog ispitivanja gde su subjekti na početku ispitivanja već oboleli od određene bolesti.

Mnoge od metoda koje se koriste u analizama preživljavanja bazirane su na korišćenju life-tables (životnih tabela) i naš članak opisuje ove tabele.

Uvod

U mnogim studijama varijabla koja nas interesuje je vreme koje će proteći pre nego što neki događaj nastupi. Ovaj događaj može biti smrt ili smrt od određene bolesti i zbog toga se analize ovakvih podataka nazivaju analize preživljavanja.

Primer ovakve studije može biti kliničko ispitivanje nove vrste terapije kod malignih tumora čija je prognoza nepovoljna (1). U ovakvom ispitivanju krajnji događaj je smrt ili remisija. Studija može obuhvatiti ispitanike kod kojih krajnji događaj još uvek nije nastupio u vreme sprovođenja analize. Iako je vreme do krajnjeg događaja kod ovakvih bolesnika nepoznato, postoje neke informacije o njegovoj vrednosti, a jedna od njih je ta da ovo vreme mora biti duže od dosadašnjeg vremena preživljavanja. Vrednost kojom mi raspolažemo u trenutku analize naziva se *popisana vrednost* (engl.: censored value). Metode analize moraju biti takve da mogu koristiti ovakve popisane vrednosti. Često su mnoge druge varijable koje su dobijene na početku ispitivanja i preživljavanje međusobno povezani, pa se ove varijable mogu smatrati za prognostičke. Metode analiza moraju biti takve da mogu obavljati izračunavanja na osnovu distribucije prognostičkih varijabli u uzorku koji se ispituje.

Drugi primer studije u kojoj se koristi analiza preživljavanja je studija specifičnog profesionalnog mortaliteta u kojoj se ispituje da li grupa radnika koja je izložena zagađivaču iskazuje povećan mortalitet u poređenju sa mortalitetom populacije čiji je ona deo (2).

1. Stopa opšteg i specifičnog mortaliteta

Mortalitet, umiranje stanovništva u vremenu se prati preko opšte stope i specifičnih stopa smrtnosti.

Stopa opšte smrtnosti je broj umrlih bez obzira na uzrok smrti na određenom području u toku jedne kalendarske godine na 1000 stanovnika tog područja. Izračunava se po formuli:

$$Mt = \frac{\text{broj umrlih}(U)}{\text{broj stanovnika sredinom godine}(S)} \cdot 1000$$

U centralnoj Srbiji u toku 1991. godine ukupno je umrlo 62 523 stanovnika, a procenjeni broj stanovnika sredinom godine je iznosio 5 811 000, tako da je opšta stopa smrtnosti bila:

$$Mt = \frac{U}{S} \cdot 1000 = \frac{62.523}{5.811.000} \cdot 1000 = 10,8$$

Opšta stopa smrtnosti daje ograničenu informaciju, pa je nepouzdana kao indikator za procenu zdravstvenog stanja stanovništva. Pogotovu je nepouzdana za prostorna poređenja, jer visina opšte stope pored ostalog zavisi i od starosne strukture stanovništva. Kosovo je imalo u 1991. godini najnižu opštu stopu smrtnosti (tabela broj 31), ali to ne znači i da je na ovom području najpovoljnije zdravstveno stanje stanovništva, jer je ona posledica pre svega velikog udela mladog stanovništva u ukupnom broju (943 810 ili 48% stanovništva od 0 do 19 godina, a stanovništvo preko 65 godina: 87 141 ili 4,4%).

Tabela 1. Opšte stope mortaliteta u Republici Srbiji u 1991. godini

Područje	Stanovništvo sredinom godine	Broj umrlih	Opšta stopa
Republika Srbija	9.792.000	97.598	10,0
Centralna Srbija	5.811.000	62.523	10,8
AP Vojvodina	2.014.000	26.549	13,2
AP Kosovo	1.967.000	8.526	4,3

Izvor: Statistički godišnjak Srbije za 1993. godinu. Republički zavod za statistiku, Beograd, maja 1994. godine.

Tabela 2. Stope smrtnosti populacije starosti od 1 do 4 godine u Republici Srbiji u 1991. god.

Područje	Umrli			Stope	
	m	ž	ukupno	m	ž
Republika Srbija	266	191	457	0,8	0,6
Centralna Srbija	90	60	150	0,6	0,3
AP Vojvodina	31	13	44	0,6	0,3
AP Kosovo	145	118	263	1,2	1,1

Izvor: Statistički godišnjak Srbije za 1993. godinu. Republički zavod za statistiku, Beograd, maja 1994. godine.

Nasuprot ovom stanju u Vojvodini je opšta stopa smrtnosti pokazivala 3 puta veću vrednost (13,2‰), ali je u Vojvodini udeo starih preko 65 godina iznosio 238051 ili 11,8%, dok je populacija dobne grupe 0-19 godina (517 803) učestvovala sa 25,7% (2 puta manje nego na Kosovu).

Zbog ovakve nepouzdanosti opšte stope smrtnosti, pri teritorijalnim poređenjima pribegava se izračunavanju tzv. *standardizovanih stopa opšte smrtnosti*, gde se kao baza uzima starosna struktura stanovništva jednog područja, pa se starosne strukture ostalih prilagode datoj strukturi i izračunaju stope.

No, kako mortalitet nije u prvom planu ovog poglavlja, to se nećemo zadržavati na metodama izračunavanja standardizovanih stopa smrtnosti. Čitaoca upućujemo na konsultaciju udžbenika iz demografije.

Specifične stope mortaliteta u odnosu na pol, uzrast i uzrok smrti daju validnije informacije i mogu poslužiti kako za vremenska, tako i za teritorijalna poređenja.

Specifične stope mortaliteta se izračunavaju po formulama:

a) *Prema polu*

$$M_m = \frac{\text{broj umrlih muškog pola}}{\text{broj stanovnika muškog pola}} \cdot 1000$$

$$M_{\text{ž}} = \frac{\text{broj umrlih ženskog pola}}{\text{broj stanovnika ženskog pola}} \cdot 1000$$

b) *Prema uzrastu*

$$M_t = \frac{\text{broj umrlih odredjenog uzrasta}}{\text{broj stanovnika istog uzrasta}} \cdot 1000$$

c) *Prema uzroku smrti*

$$M_t = \frac{\text{broj umrlih od odredjene bolesti}}{\text{broj stanovnika (broj eksponiranih)}} \cdot 1.000 \text{ ili } 10.000 \text{ ili } 100.000$$

U toku 1991. godine u centralnoj Srbiji zbog kardiovaskularnih oboljenja je umrlo 33.623 (53,8% od ukupno umrlih) pa je specifična stopa:

$$M_t = \frac{33.623}{5.811.000} \cdot 1000 = 5,8\%$$

Vojvodina:

$$M_t = \frac{15.740}{2.014.000} \cdot 1000 = 7,8\%$$

U Vojvodini je u toku 1991. godine zbog kardiovaskularnih oboljenja umrlo 15 740 (59,3% od ukupno umrlih) pa je stopa iznosila 7,8 umrlih na 1000 stanovnika.

Na Kosovu u istoj godini zbog kardiovaskularnih oboljenja umrlo je 3841 (45,05%) tako daje stopa iznosila:

$$M_t = \frac{3.841}{1.967.000} \cdot 1000 = 1,95\%$$

1.1. *Životne tabele (Life tables)*

Životne tabele ili mortalitetne tabele prikazuju na poseban način specifični mortalitet određene grupe stanovništva u odabranom vremenskom razdoblju.

"Life tables" je prvi konstruisao engleski astronom E. Hally (1656-1742), poznatiji po otkrivanju komete koja nosi njegovo ime.

Osnovna namena ovih tabela je da pruže verovatnoću umiranja i/ili verovatnoću preživljavanja grupe osoba u toku života, a u zavisnosti od godina starosti. Naime, od određenog broja istovremeno rođenih u toku prvih 12 meseci umre izvestan broj (umrla novorođenčad i odojčad) tako da manji broj doživi prvu godinu. To se isto događa u sledećoj godini života i tako u vremenu dok ne izumre cela generacija istovremeno rođenih.

Na isti način se odvija preživljavanje i/ili umiranje kod obolelih i lečenih od nekog istog oboljenja. Pojedinci fatalno završe u prvoj godini, drugi u drugoj, a izvestan broj ozdravi ili preživi dugi niz godina.

Osnovni elementi "Life tables" su:

x	l_x		N_x	o
0				
1				

- x = dobna starost: 0 godina, 1, 2, 3... 65 i više.

- l_x = broj živih na početku pojedinih godina starosti, koje sadrži kolona x. Na primer: l_0 = broj živorođenih, l_1 = broj koji je doživio početak prve godine (broj živorođenih manje umrlih u toku prvih 12 meseci života). l_{50} = broj onih koji su iz iste generacije doživeli 50. godinu, odnosno koji su preživeli 49 godina i ušli živi u pedesetu godinu.

- q_x = verovatnoća smrtnosti između x-te i x+1 godine starosti. q_{40} označava kolika je verovatnoća da pojedinac iz generacije, koji je navršio 40 godina umre u toku 41. godine života.

- d_x = broj umrlih u toku godine u pojedinim godinama života. d_4 = broj umrlih u toku 4. godine života.

- N_x = Ukupni broj godina koje su svi pojedinci preživeli između x-te i x+n godina starosti i

- e_x° = očekivano trajanje života. e_0° označava očekivano trajanje života pri rođenju; e_{50}° je očekivano trajanje života posle doživljene 50. godine starosti.

1.2. Verovatnoća smrtnosti između x-te i x+1 godine starosti

Verovatnoća smrtnosti u toku jedne godine (q_x) predstavlja osnovni elemenat životnih tabela. Kada se utvrdi verovatnoća smrtnosti, onda je izračunavanje svih ostalih vrednosti veoma lako.

Verovatnoca ili rizik smrtnosti q_x predstavlja odnos između broja umrlih (U) i broja živih (S) početkom starosne godine, kojima se dodaje polovina broja umrlih tog godišta. Iz ove definicije proizilazi i formula za verovatnoću smrtnosti:

$$q_x = \frac{U}{\left(S + \frac{U}{2}\right)}$$

gde je: U = broj umrlih u toku jedne starosne godine, S = broj živih na kraju iste starosne godine, odnosno broj živih koji ulaze u narednu godinu života.

Imenitelju S koji predstavlja broj živih početkom naredne starosne godine, dodaje se i polovina umrlih u toku prethodne godine, jer ljudi umiru u toku cele godine, pa je logično da je jedna polovina od umrlih bila živa do polovine te godine.

Pretpostavimo da je od 50 000 istodobno rođene dece muškog pola, 4. godinu preživelo 46 845, a u toku 5. godine umrlo 70. Kako nam je poznat i broj žive dece i broj umrle dece, verovatnoca umiranja za petu godinu starosti iznosi:

$$q_x = \frac{U}{S + \frac{U}{2}} = \frac{70}{46\,845 + \frac{70}{2}} = \frac{70}{46\,845 + 35} = \frac{70}{46\,880} = 0,0015$$

Dobijenu verovatnoću možemo da prevedemo u stope:

$$q_x = 0,0015 \cdot 100 = 0,15\%$$

$$q_x = 0,0015 \cdot 1000 = 1,5\%$$

Verovatnoća umiranja (q_x) može da se izračuna i na drugi način, preko specifične stope umiranja, s tom razlikom što se *odnos izračunava na jedno lice*:

$$Mt = \frac{U}{S} \quad \text{odavde: } U = S \cdot Mt$$

Ako ovu vrednost za broj umrlih zamenimo u formuli:

$$q_x = \frac{U}{S + \frac{U}{2}} \quad \text{dobijamo: } q_x = \frac{S \cdot Mt}{S + \frac{S \cdot Mt}{2}}$$

Deljenjem brojitelja i imenitelja sa S, dobija se:

$$q_x = \frac{Mt}{1 + \frac{Mt}{2}}$$

Množenjem sa 2 i ova formula može da se uprosti i dobijamo:

$$q_x = \frac{2Mt}{2 + Mt}$$

gde je Mt specifičan mortalitet određenog godišta tj. broj umrlih tog godišta na jednog živog na početku tog godišta. Za navedeni primer muške dece, za petu godinu starosti:

$$Mt = \frac{70}{46.845} = 0,001493$$

pa je:

$$q_x = \frac{2 \cdot 0,001493}{2 + 0,001493} = \frac{0,002986}{2,001493} = 0,001493 \approx 0,0015$$

Dobijena je ista vrednost za verovatnoću kao i pri prvom postupku, odnosno kao i iz apsolutnih vrednosti.

Ukupna verovatnoća preživelih i umrlih iznosi jedan ili sto posto:

$$p_x + q_x = 1 = 100\%$$

pa je odavde verovatnoća preživljavanja:

$$p_x = 1 - q_x$$

Za primer dečaka, verovatnoća preživljavanja u 5. godini starosti iznosi:

$$p_x = 1 - 0,0015 = 0,9985 \text{ ili } 99,85\%$$

1.3. Način utvrđivanja broja živih i broja umrlih

Za formiranje "tekucih životnih tabela" (Current life tables) obično se uzima hipotetična populacija od $l_0 = 100.000$. Zatim se izračunava "broj umrlih (d_x)" pre navršene 1, 2, 3, ... godine života po formuli:

$$d_x = i_x - q_x$$

gde je:

d_x = broj umrlih

l_x = broj živih na početku pojedinih godina starosti i

q_x = verovatnoća smrti između x-te i x + 1 godine starosti (q_{15} znači verovatnoću da pojedinac koji je navršio 15. godinu života umre u toku 16. godine).

Broj živih se izračunava po formuli:

$$l_{x+1} = l_x - d_x$$

l_{x+1} = broj osoba koje će doživeti odgovarajuću godinu starosti (l_{15+1} = broj osoba koje će doživeti 16. godinu života).

d_x = umrli u toku prethodne godine.

Sušтина celokupnog problema je u izračunavanju verovatnoće smrtnosti - q_x (3). Obično se ona izračunava u popisnim godinama stanovništva (svake desete godine) pa se zatim konstruišu mortalitetne tabele po polu. Kako je već naglašeno polazi se od hipotetičnih $l_0 = 100.000$ živih u nultoj godini. Verovatnoća smrti za muški pol u periodu od 1960. do 1962. godine u tadašnjoj SFRJ za 100 000 u nultoj godini je iznosila:

$$q_0 = 0,08799$$

pa je broj umrlih:

$$d_x = l_0 \cdot q_0 = 100.000 \cdot 0,08799 = 8.799$$

U prvu godinu života su ušli:

$$l_1 = l_0 - d_0 = 100.000 - 8.799 = 91.201 \text{ ili}$$

$$p_0 = 1 - q_0 = 1 - 0,08799 = 0,91201$$

pa je broj preživelih:

$$l_1 = l_0 \cdot p_x = 100.000 \cdot 0,91201 = 91.201$$

Verovatnoće smrti i preživljavanja za prvu godinu života bile su:

$$q_1 = 0,1134, \text{ a}$$

$$p_1 = 1 - 0,1134 = 0,8866$$

pa je:

$$d_1 = l_1 - q_1 = 91.201 \cdot 0,1134 = 10.342$$

$$l_2 = l_1 - d_1 = 91.201 - 10.342 = 80.859$$

$$\text{ili } l_2 = l_1 \cdot p_1 = 91.201 \cdot 0,8866 = 80.859$$

Broj živih muškaraca koji su doživeli 50. godinu života (započeli 50. godinu) iznosio je $l_{50} = 80.898$, a verovatnoća smrtnosti ovog godišta je bila: $q_{50} = 0,00735$ pa je:

$$U = 80.898 \cdot 0,00735 = 594,6 \quad 595$$

tako da je 51. godinu života započelo:

$$80.898 - 595 = 80.303$$

1.4. Izračunavanje očekivanog trajanja života

Ako iz životnih tabela saberemo sve žive (preživele) datih godina starosti, dobijamo sumu godina života svih 100.000 živorođenih:

$$N_0 = l_0 + l_1 + l_2 + l_3 + \dots + l_n$$

Očekivano trajanje života za 100.000 živorođenčadi bilo bi:

$$e_x^0 = \frac{N_0}{l_0} = \frac{N_0}{100.000}$$

Ako za neko područje, za žensko stanovništvo ukupan broj godina (broj godina koje su svi pojedinci preživeli između x-te i x + n godina starosti) iznosi 7.429.423, onda je očekivano trajanje života ženskog stanovništva pri rođenju:

$$e_x^0 = \frac{N_0}{100.000} = \frac{7.429.423}{100.000} = 74,29 \text{ godina}$$

Dobijenu vrednost treba umanjiti za pola godine paje:

$$e^0 = 74,29 - 0,5 = 73,79 \quad 74$$

Očekivano trajanje života za one koji su doživeli 50. godinu života (l_{50}) dobija se na sledeći način:

$$N_{50} = l_{50} + l_{51} + l_{52} + \dots + l_n$$

odakle:

$$e_x^{50} = \frac{N_{50}}{l_{50}} - 0,5$$

Direktna formula za izračunavanje očekivanog trajanja života bila bi:

$$e_x^0 = \frac{\sum (l_{x+1} + l_{x+2} + \dots)}{l_x + 0,5}$$

Prve mortalitetne tabele za Jugoslaviju izrađene su posle Drugog svetskog rata, za razdoblje od 1952. do 1954. godine, a na osnovu popisa iz 1953. godine. Krajem 1968. godine izrađene su tabele za razdoblje od 1960. do 1962. godine prema popisu iz 1961. godine.

2. Studije praćenja - Longitudinalne studije

Životne tabele, u nešto izmenjenom obliku mogu da se primene za praćenje preživljavanja obolelih od masovnih nezaraznih bolesti (razne vrste malignih tumora, endemske nefropatije, bolesnika sa ugrađenim veštačkim srčanim zaliscima i dr.). Preživljavanje kod ovih ljudi može da bude značajno kraće nego kod pripadnika opšte populacije. S obzirom na to da je prosek godina (godište) bolesnika manje važan od progresije bolesti, prirodno je da se preživljavanje meri od određenog stadijuma bolesti: vreme od kada su počeli simptomi bolesti ili početak terapije, ili vreme kada je urađena određena operacija, ili vreme od kada je započeta zračna terapija i dr. (4).

U studijama praćenja preživljavanja, najčešće se kao kritična završna tačka uzima smrt zbog specifičnog oboljenja. Međutim, kao kritična završna tačka može da se uzme i neki drugi momenat: ozdravljenje ili ponovna pojava simptoma i znakova nakon remisije. Nedostatak je što se u ovim slučajevima ne može precizno odrediti vreme, trenutak završetka, kao kod smrti.

Primer koji sledi odnosi se na stopu preživljavanja bolesnika nakon transplantacije (ugrađi-

vanja) bubrega. Kod ove studije moglo je da se prati i preživljavanje ugrađenog bubrega. Kritična tačka bila bi otkazivanje ugrađenog bubrega i vraćanje bolesnika ponovo na hemodijalizu (HD).

Formiranje kolona (1-6) tabele broj 33 objašnjeno je kroz sam primer.

Primer: Studijom je obuhvaćeno 120 bolesnika, kod kojih je izvršena transplantacija bubrega. Praćena je smrtnost u desetogodišnjem periodu. Primer je hipotetičan.

Tabela 3. Radna tabela za izračunavanje verovatnoća preživljavanja

Vreme praćenja (godine)	Umrli u toku godišnjeg intervala	Preživeli tokom godišnjeg intervala	Verovatnoća umiranja	Verovatnoća preživljavanja	% preživelih u godišnjem intervalu
x	d_x	n_x	q_x	p_x	l_x
1	2	3	4	5	6
start 0	0	120	0,0000	1,0	100,0
0 - 1	3	120	0,0250	0,9750	97,5
1 - 2	4	117	0,0342	0,9658	94,2
2 - 3	6	113	0,0531	0,9469	89,2

1) Na startu praćenja bilo je živo 120 bolesnika (100%). U toku prve godine posle transplantacije umrlo je 3 (d_1) od 120 (n_0) pa je:

$$q_1(\text{verovatnoća umiranja}) = \frac{d_1}{n_0} \text{ odnosno } q_1 = \frac{d_1}{n_0} = \frac{3}{120} = 0,0250$$

$$p_1(\text{verovatnoća preživljavanja}) = 1 - q_1 \text{ odnosno } p_1 = 1 - q_1 = 1 - 0,0250 = 0,975$$

$$l_1(\text{kumulativna verovatnoća preživljavanja}) = l_0 \cdot p_1 = 100 \cdot 0,975 = 97,5$$

$$n_1(\text{preživeli interval 1 ušli u sledeći x+1}) = n_0 - d_1$$

2) Prvih 365 dana je preživelo, odnosno ušlo živo u drugu godinu života:

$$n_1 = n_0 - d_1 = 120 - 3 = 117$$

Od ovih 117 u toku druge godine života umrlo je 4 bolesnika pa je:

$$q_2 = \frac{4}{117} = 0,0342; p_2 = 1 - 0,0342 = 0,9658 \text{ i } l_2 = 100 \cdot 0,9750 \cdot 0,9658 = 94,2$$

Verovatnoća da će da se preživi druga godina je 0,942, odnosno da uđu živi u treću godinu imaju šansu 94,2%.

3) U treću godinu života je ušlo: $117 - 4 = 113$, a u toku treće godine je umrlo 6 pa je:

$$q_3 = \frac{6}{113} = 0,0531; p_3 = 1 - 0,0531 = 0,9469 \text{ i } l_3 = 100 \cdot 0,9750 \cdot 0,9658 \cdot 0,9469 = 89,16$$

U daljem praćenju postupak izračunavanja je isti.

Tabela 3. (nastavak)

x + 1	dx	nx	Sx	Px	lx
1	2	3	4	5	6
3 - 4	8	107	0,0748	0,9252	82,5
4 - 5	10	99	0,1010	0,8990	74,2
5 - 6	12	89	0,1348	0,8652	64,2
6 - 7	17	77	0,2208	0,7792	50,0
7 - 8	10	60	0,1667	0,8333	41,7
8 - 9	10	50	0,2000	0,8000	33,4
9 - 10	6	40	0,1500	0,8500	28,4
10	-	34	-	-	28,4

U desetu godinu života od 120 bolesnika sa transplantiranim bubregom ušlo je 34 pacijenata ili 28,4%. Kumulativna verovatnoća da će da se doživi 10 godina je $p = 0,284$, a kumulativna verovatnoća smrtnosti je $q = 0,716$.

Treba uočiti da $l_x = 50\%$ odgovara medijani godina preživljavanja. U našem primeru medijana je 6,5 godina. Drugim rečima, 50% bolesnika žive manje od 6,5 godina, a 50% više od 6,5 godina.

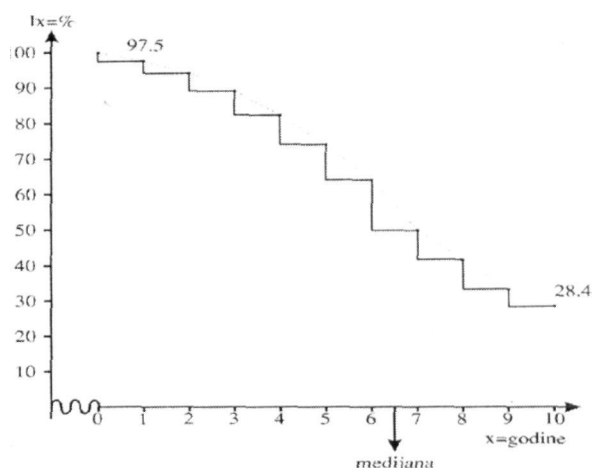
Dobijena verovatnoća preživljavanja može se ilustrovati i grafički (grafikon 1).

Navedeni primer longitudinalnog praćenja verovatnoće smrtnosti i preživljavanja je za one studije kada iz praćenja ne ispadaju pojedini slučajevi, odnosno kada imamo podatke ishoda o svakom praćenom slučaju. Međutim, u praksi često dolazi do ispadanja pojedinih slučajeva iz praćenja zbog raznoraznih razloga (odselio se, promenio adresu, ne želi više da saraduje, pojava recidiva). Zbog ispadanja pojedinih slučajeva iz studije, odnosno zbog neraspodavanja informacijom da li su umrli ili živi u datom godišnjem intervalu, u tabeli moraju da se predvide korekcije za ove slučajeve, pa tabela ima dodatne kolone:

W_x - broj ispalih slučajeva u intervalu $x+1$ i

n'_x - broj preostalih slučajeva

Linija preživljavanja



Grafikon 1

Tabela 4. Radna tabela

Vreme (meseci)	Umrli	Ispali iz istraživanja	Ekspozirani	Korekcija za ispale	Verovatnoća umiranja	Verovatnoća preživljavanja	% preživelih
X	d_x	W_x	n_x	n'_x	g_x	P_x	l_x
1	2	3	4	5	6	7	8
start 0	0	0	120	120	0,0000	1,0	100,0
0 - 1	20	0	120	120	0,1667	0,8333	83,3
1 - 2	15	0	100	100	0,1500	0,8500	70,8
2 - 3	10	5	85	85	0,1176	0,8823	62,5
3 - 4	9	6	75	72,5	0,1241	0,8759	54,7

U toku treće godine praćenja, pored 10 umrlih, za 5 bolesnika nije postojala informacija. Korekciju vršimo po formuli:

$$n'_x = n_x - 0,5W_x \text{ pa je } n_4 = 75 - 0,5 \cdot 5 = 75 - 2,5 = 72,5$$

$$t_j: n_4 = n_3 - d_3 - 0,5W_3 = 85 - 10 - 0,5 \cdot 5 = 72,5$$

Ostali postupci su isti, samo što kao baza za izračunavanje verovatnoće smrtnosti i preživljavanja služi n'_x pa je:

$$g_x = d_x / n'_x \text{ odatle}$$

$$g_4 = 9 / 72,5 = 0,1241, \text{ a } p_4 = 1 - 0,1241 = 0,8759 \text{ i}$$

$$l_4 = 100 \cdot 0,833 \cdot 0,708 \cdot 0,625 = 0,547 = 54,7\%$$

Vreme (meseci)	Umrli	Ispali iz istraživanja	Ekspozirani	Korekcija za ispale	Verovatnoća umiranja	Verovatnoća preživljavanja	% preživelih
x	d_x	W_x	n_x	n'_x	g_x	P_x	l_x
1	2	3	4	5	6	7	8
4 - 5	8	10	66	63	0,1270	0,8730	47,8
5 - 6	6	10	58	53	0,1132	0,8868	42,3
6 - 7	5	11	52	47	0,1064	0,8936	37,8
7 - 8	4	14	47	41,5	0,0964	0,9036	34,2
8 - 9	3	15	43	36	0,0833	0,9167	31,3
9 - 10	10	16	41	33,5	0,2985	0,7015	22,0
10	-	-	23	33,5	-	-	22,0

Desetu godinu života je doživelo 22% bolesnika. Znači verovatnoća desetogodišnjeg preživljavanja kod ovog oboljenja je $p=22$ odnosno $1=22\%$. Kumulativna verovatnoća smrtnosti je $p=0,78$.

3. Varijansa i standardna greška verovatnoće preživljavanja

Svaka vrednost p_x zavisi od varijacije uzoraka. Ako varijacija ne zavisi od isključenih iz studije, ona je binomna za uzorak n_x . Efekat isključenih redukuje uzorak za n'_x . Izračunavanje varijanse i standardne devijacije omogućava da se zaključak verovatnoće preživljavanja, na osnovu uzorka, preko confidens intervala (intervala poverenja) uopšti na osnovni skup.

Postupak izračunavanja je:

$$\text{Varijansa } (I_x) = I_x^2 \cdot \sum \frac{d_x}{n'_x \cdot (n'_x - d_x)}$$

gde je:

I_x = kumulativna verovatnoća preživljavanja data u procentima
 d_x = broj umrlih u intervalu $x+1$
 n'_x = živi pre početka intervala $x+1$
 $n'_x - d_x$ = ušli živi u interval $x+1$

$$\begin{aligned} \text{Varijansa } (I_1) &= I_1^2 \cdot \sum \frac{d_1}{n'_1 \cdot (n'_1 - d_1)} = \\ &= 97,5^2 \cdot \frac{3}{120 \cdot (120 - 3)} = 9506,25 \cdot \frac{3}{120 \cdot 117} = 2,03 \end{aligned}$$

Odavde standardna greška:

$$SG = \sqrt{\text{varijanse}} = \sqrt{2,03} = 1,42\%$$

Confidens interval za $p=0,95$ (95%) je:

$$I_1 \pm 1,96 \text{ SD} \\ 97,5 \pm 1,96 \cdot 1,42 = 97,5 \pm 2,78 = 94,72 \text{ do } 100\%$$

$$\text{Varijansa } (I_2) = 94,2^2 \cdot \left(\frac{3}{120 \cdot 117} + \frac{4}{117 \cdot 113} \right) = 4,58$$

$$SG(I_2) = \sqrt{4,58} = 2,14\%$$

$$\begin{aligned} \text{Confidens interval} &= 94,2 \pm 1,96 \cdot 2,14 = \\ &= 94,2 \pm 4,1944 = \text{od } 90 \text{ do } 98,39\% \end{aligned}$$

$$\text{Varijansa } (I_3) = 89,2^2 \cdot \left(\frac{3}{120 \cdot 117} + \frac{4}{117 \cdot 113} + \frac{6}{113 \cdot 107} \right) = 8,06$$

$$SG(I_3) = \sqrt{8,06} = 2,83\%$$

Confidens interval je od 83,65 do 94,75%

Standardna greška može da se izračuna i iz proporcija po formuli (5,6):

$$SG(I_x) = I_x \sqrt{\frac{1-I_x}{n'_x}}$$

$$SG(I_3) = I_3 \sqrt{\frac{1-I_3}{n'_3}} = 0,892 \sqrt{\frac{1-0,892}{113}} = 0,0276 \cdot 100 = 2,76$$

Dobijena je gotovo ista vrednost: $SG = 2,76\%$

4. Način evidentiranja i sređivanja podataka

Kao što smo videli, postupak koji danas pruža najviše mogućnosti u oblasti proučavanja preživljavanja jeste metoda "life tables". Suština ove metode sastoji se u proceni preživljavanja za svaki jedinični interval studije. Procena preživljavanja bazira se na određivanju smrtnosti po zadatim vremenskim intervalima. Svaki ispitanik koji je opserviran u određenom vremenskom intervalu učestvuje u proceni smrtnosti tog intervala.

Da bi metoda "life tables" ispunila očekivanja i da bi se pravilno formirala radna tabela za izračunavanje verovatnoće preživljavanja, moraju se poštovati sledeći uslovi (7,8):

1. Jasno i dobro definisana početna tačka.
2. Jasno i dobro definisana završna tačka.
3. Adekvatan izbor jediničnog vremenskog intervala.

Radi ispunjenja ovih uslova neophodno je pravilno evidentiranje, prikupljanje i sređivanje podataka na osnovu studije praćenja. Ovaj postupak se sastoji iz više sukcesivnih etapa.

Prva etapa rada ima za cilj da se odredi vreme preživljavanja svakog pojedinog ispitanika. Radi dobijanja preciznog vremena preživljavanja neophodno je formirati radnu tabelu sa odgovarajućim zaglavljem, koje definiše redosled postupaka koji čine ovu fazu analitičkog metoda.

Tabela 5. Radna tabela evidentiranja empirijskih podataka

Redni broj	Datum ulaska u studiju	Datum završetka posmatranja	Evidentiranje događaja	Dužina praćenja
1	2	3	4	5

(1) U prvoj koloni radne tabele upisuju se redni brojevi ispitanika onim redosledom kojim su ulazili u istraživanje.

(2) U drugoj koloni se upisuje tačan datum ulaska ispitanika u studiju (npr. izvršena transplantacija bubrega: 13.12.1993. godine).

(3) Datum završetka posmatranja podrazumeva prestanak praćenja svakog pojedinog ispitanika. Prestanak praćenja može da bude zbog smrti, recidiva, ispadanja iz studije (gubitak u praćenju) ili zbog završetka studije (npr. gore navedeni ispitanik kome je transplantiran bubreg umro je 07.06.2000. godine).

Datumi koji se unose u 2. i 3. kolonu treba da budu kompletni, odnosno moraju da određuju dan, mesec i godinu događaja.

(4) U četvrtoj koloni se evidentira ishod, odnosno da li je ispitanik umro ili je živ u momentu završetka posmatranja (za ispitanika sa transplantiranim bubregom, koji je umro 06.07.2000. godine i na taj način ispio iz studije, evidentira se u ovoj koloni: "umro").

Kod drugog ispitanika ishod može biti da je prestala funkcija bubrega, pa je vraćen na hemodijalizu. Za ovaj slučaj se evidentira: "živ", a u dodatnoj koloni: "vraćen na hemodijalizu").

(5) Petu kolonu "dužina praćenja" čine rezultati određivanja dužine praćenja od momenta ulaska u studiju, do momenta izlaska iz studije, zbog navedenih razloga (biološkog kraja, gubitka za vreme praćenja ili završetka studije).

Dužina praćenja je razlika između datuma završetka posmatranja (kolona 3) i datuma ulaska u studiju (kolona 2). Vreme praćenja može se iskazati u danima, mesecima i/ili godinama (u našem primeru, ispitanik koji je bio opejisan 13.12.1993. godine, a umro 07.06.2000. godine, vreme preživljavanja je: 6,5 godina, odnosno: 6 godina, 5 meseci i 7 dana, odnosno još tačnije: 2 347 dana).

Pored pet obaveznih kolona, radna tabela može da sadrži i dodatne kolone, u kojima mogu da se evidentiraju i pojedine specifičnosti ispitanika u odnosu na patološko stanje, primenjenu dijagnostiku, terapijske postupke ili neki drugi faktori od značaja za istraživanje (transplantirani bubreg potiče od leša; transplantirani bubreg potiče od živog davaoca; vraćen na dijalizu; bolest recidivirala; odselio se; javile se metastaze i započeta zračna terapija i dr.).

Empirijski podaci dobijeni studijom praćenja, evidentirani datom tabelom, treba da se preurede poštujući princip rangiranja vremena praćenja po dužini praćenja - od najkraćeg do najdužeg perioda. Ukoliko više ispitanika ima isto vreme praćenja, oni se grupišu jedan do drugog, odnosno vreme praćenja se ponavlja onoliko puta koliko je bilo praćenih ispitanika. Znači, u datoj šemi radne tabele prvo je neophodno da se, na osnovu podataka kolone broj 5 tabele 35, rangira vreme praćenja i unese u kolonu broj 3 tabele br. 36.

Podaci u ostalim kolonama ove radne tabele respektuju rastući redosled dužine praćenja ispitanika.

Prva i druga kolona su informacija empirijskog, slučajnog redosleda datog u kolonama 1 i 4 prve radne tabele, u rastući poredak uslovljen dužinom praćenja.

Broj događaja u 4. koloni podrazumeva broj smrti u vreme registrovanja događaja. Za bolesnike koji su u toku studije izgubljeni i za one koji su doživeli kraj istraživanja, u odgovarajući red 4. kolone upisuje se nula.

Peta kolona sadrži broj eksponiranih u momentu posmatranja.

Primer: Praćeno je preživljavanje 21 bolesnika sa transplantiranim bubregom u trajanju od 4 godine. Nakon sređivanja empirijskih podataka, na osnovu prve radne tabele, dobijeni su rezultati prikazani tabelom 7.

Tabela 6. Radna tabela za sređivanje podataka po rastućem redosledu dužine praćenja

Sređeni redni broj ispitanika	Evidencija događaja	Rangirana vremena praćenja x	Broj događaja d	Broj ispitanika izloženih riziku n
1	9	3	4	5

Tabela 7

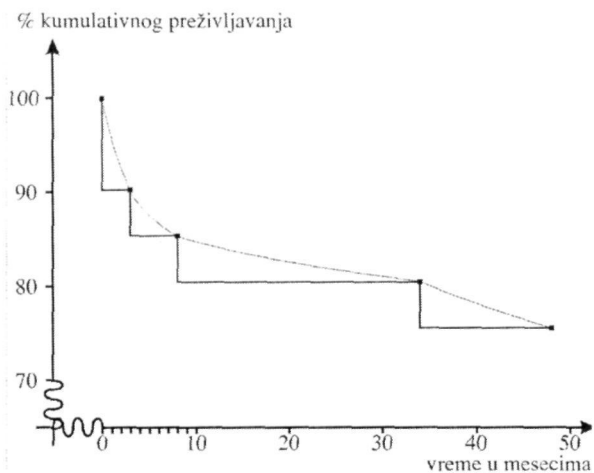
Redni broj	Evidencija događaja	Vreme praćenja u mesecima x	Broj događaja ^d x	Broj ispitanika izloženih riziku ⁿ x
1	2	3	4	5
1	smrt	0,0	2	21
2	smrt	0,0		
3	smrt	0,3	1	19
4	smrt	8,0	1	18
5	ne	18,7	0	17
6	smrt	34,0	1	17
7	ne	39,0	0	16
8	ne	43,0	0	16
9	ne	45,0	0	16
10	ne	48,0	0	16

Iz ovako sređenih podataka, sada je jednostavno konstruisati radnu tabelu za izračunavanje verovatnoće preživljavanja, kako je to objašnjeno u prethodnom poglavlju.

Verovatnoća da bolesnik sa kadaver donor transplantacijom doživi 4. godinu posle operacije iznosi 14 = 76,19%. Naravno, ova konstatacija važi za naš uzorak i za praćenje od 4 godine. Na verovatnoću preživljavanja nepovoljan uticaj su imala dva bolesnika koja su umrla u toku

Tabela 8

Vreme praćenja (meseci) x	Umrli u vremenskom intervalu dx	Ispali iz istraživanja Wx	Eksponirani n _x	Korekcija za ispale n' _x	Verovatnoća umiranja g _x	Verovatnoća preživljavanja p _x	Procenat preživelih l _x
1	2	3	4	5	6	7	8
0,0	2	0	21	21	0,0952	0,9048	90,48
0,3	1	0	19	19	0,0526	0,9474	85,72
8,0	1	0	18	18	0,0556	0,9444	80,95
34,0	1	0	17	17	0,0588	0,9912	76,19
48,0	0	0	16	16	-	-	76,19



Grafikon 2

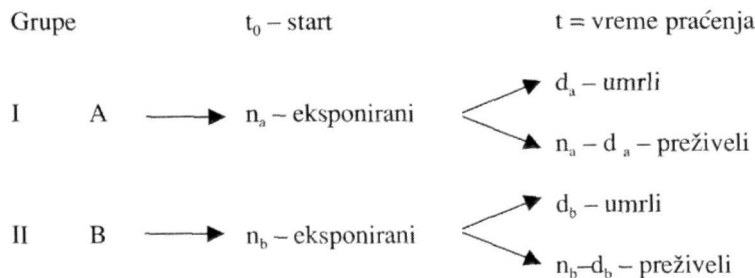
same operacije. Verovatnoća preživljavanja može da se prikaže grafički linijom preživljavanja (grafikon 2).

Kriva linija na grafikonu prikazuje funkciju preživljavanja, a stepenasta linija prikazuje popisano vreme preživljavanja.

5. Logrank test

Ovaj test se koristi za poređenje preživljavanja u dve ili više grupa. Prvi korak je određivanje vremena preživljavanja, posmatrano po hijerarhijskom redu, za sve posmatrane grupe. Drugim rečima, treba prethodno uraditi "Life Tables" za sve grupe. Kada imamo samo dve grupe, posmatranjem broja umrlih i broja preživelih možemo da konstruišemo tabelu kontigencije 2x2 i to na sledeći način:

U posmatranom vremenu (t) imamo na početku eksponirane (izložene riziku) u obe grupe (n_a i n_b), u vremenu posmatranja dolazi do umiranja i u jednoj i u drugoj grupi (d_a i d_b) i na kraju posmatranog perioda imamo preživle u obe grupe ($n_a - d_a$ i $n_b - d_b$). Sematski to može da se predstavi na sledeći način:



Odavde je tabela kontigencije 2x2 za umrle i preživle:

Grupa	Umrli	Preživeli	Ukupno
A	d_a	$n_a - d_a$	n_a
B	d_b	$n_b - d_b$	n_b
Svega	d	$N - d$	N

Na ovaj način se problem svodi na statistiku Hi-kvadrat testa čija je formula identična Mantel-Haenszel-ovom testu za stratifikovane podatke:

$$\chi^2 = \frac{(f_{dA} - f_{0A})^2}{f_{0A}} + \frac{(f_{dB} - f_{0B})^2}{f_{0B}}$$

gde su:

– f_{dA} i f_{dB} – dobijene frekvencije smrti praćenjem grupe A i B (empirijske vrednosti), a

– f_{0A} i f_{0B} – očekivane frekvencije smrti prema nultoj hipotezi.

nultoj hipotezi.

Očekivane frekvencije smrti se izračunavaju na osnovu nulte hipoteze koja tvrdi:

H_0 : Rizik smrti je isti u obe grupe, odnosno očekuje se da će očekivani broj smrti (f_0) u obe grupe, u bilo koje vreme, biti proporcionalan ukupnom broju onih koji podležu riziku (n). Odavde:

$$f_{0A} \text{ (očekivana frekvencija smrti za grupu A)} = \frac{d}{N} \times n_A$$

$$f_{0B} \text{ (očekivana frekvencija smrti za grupu B)} = \frac{d}{N} \times n_B$$

Primer: Praćeno je preživljavanje bubrega posle transplantacije kod grupe sa kadaver-donor transplantacijom (bubreg od leša) i grupom sa living-donor transplantacijom (živi davalac). Vreme preživljavanja bubrega podrazumeva vreme od momenta transplantacije (operacije) do povratka pacijenta na hemodijalizu (do prestanka funkcije presađenog bubrega). U obzir nisu uzete smrti pacijenta zbog drugih uzroka.

Praćenje je izvršeno u periodu 1996-2000. godine, odnosno u toku 48 meseci. Dobijeni podaci su prikazani i tabelama br. 39 i 40.

Tabela 9. Preživljavanje bubrega po mesecima kod kadaver-donor transplantacija (grupa A) i living-donor transplantacija (grupa B)

Grupa	Preživljavanje (meseci)						
Grupa A-kadaver n=21	0,0	0,0	0,3	8,0	18,7*	34,0	39,0*
	42,0*	42,0*	42,0*	42,0*	43,0*	43,0*	43,0*
	44,0*	44,0*	45,0*	46,0*	47,0*	47,0*	48,0*
Grupa B - living n=27	0,0	0,3*	14,1	21,3	23,3*	37,0*	38,0*
	40,0*	41,0*	42,0*	44,0*	45,0*	45,0*	45,0*
	45,0*	45,0*	45,0*	46,0*	46,0*	47,0*	47,0*
	47,0*	47,0*	48,0*	48,0*	48,0*	48,0*	

* - preživeli (popisana vrednost)

Nakon sređivanja podataka iz obe grupe prema vremenu, za izračunavanje Logrank testa dobijamo tabelu 10.

Tabela 10

Vreme u mesecima	d_A	n_A	d_B	d_B	f_0 (dA)	Varijansa (d.)
0,0	2	21	1	27	1,313	0,707
0,3	1	19	0	26	0,422	0,264
8,0	1	18	0	25	0,419	0,243
14,1	0	17	1	25	0,405	0,241
21,3	0	16	1	24	0,400	0,240
34,0	1	16	0	22	0,421	0,246
Ukupno	5		3		3,379	1,919

Iz tabele 10 konstruiše se tabela kontigencije 2x2:

Donor	Umrli	Preživeli	Ukupno
Kadaver A	5 d_a (23,8%)	16	21 n_a
Living B	3 d_b (11,11%)	24	27 n_b
Svega	8 d	40	48 N

Sada pristupamo izračunavanju Hi-kvadrat testa,

$$\chi^2 = \frac{(f_{dA} - f_{0A})^2}{f_{0A}} + \frac{(f_{dB} - f_{0B})^2}{f_{0B}}$$

$$\chi^2 = \frac{(5 - f_{0A})^2}{f_{0A}} + \frac{(3 - f_{0B})^2}{f_{0B}}$$

$$f_{0A} = \frac{d}{N} \cdot n_A = \frac{8}{48} \cdot 21 = 3,5$$

$$f_{0B} = \frac{d}{N} \cdot n_B = \frac{8}{48} \cdot 27 = 4,5$$

$$\chi^2 = \frac{(5 - 3,5)^2}{3,5} + \frac{(3 - 4,5)^2}{4,5} = \frac{1,5^2}{3,5} + \frac{-1,5^2}{4,5} = \frac{2,25}{3,5} + \frac{2,25}{4,5} = 0,643 + 0,5 = 1,143$$

$X^2 = 1,143$; Za stepen slobode 1 i za $p=0,05$ granična vrednost $\chi^2 = 3,841$. Kako je izračunata vrednost za χ^2 od 1,143 manja od granične to ne odbacujemo nultu hipotezu, već je prihvatamo kao tačnu i istinitu i zaključujemo: Između preživljavanja bubrega kod kadaver donor i living donor transplantacija ne postoji statistički značajna razlika.

Logrank test može da se izračuna i preko varijanse. Nulta hipoteza tvrdi da je rizik od smrti isti u obe grupe i možemo da očekujemo da će broj smrti u bilo kom trenutku biti među grupama raspoređen srazmerno broju pacijenata koji su izloženi riziku. To znači:

$$f_{0A} = \frac{d}{N} \cdot n_A \text{ ili } \frac{d \cdot n_A}{N}$$

$$\text{Varijansa } (d_A) = \frac{d \cdot (N - d) \cdot n_A \cdot n_B}{N^2 \cdot (N - 1)}$$

Razlika između d_A (f_{dA}) i f_0 (d_A) je dokaz protiv nulte hipoteze. Logrank test je suma ovih razlika za čilavo vreme za koje imamo podatke o smrti.

Sumiranje kroz sva vremena u kojima su se javljale smrti daje:

$$f_{dA} = \sum d_A = d_{x1} + d_{x2} + \dots + d_x$$

gde je x vremenski period posmatranja,

$$f_{oA} = \sum f_o(d_A)$$

$$V_A = \sum \text{varijansa}(d_A)$$

Formula za χ^2 preko varijanse je:

$$\chi^2 = \frac{(f_{dA} - f_{oA})^2}{V_A}$$

U tabeli 10 izračunate su očekivane frekvencije umrlih i njihov kumulativni zbir za grupu A (kadaver donor), kao i varijanse i njihov kumulativni zbir. Iz ovih podataka sledi:

$$\chi^2 = \frac{(5 - 3,379)^2}{1,919} = 1,369 < 3,841 \text{ i } p > 0,05$$

$$\begin{aligned} \text{Kako je: } & f_{dA} + f_{dB} = f_{oA} + f_{oB} \\ \text{to je: } & f_{oB} = (f_{dA} + f_{dB}) - f_{oA} \\ \text{to jest: } & f_{oB} = (3+5) - 3,379 = 4,621 \end{aligned}$$

a odavde:

$$\chi^2 = \frac{(5 - 3,379)^2}{3,379} + \frac{(3 - 4,621)^2}{4,621} = 1,346 < \chi^2 = 3,841 \text{ i } p > 0,05$$

Treba uočiti da smo na sva tri načina dobili približne vrednosti, koje daju isti zaključak. U našem primeru dobijene vrednosti 2 ne odbacuju nultu hipotezu.

Treba još uočiti kako se dobijaju očekivane vrednosti i varijansa za svaki vremenski interval. Tabela kontigencije za događaje pri samoj operaciji (0 meseci) je:

Donor	Umrli	Preživeli	Ukupno
Kadaver A	2	19	21
Living B	1	26	27
Svega	3	45	48

$$f_o(d_A) = \frac{3}{48} \cdot 21 = 0,0625 \cdot 21 = 1,313$$

$$\text{Varijansa}(d_A) = \frac{3 \cdot 45 \cdot 21 \cdot 27}{48^2 \cdot (48 - 1)} = \frac{76545}{108288} = 0,707$$

i tako dalje za svaki vremenski interval. Zbirom vrednosti dobija se $Ef_o(d_A)$ i Evarijansi (d_A).

Odnosi f_{dA}/f_{oA} i r_{R}/r_{B} "a" "m" P"kazuju relativnu stopu smrtnosti u svakoj grupi i određuju odnos između stope smrtnosti u svakoj grupi i stope smrtnosti u obe grupe kombinovano. Količnik ove dve relativne stope stavlja u relaciju stopu smrtnosti u grupi A i stopu smrtnosti u grupi B.

U našem primeru relativne stope smrtnosti su $5/3,379 = 1,48$ za grupu A, a $3/4,621 = 0,65$ za grupu B. Količnik ove dve stope: $1,48/0,65 = 2,28$ pokazuje relativni odnos između umiranja u grupi sa živim donorima i umiranja u grupi sa kadaver donorima.

Logrank test može se generalizovati na više od dve grupe ispitanika. Izračunavaju se f_d i f za svaku grupu, pa se dobijene vrednosti ² sabere. Stepen slobode je $k-1$, gde k predstavlja broj ispitivanih grupa.

Logrank test je neparametrijski test. Ostala testiranja mogu se obaviti modifikovanim Wilcoxonovim testom sume rangova, kojim se mogu porediti vremena preživljavanja za dve grupe u slučaju kada su neka vremena preživljavanja popisanih vrednosti (9). On pokazuje veću osetljivost od logrank testa u situacijama kada je stepen rizika umiranja veći u ranijim nego u kasnijim fazama vremena preživljavanja.

Literatura

1. Armitage P, Mc Pherson CK, Copas JC. Statistical studies of prognosis in advanced breast cancer. J Chron Dis 1969; 22:343-60.
2. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 2nd ed. Oxford: Blackwell scientific publications; 1987.
3. Berry G. The analysis of mortality by the subject-years method. Biometrics 1983; 39:173-84.
4. Cutler SJ, Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analysing survival. J Chron Dis 1958; 8:699-712.
5. Peto R, Pike MC. Conservatism of the approximation in the logrank test for survival data of tumor incidence data. Biometrics 1973; 29:579-84.
6. Gehan EA. Estimating survival functions from the life table. J Chron Dis 1969; 21:629-44.
7. Holford TR. Life tables with concomitant information. Biometrics 1976; 32:587-97.
8. Zippin C, Armitage P. Use of concomitant variables and incomplete survival information in the estimation of an exponential survival parameter. Biometrics 1966; 22:665-72.
9. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). J R Stat Soc 1972; 34:187-220.

SURVIVAL ANALYSIS - LIFE TABLES

Velizar Stanišić, Dragan Bogdanović, Zoran Jančić and Svetlana Stević

In many studies the variable that is of interest to us is the time that would lapse before an event takes place. This event can be death or death from some particular disease; that is why analyses of such data are called survival analyses.

An example of such a study can be a clinic examination of a new kind of therapy with malign tumors whose prognosis is unfavorable. In such an examination the final occurrence is death or remission. The study may comprise the examined who were yet to experience the final occurrence at the time when the analysis was conducted. Though the time till the final event with these patients is unknown, there are some pieces of information regarding its value; one of them is that this time must be longer than the survival time so far. The value that we have available at the moment of the analysis is called the censored value. The analysis methods must be such as to be able to use such censored values. Very often many other variables obtained at the beginning of the examination and survival are mutually connected so that these variables can be regarded as prognostic. The analysis methods must be such that they can perform calculations on the basis of the prognostic variables' distribution in the sample under examination.

Another example of the studies in which the survival analyses are used is the study of the specific professional mortality in which it is examined if the group of workers exposed to the polluter exhibits a higher mortality rate in comparison with the mortality of the population it is a part of. The subjects enter the study as healthy unlike clinic examination in which the subjects at the beginning of the examination already suffer from some disease.

Many of the methods used in the survival analyses are based upon the life tables described in the paper. *Acta Medica Medianae* 2003; 42(1):31-42.

Key words: survival analysis, censored value

Otkriće da se dejstvo sulfonamida može značajno pojačati kombinovanjem sa trimetoprimom donelo je nove razloge za njihovu široku primenu

BIOPRIM®

(SULFOMETOKSAZOL + TRIMETOPRIM)

BIOPRIM deluje snažno baktericidno na: G⁺ i G⁻ bakterije, Haemofilus influenzae, Chlamydia trachomatis, Pneumocistis carinii, indol pozitivni sojevi Proteusa, protozoe, crevne bakterije, salmonele

BIOPRIM je efikasan u terapiji:

- infekcija gornjih i donjih disajnih puteva
- infekcije srednjeg uva (Haemofilus influenzae)
- infektivnih bolesti
- infekcija urogenitalnog trakta
- infekcija digestivnog trakta
- infekcija u hirurgiji
- infekcija kože
- putničke dijareje

BIOPRIM – doziranje

Odrasli: 2 tablete 2 puta dnevno; ako terapija traje duže od 14 dana onda 2 puta dnevno po 1 tableta.

Deca: od 6 nedelja do 6 meseci – 120 mg na 12 sati; od 6 meseci do 6 godina – 480 mg na 12 sati.

BIOPRIM – pakovanje:

- kutije sa 20 tableta po 480mg
- kutije sa 20 tableta po 120mg

