



Kandaki Kolesterol Miktarına Etki Eden Etkenlerin En Küçük Kareler Yöntemine Alternatif Kantil Regresyon ile İncelenmesi

Investigation Of The Factors Affecting The Cholesterol Amount In The Blood By Alternative Quantile Regression To Least Squares Method

Yüksel Akay Ünvan¹, Oğuzhan Demirel²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Bankacılık ve Finans Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: İnsan vücudunda kan yoluyla taşınan kolesterol pek çok yararı olmasına karşın, normal seviyenin üzerine çıktığında pek çok hastalığa neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, toplam kolesterol düzeyine etki eden faktörleri klasik regresyon ve son yıllarda ilgi gören kantil regresyon (KR) yöntemlerini kullanarak belirlemek ve sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Materyal-Metot: Çalışmada yapılan güç analizi, GPower programı kullanılarak belirlendi. Çalışmaya toplam 403 denek dahil edildi. Deneklere ait tanımlayıcı istatistikler, SPSS programı kullanılarak sunuldu. Faktörleri tespit etmek için sıradan en küçük kareler (SEKK) yöntemi ile klasik regresyon modeli oluşturuldu ve varsayımların sağlanmadığı görüldü. Bu nedenle alternatif olarak Eviews 9.0 programı ile KR uygulandı ve 3 farklı kantil değerine yönelik modeller oluşturuldu.

Bulgular: Model sonuçlarına göre 0,25'lik kantil modelinde; ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D), kolesterol/HDL oranı (RATIO) ve HDL değişkenlerinin pozitif bir etki gösterdiği gözlemlenmiştir. 0,50'lik kantil modelinde; BP_2D, RATIO ve HDL değişkenlerinin pozitif bir etkiye, deneklerin ağırlıkları (HEIGHT) değişkeninin ise negatif bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sonucu model olan ve 0,75 kantil değeriyle yapılan modelde ise RATIO ve HDL değişkenlerinin pozitif bir etkiye sahip oldukları gözlemlenmiştir.

Sonuç: Her üç kantil modeli için toplam kolesterol üzerinde etkili bulunan faktörler; RATIO ve HDL değişkenleri olarak belirlenmiştir. Böylelikle, iki farklı regresyon yönteminin sonuçlarının kendi içinde tutarlılık gösterdiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Kolesterol, SEKK, Sıradan En Küçük Kareler Yöntemi, KR, Kantil Regresyon.

Abstract

Objective: Although cholesterol transported through the blood in the human body has many benefits, it can cause many diseases when it exceeds the normal level. The aim of this study is to determine the factors affecting the total cholesterol level by using classical regression and quantile regression (KR) methods, which have been interested in recent years, and to compare their results.

Material-Method: The Power analysis performed in this study was made by the GPower program. Totally 403 patients were enrolled in the study. The descriptive statistics were calculated and the classical regression model was created by the SPSS program. However, the assumptions of the Ordinary Least Squares (OLS) method were not met. Therefore, three quantile regression (QR) models were established by Eviews 9.0 program.

Results: According to the results of the model in 0.25 quantile; second diastolic blood pressure (BP_2D), cholesterol/HDL ratio (RATIO), and HDL were observed to have a positive effect. In the 0.50 quantile model; variables BP_2D, RATIO, and HDL has a positive effect, and HEIGHT has a negative effect. In the last model, which was made with 0.75 quantile value, it was observed that RATIO and HDL variables had a positive effect.

Conclusions: According to the models established for all 3 quantile values, factors having a common effect on cholesterol are RATIO and HDL. Thus, it can be said that the results of two different regression methods are consistent with each other.

Keywords: Cholesterol, OLS, Least Squares Method, QR, Quantile Regression.

Giriş

Günümüzde bazı insanlar için önemli hastalık riskleri oluşturan kolesterol, hayvan hücrelerinin zarlarında bulunan ve aynı zamanda kan plazmasında taşınan, vücutta özellikle endokrin sistem ve sindirim sisteminde birtakım görevlere sahip olan yağ benzeri bir maddedir. Hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan ve bu besinlerin tüketilmesi ile vücuda

alınan kolesterol, aynı zamanda vücutta da karaciğer başta olmak üzere ince bağırsak, böbrek üstü bezleri, üreme organları gibi pek çok dokuda sentezlenir. Beyin ise kolesterol bakımından en zengin organdır. Beyinde çok sayıda lipoprotein reseptörü ve apolipoprotein eksprese edilir. Kolesterol, ana beyin hücreleri arasında sıkıca düzenlenir ve normal beyin gelişimi için gereklidir (1). Tüm vücut

hücrelerinde bulunan ve hücre zarının temel bileşenleri arasında yer alan kolesterolün vücutta pek çok işlevi vardır. Kolesterol, birçok omurgalı hücrenin zarlarında önemli bir yapısal bileşendir. Kolesterolün biyofiziksel özellikleri ve kolesterol metabolizmasının enzimolojisi, hücrelerin kolesterolü nasıl ele aldıklarını ve birbirleriyle kolesterolü nasıl değiştirdiklerini temel alır. Sıkıca kontrol edilen ancak sadece kısmen karakterize edilen hücresel sinyalleşme ve lipit transfer sistemleri ağı, bu lipidin, organel membranların içinde ve arasında fonksiyonel bölümlenmesini düzenler. Bu büyük ölçüde tüm vücut seviyesindeki dokular arasındaki kolesterol değişimini belirler (2).

Kolesterol her ne kadar önemli olsa da kandaki kolesterol seviyesinin normalin üzerine çıkması, kalp ve damar hastalıkları ve safra kesesi hastalıkları gibi pek çok hastalığa zemin hazırlar. Kanda biriken kötü kolesterol, damar duvarlarına yerleşerek damar tıkanıklarının oluşmasına neden olur. Ayrıca yine normalden yüksek seviyede olan kolesterol, safra kesesinde bulunan bazı maddeler ile birleşerek safra taşlarının oluşumuna yol açabilir (3). Ayrıca beyindeki kolesterol metabolizmasındaki bozukluklar; Smith-Lemli-Opitz sendromu, Niemann-Pick tip C hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi yapısal ve fonksiyonel merkezi sinir sistemi hastalıklarına yol açmaktadır (1).

Sıradan en küçük kareler (SEKK) yöntemi ile kurulan modeller, aşırı değerlere karşı hassas olduğundan dolayı kantil regresyon (KR) bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Aşırı değerler, kurulan modelin hatasını yükseltecektir. Kantil regresyon ile bu durum ortadan kalkmaktadır (4). Kantil regresyon, bağımlı değişkeninin koşullu dağılımının seçilen kantilleri için geliştirilmiştir. Klasik regresyon modeli aksine hata varyansının homojenliği ve hataların dağılımı hakkında herhangi bir varsayımı sağlama koşulu yoktur. Bu durumdan dolayı SEKK Yöntemi'ne göre daha esnek bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (5).

Bu çalışmada temel amaç kolesterol üzerinde etkisi olan etkenleri saptamak ve buna yönelik yorumlar yapmaktır. Böylelikle kolesterole etken olan faktörler belirlenip, risk durumu taşıyan kişiler için öncelikle bu etkenlere bakılması önerilebilecektir.

Materyal-Metot

Bu çalışmada Vanderbilt Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı tarafından 403 denek üzerinde yapılan bir diyabet deneyinin sonuçları veri seti olarak kullanılmıştır (6). Çalışmadaki güç analizi Gpower 3.1 programında, klasik regresyon modeli SPSS programında ve testler ise Eviews 9.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan regresyon çeşitleri alt başlık altında verilmiş olup regresyon çeşitleri arasındaki farklar ayrı bir alt başlık altında incelenmiştir.

Sıradan En Küçük Kareler Yöntemi ile Regresyon

Regresyon yöntemleri arasında en çok kullanılan yöntemlerden birisi kuşkusuz SEKK Yöntemi'dir. Bu yöntemde, β_0 ve β_1 parametrelerinin tahmini değerleri tespit edilmektedir. SEKK Yöntemi'ne için tek değişkenli regresyon denklemi aşağıdaki gibi verilmiştir (7).

$$\hat{Y}_i = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 X_i, i = 1, 2, 3, \dots, n \quad (1)$$

Formül 2'de gösterilen tahmini hata terimi, gözlenen ve tahmini değer arasındaki farktan oluşmuştur (8).

$$\hat{\varepsilon} = Y_i - \hat{Y}_i \quad (2)$$

Formül 2'de verilen hata terimleri sıfırla birlikte hem pozitif hem de negatif değerlere sahip olup, bu farkların toplamı Formül 3'te verildiği gibi sıfır olmalıdır (9).

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i) \quad (3)$$

Formül 4'te verildiği gibi SEKK Yöntemi'ndeki temel amaç bağımlı değişkenin gerçek değeri ile tahmin edilen değeri arasındaki farkın kareleri toplamını minimum yapmaktır (8).

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (4)$$

Tüm gözlemler oluşturulan hata teriminin kareleri alınarak toplanırsa hata kareler toplamı elde edilmektedir. SEKK Yöntemi'nde bu hata kareler toplamını en küçük yapabilmek için yukarıdaki ifadenin $\hat{\beta}_0$ ve $\hat{\beta}_1$ tahmin edicilerine göre türevleri alınıp sıfıra eşitlenerek doğrusal denklem olarak adlandırılan $\hat{\beta}_0$ ve $\hat{\beta}_1$ denklem sistemleri elde edilmektedir (10).

Kantil Regresyon

SEKK Yöntemi ile Regresyon bağımlı değişkeninin koşullu ortalaması ile artık kareler toplamının minimizasyonuna dayanırken, KR fonksiyonları mutlak artıkların ağırlıklandırılmış toplamının minimizasyonuna dayanmaktadır (5). KR'a dair bazı özellikler şu şekildedir (11):

1. KR; amaç fonksiyonun ifadesinin minimizasyonu, doğrusal programlama (LP) gösterimidir, bu durum da tahmin kolaylaşmaktadır.
2. Kantiller bağımlı değişkendeki aşırı değerlere karşı karardırırlar.
3. Hata terimi normal dağılmadığında, KR tahmin edicileri çoklu doğrusal regresyon tahmin edicilerinden çok daha etkin olabilmektedir.
4. Değişen varyansın belirlenmesine imkân vermektedir.
5. KR amaç fonksiyonu için tahmin edilen katsayı vektörü, bağımlı değişkendeki aşırı değerlere duyarlı değildir ve yerleşimin güçlü bir ölçüsüdür.
6. Farklı kantillerde farklı sonuçlar çıkması, bağımlı değişkenin koşullu dağılımının farklı noktalarındaki bağımsız değişkenlerdeki değişikliklere farklı tepki vermesi olarak yorumlanabilir.

KR yöntemi bir yerleşim modelidir. Basit konum modeli şu şekilde gösterilir;

$$Y_t = \beta + e_t \quad (5)$$

Modelde yer alan Y_t simetrik F dağılım fonksiyonuna sahip, bağımsız, özdeş dağılımlı, β medyanlı rastgele bir değişkendir. Bu modelde θ . örnek kantili;

$$\min_{\beta} \frac{1}{n} \left\{ \sum_{i: y_i \geq \beta} \theta |y_i - \beta| + \sum_{i: y_i < \beta} (1 - \theta) |y_i - \beta| \right\} \quad (6)$$

ifadesinin minimizasyonu ile elde edilmektedir. Bu kantili, doğrusal regresyon modeli;

$$Y_i = x_i' \beta + e_i \quad (7)$$

θ . kantil regresyon gözlem değerlerinin işaretlerine dayalı olarak,

$$\min_{\beta} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n n \left(\theta - \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{sgn}(y_i - x_i' \beta) \right) (y_i - x_i' \beta) \quad (8)$$

şeklinde tahmin edilmektedir.

Burada $\operatorname{sgn}(a)$, a 'nın işaretidir ve pozitif ise "1", negatif veya sıfır şeklinde ise "-1" değerini almaktadır. Tahminlerin bu şekilde, yani; gözlem değerlerinin büyüklüğü yerine gözlem değerlerinin işaretlerine dayalı olması, KR'un güçlü bir yöntem olmasını sağlamaktadır (12).

SEKK Yöntemi ile KR Arasındaki Farklar

Bu çalışmada kullanılan SEKK Yöntemi ve KR Yöntemi arasındaki en önemli farklardan ilki; SEKK'de ortalama kullanırken KR'da medyanın kullanılmasıdır. Ortalama, aykırı değerler ve diğer aşırı verilerden daha fazla etkilendiği için SEKK'de herhangi bir aykırı değer bulunmaması gerekmektedir (13). Hem SEKK hem de KR, doğrusal regresyon modelinde katsayısı vektörünü tahmin etmek için kullanılan tahmin teknikleridir.

$$y = x\beta + \varepsilon \quad (9)$$

Bazı hata dağılımları için KR tahmin edicisi β_{KR} , SEKK tahmin edicisi β_{SEKK} 'den daha verimlidir. β_{SEKK} yalnızca doğrusal yansız tahmin ediciler sınıfında verimlidir. Hata dağılımının normal olarak dağıldığı durumlarda β_{SEKK} , β_{KR} 'den daha verimli olduğunda KR, SEKK'den daha verimsizdir (14).

SEKK, sonucun yalnızca koşullu ortalamasıdır ve hesaplama açısından daha ucuzdur. KR ise sonuç için belirli bir parametrik dağılım göstermemektedir. Ayrıca SEKK'den farklı olarak sonuç için sabit bir varyans varsaymamaktadır (15).

SEKK, bir kantil üzerinde tahmin edilen bir regresyon değeridir veya adından da anlaşılacağı gibi verilerin alt örneğidir. KR, analistin genel regresyon eğimi varsayımını gevşetmesini sağlar. SEKK'de ise amaç, regresyon çizgisi tarafından öngörülen değerler ile gözlenen değerler arasındaki mesafeleri en aza indirmektir (14, 16).

Bulgular

Güç Analizi

Çalışmada 403 deneğe ait değerlerden oluşan bu veri setinin, örneklem büyüklüğü olarak kullanılıp kullanılmayacağı güç analizi yapılarak bulunmuştur. Güç analizinde bulunan değer 0,0 ile 1,0 arasında değişmektedir. Bulunan güç değerinin

yükselmesi ölçümün farkı bulmak için daha hassas olduğu anlamına gelmektedir. Gücün 0,80 ve üzerinde bir değer olması istenir (17). Fakat güç değeri 0,50'den küçük sonuçları genellikle yanlış yorumlanır (18). Yani kullanılan örneklem büyüklüğü yeterli değildir. Bu veri seti için yapılan analiz sonucu güç değeri 1 olarak bulunmuştur. Bu değer 0,50'den büyük olduğu için veri setindeki değişkenlerin örneklem büyüklükleri güç bakımından yeterli olup kullanımları uygundur.

Değişkenler

Çalışmada kullanılan 12 değişkene ait tanımlar Tablo 1'deki gibi verilmiştir. Tablo 1'de verilen kısaltmalar, değişkenleri ifade etmek için kullanılan kısaltmalardır. Modellerde CHOL değişkeni bağımlı, diğerleri bağımsız değişken olarak kullanılmıştır.

Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya alınan deneklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Modelde kullanılan değişkenlerin tanımları

| Değişkenler | Değişkenlerin Tanımı |
|-------------|---|
| CHOL | Toplam kolesterol |
| STAB.GLU | Dengelenmiş glikoz |
| HDL | Yüksek dansiteli lipoprotein |
| BP.1S | İlk sistolik kan basıncı |
| BP.1D | İlk diyastolik kan basıncı |
| BP.2S | İkinci sistolik Kan basıncı |
| BP.2D | İkinci diyastolik kan basıncı |
| HEIGHT | Boy (Inch) |
| WEIGHT | Kilo (Pound) |
| RATIO | CHOL/HDL oranı |
| GLYHB | Glikozile hemoglobin (HbA1c) |
| TIME.PPN | Laboratuvarlarda test edilen zaman sonrası geçen süre |

Tablo 2. Tanımlayıcı istatistikler

| Değişkenler | Ortalama | Medyan | Maksimum | Minimum |
|-------------|----------|--------|----------|---------|
| CHOL | 217,94 | 212,00 | 443,00 | 134,00 |
| AGE | 51,299 | 51,000 | 89,000 | 20,000 |
| BP_ID | 94,248 | 94,000 | 124,00 | 60,000 |
| BP_1S | 155,44 | 150,00 | 230,00 | 100,00 |
| BP_2D | 92,708 | 92,000 | 124,00 | 60,000 |
| BP_2S | 153,03 | 150,00 | 238,00 | 110,00 |
| GLYHB | 5,9309 | 4,9500 | 16,110 | 2,8500 |
| HEIGHT | 65,583 | 66,000 | 74,000 | 52,000 |
| RATIO | 4,7496 | 4,5000 | 19,300 | 2,2000 |
| WEIGHT | 183,96 | 179,00 | 290,00 | 102,00 |
| TIME_PPN | 304,70 | 240,00 | 1440,0 | 10,000 |
| STAB_GLU | 115,06 | 94,00 | 369,00 | 48,000 |
| HDL | 50,751 | 46,000 | 120,00 | 23,000 |

Sıradan En Küçük Kareler Yöntemi ile Oluşturulan Model

SEKK Yöntemi ile oluşturulan model Tablo 3'te sunulmuştur. Modelde, toplam kolesterol üzerinde boy uzunluğu, 2. diyastolik kan basıncı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve chol/HDL oranının anlamlı etkisi bulunmuştur ($p < 0,05$). Model anlamlı ve açıklayıcılık katsayısı $R^2 = 0,815$ bulunduğu için uyum iyiliği sonuçları uygun bulunmaktadır. Ancak, bazı varsayımların incelenmesi gerekmektedir.

$$CHOL = -1,158530 * HEIGHT + 0,599486 * BP_{2D} + 2,248353 * HDL + 25,33207 * RATIO \quad (10)$$

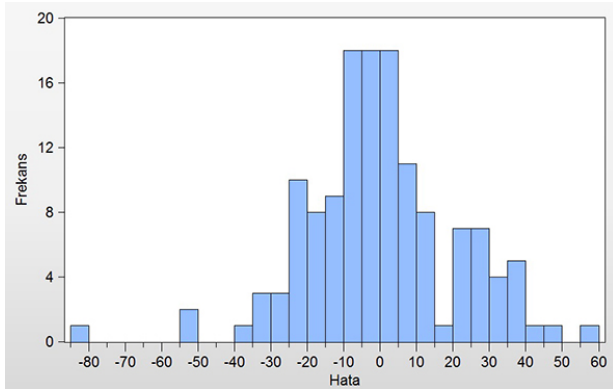
Regresyon Varsayımları

Normal Dağılım

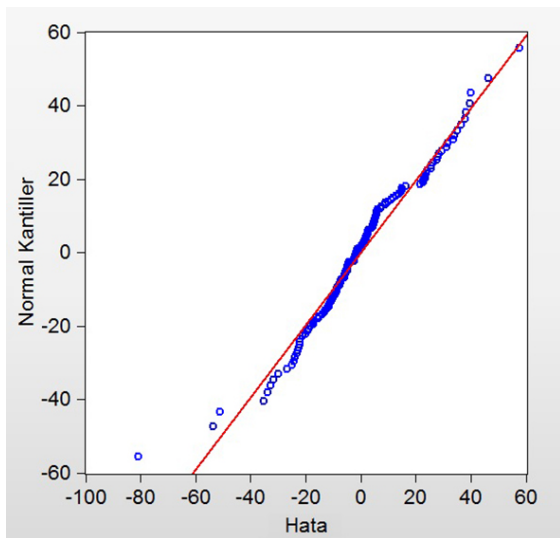
SEKK Yöntemi ile kurulan regresyon modellerinde, model hatalarının normal dağılıma uygun bir şekilde dağılması gerekmektedir.

Şekil 1'de SPSS programı ile oluşturulan grafikteki hatalara ait Jarque-Bera p değeri $< 0,05$ olduğu için hataların normal dağılıma uygun olmadığı anlaşılmıştır.

SPSS ile oluşturulan Şekil 2'deki Q-Q grafiğinde görüldüğü üzere doğrusallıktan sapan birkaç gözlem belirlenmiştir. Yine bu durum sebebiyle, hataların normal dağılıma uygun olmadığı söylenebilir.



Şekil 1. Hatalara Ait Dağılım Grafiği



Şekil 2. Q-Q Grafiği

Tablo 3. SEKK yöntemi ile regresyon

| Bağımlı Değişken: CHOL | | | | |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------|
| Değişkenler | Katsayı | Standart Hata | t-istatistiği | p-değeri |
| AGE | 0,184020 | 0,162039 | 1,135652 | 0,2583 |
| HEIGHT | -1,158530 | 0,507463 | -2,282983 | 0,0241* |
| WEIGHT | -0,011579 | 0,052168 | -0,221964 | 0,8247 |
| BP_1D | -0,231205 | 0,289148 | -0,799609 | 0,4255 |
| BP_1S | 0,145773 | 0,191718 | 0,760351 | 0,4485 |
| BP_2D | 0,599486 | 0,294064 | 2,038623 | 0,0436* |
| BP_2S | -0,210190 | 0,191013 | -1,100398 | 0,2733 |
| GLYHB | 0,440871 | 1,479447 | 0,297997 | 0,7662 |
| HDL | 2,248353 | 0,147815 | 15,21059 | 0,0001* |
| STAB_GLU | 0,071372 | 0,057800 | 1,234812 | 0,2192 |
| TIME_PPN | -0,007861 | 0,007062 | -1,113087 | 0,2678 |
| RATIO | 25,33207 | 1,344011 | 18,84812 | 0,0001* |
| C | 19,47513 | 39,28978 | 0,495679 | 0,6210 |
| R² | 0,815389 | F-İstatistiği | 45,64021 | |
| Düzeltilmiş R² | 0,797523 | p-değeri | 0,0001* | |

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 4. 0,25'lik kantil ile kurulan regresyon modeli

| Bağımlı Değişken: CHOL | | | | |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Kantil Regresyon (tau=0,25) | | | | |
| Değişkenler | Katsayı | Std. Hata | t-istatistiği | Olasılık |
| AGE | 0,210473 | 0,198918 | 1,058090 | 0,2921 |
| BP_1D | -0,333085 | 0,303356 | -1,098003 | 0,2743 |
| BP_1S | 0,298832 | 0,182209 | 1,640055 | 0,1035 |
| BP_2D | 0,676271 | 0,314259 | 2,151952 | 0,0333* |
| BP_2S | -0,243538 | 0,162929 | -1,494745 | 0,1375 |
| GLYHB | 2,470891 | 1,297326 | 1,904603 | 0,0591 |
| HEIGHT | -0,012722 | 0,463267 | -0,027462 | 0,9781 |
| RATIO | 25,43772 | 4,782459 | 5,318962 | 0,0001* |
| WEIGHT | 0,011783 | 0,053218 | 0,221414 | 0,8251 |
| TIME_PPN | -0,006903 | 0,007687 | -0,897949 | 0,3710 |
| STAB_GLU | -0,026363 | 0,053226 | -0,495305 | 0,6213 |
| HDL | 2,197105 | 0,261422 | 8,404426 | 0,0001* |
| C | -88,53087 | 43,78070 | -2,022144 | 0,0453* |
| Pseudo R² | 0,558665 | LR İstatistiği | 228,3529 | |
| Düzeltilmiş R² | 0,515955 | Olasılık | 0,0001* | |

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Değişen Varyanslık (Heteroskedasticity)

Diğer önemli bir varsayım da varyansların homojen olmasıdır. Breusch-Pagan-Godfrey Testi değişen varyanslılığı test etmede kullanılan yaygın bir testtir. Test sonuçlarına göre $p < 0,001$ olduğu için değişen varyanslılık durumu söz konusudur. Bu nedenle KR'un kullanılması daha anlamlı ve doğru sonuçlar veren modelin kurulmasını sağlayacaktır.

Kantil Regresyon ile Oluşturulan Modeller

KR'da veriler parça parça incelenmektedir. Bunun nedeni verilerin dağılımında kuyruk kısımlarının da bir önem taşımasıdır. Bu çalışmada için modeller üç farklı kantil değeri için kurulmuştur. Verilerin, ilk %25'lik kısmı ile yani 0,25 kantil değeri ile oluşturulan modelde 2. diyastolik kan basıncı, HDL ve chol/HDL oranı anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

İkinci çeyreklik yani 0,50 kantil değeri için oluşturulan 2. modelde 2. diyastolik kan basıncı, boy uzunluğu, chol/HDL oranı ve HDL değişkenleri anlamlı faktör olarak bulunmuştur (Tablo 5). Kurulan modelin genel anlamlılığının mevcut olduğu görülmüştür.

Kurulan son model 0,75 kantil değeri için oluşturulmuş ve kolesterol üzerinde chol/HDL oranı ve HDL değişkenlerinin anlamlı katkı yaptığı gözlenmiştir. Model anlamlı bulunmuştur (Tablo 6). 3 farklı kantil değeri ile oluşturulan modeller Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. 0,75'lik kantil ile kurulan regresyon modeli

| Bağımlı Değişken: CHOL | | | | |
|----------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| Kantil Regresyon (tau=0,75) | | | | |
| Değişkenler | Katsayı | Std. Hata | t-istatistiği | Olasılık |
| AGE | 0,135297 | 0,120865 | 1,119405 | 0,2651 |
| BP_1D | -0,159862 | 0,250068 | -0,639274 | 0,5238 |
| BP_1S | -0,018269 | 0,138876 | -0,131550 | 0,8956 |
| BP_2D | 0,276345 | 0,246168 | 1,122587 | 0,2638 |
| BP_2S | -0,019958 | 0,142415 | -0,140142 | 0,8888 |
| GLYHB | 1,622778 | 2,525889 | 0,642458 | 0,5218 |
| HEIGHT | -0,433230 | 0,578795 | -0,748504 | 0,4556 |
| RATIO | 41,81724 | 3,971895 | 10,52828 | 0,0001* |
| WEIGHT | -0,034375 | 0,039298 | -0,874706 | 0,3834 |
| TIME_PPN | -0,006644 | 0,007118 | -0,933426 | 0,3524 |
| STAB_GLU | -0,028142 | 0,085959 | -0,327386 | 0,7439 |
| HDL | 3,405129 | 0,426988 | 7,974757 | 0,0001* |
| C | -119,7943 | 60,53781 | -1,978835 | 0,0501* |
| Pseudo R² | 0,670028 | LR İstatistiği | 409,3632 | |
| Düzeltilmiş R² | 0,638095 | Olasılık | 0,0001* | |

*p<0,05 düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 7. Kantil regresyon model denklemleri

| Kantil Değerleri | Model Denklemleri CHOL= |
|-------------------------|--|
| 0,25 | 0,676271*BP_2D + 25,43772*RATIO + 2,197105*HDL - 88,53087 |
| 0,50 | 0,625487*BP_2D - 0,958827*HEIGHT + 32,02975*RATIO + 2,580192*HDL |
| 0,75 | 41,81724*RATIO + 3,405129*HDL - 119,7943 |

Tablo 5. 0,50'lik kantil ile kurulan regresyon modeli

| Bağımlı Değişken: CHOL | | | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
| Kantil Regresyon (tau=0,50; medyan) | | | | |
| Değişkenler | Katsayı | Std. Hata | t-istatistiği | Olasılık |
| AGE | 0,161040 | 0,133799 | 1,203595 | 0,2310 |
| BP_1D | -0,249820 | 0,258449 | -0,966610 | 0,3356 |
| BP_1S | 0,134340 | 0,178835 | 0,751198 | 0,4540 |
| BP_2D | 0,625487 | 0,298168 | 2,097769 | 0,0380* |
| BP_2S | -0,212022 | 0,188765 | -1,123208 | 0,2635 |
| GLYHB | 0,835705 | 1,540762 | 0,542397 | 0,5885 |
| HEIGHT | -0,958827 | 0,480183 | -1,996796 | 0,0480* |
| RATIO | 32,02975 | 2,825305 | 11,33674 | 0,0001* |
| WEIGHT | 0,005755 | 0,047719 | 0,120602 | 0,9042 |
| TIME_PPN | -0,002486 | 0,006065 | -0,409885 | 0,6826 |
| STAB_GLU | -0,008112 | 0,071392 | -0,113632 | 0,9097 |
| HDL | 2,580192 | 0,260315 | 9,911814 | 0,0001* |
| C | -37,53485 | 46,30763 | -0,810554 | 0,4192 |
| Pseudo R² | 0,599942 | LR İstatistiği | 300,5326 | |
| Düzeltilmiş R² | 0,561227 | Olasılık | 0,0001* | |

*p<0,05 düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Tartışma

Barter, Gotto, LaRosa, vd., çalışmada Yeni Hedeflere Tedavi (YHT) araştırması sonucunda 9770 hastadaki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinin öngörücü değerlerini kullanmışlardır. Statin alan hastalarda, hem HDL kolesterol sürekli bir değişken olarak kabul edildiğinde hem de denekler HDL kolesterol seviyesinin yoğunluklarına göre tabakalandığında, HDL kolesterol seviyesinin majör kardiyovasküler olayların öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Analiz, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesine göre sınıflandırıldığında, HDL kolesterol düzeyi ile majör kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür. LDL<70 mg/dL olan çalışma deneklerinde bile, HDL kolesterol seviyesinin en yüksek eşik seviyesinde bulunan kişiler, majör kardiyovasküler olaylar için en düşük beş bin kişiden daha az risk altındadır (19). McGrowder ve ark., yaptıkları çalışmada şunları belirtmiştir: HDL'nin patolojik olarak modifiye edilmediği sürece, diğer lipoproteinlerin aksine, HDL'nin birçok fizyolojik fonksiyonu kardiyovasküler sistemi olumlu şekilde etkilemektedir. HDL'nin yakın zamanda dikkat çeken işlevleri, anti-enflamatuar ve antioksidan aktiviteleri içermesidir. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklardan korunma ile ilişkilidir. Ateroprotektif aktiviteler ve ayrıca HDL'nin fonksiyonel eksikliği, sonuçta HDL'nin protein ve lipid bileşimine bağlıdır. Ayrıca çok sayıda epidemiyolojik çalışma HDL-kolesterol ve bilişsel bozulma arasında koruyucu bir ilişki olduğunu göstermiştir. Lipid peroksidasyonu dahil oksidatif stresin, Alzheimer hastalığının çeşitli risk faktörlerinin patolojik etkilerinin aracısı olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma gibi HDL kolesterol seviyelerini arttırdığı kanıtlanmış yaşam tarzı müdahalelerinin de nöro-koruyucu etkiler

sağladığı gösterilmiştir (20). Rotllan ve Hernando, yaptıkları çalışmada şu bilgileri ifade etmişlerdir: Hücrel kolesterol dengesinin bozulması; ateroskleroz, metabolik sendrom, Tip II diyabet ve Alzheimer hastalığı gibi patolojik süreçlere neden olur. Kolesterol homeostazının korunması, kısmen klasik transkripsiyon faktörlerinin (örneğin, SREBP ve LXR ile) ince düzenlenmesi (fine regulation) yoluyla elde edilen sürekli metabolik ayarlamayı gerektirir. Fakat aynı zamanda kodlayıcı olmayan bir RNA sınıfının üyeleri vasıtasıyla miRNA'lar olarak adlandırılmıştır. Bazı miRNA'ların (miR-122, miR-33, miR-758 ve miR-106b dahil) lipid metabolizma genlerinin transkripsiyon sonrası güçlü düzenleyicileri olduğu tespit edilmiştir. miRNA etkilerini tedavi amaçlı modüle etmek için farklı stratejiler geliştirilmiştir. Anti-miR'lerin insan prelinik çalışmalarında, miR-122 durumunda kullanılmasıyla, miR-33, miR-758 ve miR-106b'nin gelecekte uygulanabilir terapötik hedefler olabileceği ihtimalini arttırmaktadır. Bu çalışma bazı miRNA'ların kolesterol metabolizmasını düzenlemede kritik bir rol oynadığının kanıtlarını özetlemekte ve dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkları yönetmenin yeni yollarını önermektedir (21). Baek ve ark., zebra balığı üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda şu bilgi ve sonuçları vermişlerdir; kolesterolle beslenen zebra balığı, insan aterosklerozunun patogenezi ile ilgili metabolik, oksidatif ve enflamatuar vasküler süreçleri incelemek için ortaya çıkan bir hayvan modelidir. Yüksek kolesterol diyetiyle beslenen zebra balığı, hiperkolesterolemi geliştirir ve derin lipoprotein oksidasyonu ve vasküler lipid birikimi ile karakterize edilir. Optik olarak yarı saydam zebra balığı larvalarının kullanılması, vasküler patolojiyi izleme ve ilaç adaylarının canlı hayvanlardaki etkinliğini değerlendirme avantajına sahiptir. Bu nedenle, insanlarda hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar olan simvastatin ve ezetimibin HCD ile beslenen zebra balığı larvalarındaki kolesterol seviyelerini düşürüp düşürmeyeceği araştırılmıştır. Ezetimibin zebra balığı tarafından iyi tolere edildiğini ve HCD ile beslenen larvalarda kolesterol seviyelerinin etkin biçimde azaldığı görülmüştür (22). Hafiane ve Genest, bu çalışmada HDL özellikleri ve kardiyoprotektif etkilerine genel bir bakış sunmayı amaçlamıştır. Yeni ortaya çıkan HDL tedavileri, mevcut HDL fonksiyonu, metabolizma ve koruyucu anti-aterosklerotik özelliklerin anlaşılması bağlamında sunulmuştur. HDL-C düzeyleri veya onun ana apolipoprotein (apoA-I) seviyeleri arasındaki epidemiyolojik ilişki, popülasyonlar arasında güçlü, dereceli ve tutarlıdır. Bu çalışmada, yeni terapötik caddelere ve HDL fonksiyonunun potansiyel biyobelirteçlerine odaklanılmıştır. Ters kolesterol taşınımı, vasküler koruyucu ve antioksidasyon etkileri gibi HDL antiaterojenik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, kardiyovasküler önleme için yeni ve ortaya çıkan tedaviler hakkında yeni kavrayışlar sağlayacağı öngörülmektedir (23). Salazar ve ark., yaptıkları çalışmada şunları ifade etmektedir; HDL-C, serum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski, ayrıca çeşitli antiaterojenik, antioksidan ve anti-antioksidan riskleri arasında ters bir ilişki olduğuna dair bol kanıt bulunduğundan kardiyovasküler hastalığa karşı önemli bir koruyucu faktör olarak kabul edilmektedir. Bununla

birlikte, erken aterosklerotik hastalık yokluğunda, yetersiz HDL-C konsantrasyonuna sahip kalıtsal sendromların gözlemleri, HDL-C seviyelerinin kardiyovasküler hastalığın en iyi belirleyicisi olamayacağını göstermektedir. Gerçekten de HDL'nin faydalı etkileri yalnızca konsantrasyonlarına değil aynı zamanda kalitelerine de bağlı olabilmektedir. Bu lipoprotein farklı alt fraksiyonlarının, farklı fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan spesifik protein-lipid konglomeratlarından oluştuğu görülmektedir. Bununla birlikte, kronik bir enflamatuar mikro ortamda, HDL proteom ve lipid çekirdeğinin çeşitli bileşenleri, HDL-C'nin proaterojenik, proksidant ve proinflamatuar olduğu disfonksiyonel bir duruma doğru kayma meydana getiren değişikliklere maruz kalmaktadır. Bu heterojenite, işlevsiz bu durumun daha iyi anlaşılması için bu konuda daha ileri moleküler araştırmalara olan ihtiyacı proteomik ve lipidomiklerin kardiyovasküler hastalık için yeni terapötik yaklaşımların araştırılmasında değerli yöntemler olarak potansiyel rolüne dikkat çekerek- vurgulamaktadır (24).

Kandaki kolesterol miktarına etki eden etkenlerin tespiti üzerine yapılan bu çalışmada ilk olarak SEKK Yöntemi ile bir regresyon modeli kurulmuştur. Kurulan bu modelde bağımlı değişken olan toplam kolesterol (CHOL) miktarını; boy (HEIGHT) -1,158530'lık negatif bir katsayıyla, ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D) 0,599486'lık pozitif bir katsayıyla, HDL 2,248353'lık pozitif bir katsayıyla ve CHOL/HDL oranı 25,33207'lık pozitif bir katsayıyla etkilemektedir. Ayrıca model %81,53'lük yüksek oranlı bir ilişki katsayısına (R^2) sahiptir. Fakat SEKK Yöntemi ile kurulan bu regresyon modeli, "Normal Dağılım" ve "Değişken Varyanslılık" varsayımlarını sağlamadığı için yapılan bu yorumlar kesin olarak doğrudur, denilememektedir. Bu nedenle varsayımlar üzerinde daha esnek olan ve daha az hata içeren KR kullanılmıştır.

KR, 3 farklı kantil değeri üzerinde uygulanmıştır. Bu regresyon modellerinden elde edilen denklemler yukarıda mevcut olan Tablo 7'de verilmiştir. Buna göre 0,25'lik kantil için CHOL miktarını; ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D) 0,676271'lık pozitif bir katsayıyla, CHOL/HDL oranı 25,43772'lık pozitif bir katsayıyla ve HDL 2,197105'lık pozitif bir katsayıyla etkilemektedir, 88,53087'lık bir negatif katsayının varlığı da söz konusudur. Ayrıca bu modelin %55,86'lık kabul edilebilir bir ilişki katsayısına (Pseudo R^2) sahip olduğu söylenebilir.

0,50'lik kantil (medyan) için CHOL miktarını; ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D) 0,625487'lık pozitif bir katsayıyla, deneklerin boyu (HEIGHT) 0,958827'lık negatif bir katsayıyla, CHOL/HDL oranı 32,02975'lık pozitif bir katsayıyla ve HDL 2,580192'lık pozitif bir katsayıyla etkilemektedir. Ayrıca bu modelin %59,99'lük kabul edilebilir bir ilişki katsayısına (Pseudo R^2) sahip olduğu söylenebilir.

Sonuncu kantil ise 0,75 olarak belirlenmiş ve kurulan bu modelde CHOL miktarını; CHOL/HDL oranı 41,81724'lık pozitif bir katsayıyla ve HDL 3,405'lik pozitif bir katsayıyla etkilemektedir. Ayrıca 119,7943'lik bir negatif katsayının da varlığı söz konusudur. Model %67 oranında ilişki katsayısına (Pseudo R^2) sahiptir. Bu 3 Kantil Regresyon modelinin

hepsinde CHOL/HDL'nin modele yüksek bir katsayıyla pozitif olarak etki etmesinin nedeni; bu oranın bulunmasında kolesterol değerlerinin de kullanılmasıdır. Burada pozitif katsayılı değişkenler, toplam kolesterolü doğrudan etkilerken, negatif katsayılı değişkenler ters orantılı olarak etkilemektedir.

Sonuç

Sonuç olarak elde edilen bu 3 model için toplam kolesterol miktarını etkileyen değişkenler yukarıda ifade edilmiştir. 403 denek üzerinde yapılan deneyler sonucunda elde edilen denklemlerde ortak olarak pozitif etki yapan değişkenlerin; CHOL/HDL oranı ve HDL olduğu görülmektedir. CHOL/HDL oranının artması toplam kolesterol miktarını artırırken, tam tersi bir durumda azalmaya neden olacaktır. Yine kandaki HDL'nin artması toplam kolesterol miktarını artırırken, tam tersi bir durumda azalmaya neden olacaktır. Kolesterol ile ilgili yapılacak olan deney ve testlerde bu iki değişkenin yanı sıra, Tablo 7'de verilen denklemlerdeki değişkenlerin de öncelikli olarak incelenip modellere katılması tavsiye edilmektedir.

Bu çalışmada Vanderbilt Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı tarafından 403 denek üzerinde yapılan bir diyabet deneyinin sonuçları, veri seti olarak kullanılmıştır (6).

Kaynaklar

1. Orth M, Bellosta S. Cholesterol: Its Regulation and Role in Central Nervous System Disorders. Hindawi Publishing Corporation. Cholesterol. 2012;1-19.
2. Ikonen E. 2008 Cellular Cholesterol Trafficking and Compartmentalization. *Molecular Cell Biology*. 2008;9:125-38.
3. Kolesterol Nedir? Kolesterol Belirtileri Nelerdir?, Medical Park; 2019 [Erişim: 22 Ekim 2019]. Erişim Adresi: <https://www.medicalpark.com.tr/kolesterol/hg-1986>.
4. Çınar UK. En Küçük Kareler Regresyonuna Alternatif Bir Yöntem: Kantil Regresyon. *Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi*. 2019;7(18):57-71.
5. Yavuz AA, Aşık EG. Kantil Regresyon. *Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi*. 2017;9(2):138-46.
6. Veri Seti, Vanderbilt University; 2019. [Erişim: 21 Ekim 2019]. Erişim Adresi: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/DataSets>.
7. Uzundumlu AS, Karayar S, Kurtoğlu S, Ertek N. Çay Üretiminde Üretici Geliri ve Verimi Artırmaya Yönelik Bir Araştırma: Artvin İli Örneği. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*. 2019;6(3):363-71.
8. Gök İY. Samuelson Hipotezinin Borsa İstanbul Endeks Futures Piyasası Üzerinde Test Edilmesi: İşlem Hacmi ve Açık Pozisyon Bağlamında Bir Analiz [Yüksek Lisans Tezi]. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı; 2009, Isparta.
9. Dirican E. Toplam Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserit Seviyelerinin Yaşa Göre Değişiminin Değişik Regresyon Modelleriyle İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı;

2012, Malatya.

10. Alma ÖG, Vupa Ö. Regresyon Analizinde Kullanılan En Küçük Kareler ve En Küçük Medyan Kareler Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*. 2008;3(2):319-29.
11. Çamurlu S, Erilli NA. Kantil Regresyon Analizinde Bootstrap Tahmini. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2019;35(2):16-25.
12. Topbaş F, Unat E. Gelir ve Tüketim İlişkisinin İstikrarı: Harcama Gruplarına ve Zamana Göre Kantil Regresyon Modelden Kanıtlar. *Izmir Democracy University Social Sciences Journal*. 2018;1(2):103-26.
13. When is quantile regression worse than OLS?, Stack Exchange Inc.; 2019 [Erişim: Ekim 2019]. Erişim Adresi: <https://stats.stackexchange.com/questions/39002/when-is-quantile-regression-worse-than-ols>.
14. Koenker R, Bassett JG. Regression Quantiles. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*. 1978;46(1):33-50.
15. Rodriguez RN, Yao Y. Five Things You Should Know about Quantile Regression. SAS Institute Inc. 2017;SAS525:1-19.
16. Buchinsky M. Recent Advances in Quantile Regression Models: A Practical Guideline for Empirical Research. *Journal of Human Resources*. 1998;33(1):88-126.
17. Pagano RR. Understanding Statistics in the Behavioral Sciences. Belmont: Wadsworth, Cengage Learning. 2009;267-77.
18. Murphy KR, Myers B. Statistical Power Analysis, A Simple and General Model for Traditional and Modern Hypothesis Test. London: Lawrence Erlbaum Associates. 2004;55-68.
19. Barter, P., Gotto, A. M., LaRosa, J. C., vd. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357;1301-10.
20. McGrowder D., Riley C., Morrison E., Gordon L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurodegenerative Disorders, and Cancer. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2011;Article ID 496925,1-9.
21. Rotllan N., Hernando C.F. MicroRNA Regulation of Cholesterol Metabolism. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2012;Article ID 847849,1-8.
22. Baek J.S., Fang L., Li A.C., ve Miller Y.I. Ezetimibe and Simvastatin Reduce Cholesterol Levels in Zebrafish Larvae Fed a High-Cholesterol Diet. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2012;Article ID 564705,1-5.
23. Hafiane A., Genest J. HDL, Atherosclerosis, and Emerging Therapies. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2013;Article ID 891403,1-18.
24. Salazar J., Olivar L.C., Ramos E., vd. Dysfunctional High-Density Lipoprotein: An Innovative Target for Proteomics and Lipidomics. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2015;Article ID 296417,1-22.