



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ORANTISAL OLMAYAN HAZARD VARLIĞINDA TABAKALI
COX REGRESYON İLE FRAILTY MODELLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

VEDİA BENNU GİLAN

BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM

MERSİN
EYLÜL-2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ORANTISAL OLMAYAN HAZARD VARLIĞINDA
TABAKALI COX REGRESYON İLE FRAILTY MODELLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

VEDİA BENNU GİLAN
ORCID ID: 0000-0002-7119-221X

DANIŞMAN
DOÇ. DR. SEMRA ERDOĞAN

ORTAK DANIŞMAN
PROF. DR. SAİM YOLOĞLU

BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM

MERSİN
EYLÜL - 2022

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

28/09/ 2022



Vedia Bennu GİLAN

ÖZET

ORANTISAL OLMAYAN HAZARD VARLIĞINDA TABAKALI COX REGRESYON İLE FRAILTY MODELLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sağkalım verilerinin analizinde oldukça sık olarak kullanılan Cox regresyon analizi beraberinde orantısız hazard varsayımını da getirmektedir. Ancak pratikte bu varsayımın kontrolünün atlandığı, varsayım sağlanmasa bile Cox regresyon analizi uygulandığı görülmektedir. Çalışmamızda, orantısız hazard varsayımını sağlanmadığında kullanılacak yöntemler incelenmiş, içlerinden tabakalı Cox regresyon modeli ile zayıflık (Frailty) modelleri üzerinde durulmuştur. Yöntemlerin karşılaştırılabilmesi için bir simülasyonkurgusu yapılmıştır. Farklı hazard oranları ve farklı örneklem genişlikleri için deneme düzenleri oluşturulmuştur. Veriler sağkalım verisi olacak şekilde STATA 13.0 paket programı kullanılarak üretilmiştir. Bu işlem her bir deneme düzeni için 1000 kez tekrarlanmıştır. Elde edilen verilere yine STATA 13.0 paket programı kullanılarak önce orantısız hazard varsayımını kontrolü yapılmış, ardından klasik Cox regresyon modeli, tabakalı Cox regresyon modeli ve zayıflık modelleri uygulanmıştır. Zayıflık modelleri seçilirken de içlerinde en yaygın olarak kullanılan modeller olan Gamma zayıflık modeli ve ters-Gauss zayıflık modelleri tercih edilmiştir. Yapılan simülasyon sonuçlarına göre; log-likelihood değerlerine bakıldığında tabakalı Cox regresyon modelinin, klasik Cox regresyon modeline göre daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Yine log-likelihood değerleri incelendiğinde zayıflık modellerinin tabakalı Cox regresyon modeline göre daha başarılı olduğu ortaya çıkmıştır. Kullanılan iki zayıflık modeli kendi aralarında karşılaştırıldığında ise birbirine çok yakın sonuçlar verdikleri ama Gamma zayıflık modelinin ters-Gauss zayıflık modeline göre nispeten daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Farklı hazard oranlarını ve farklı örneklem genişliklerini içeren bütün deneme düzenlerinde sonuçlar benzer çıkmıştır. Sonuç olarak; orantısız olmayan hazard varlığında sağkalım verilerine klasik Cox regresyon analizi uygulamak yerine, varsayım gerektirmeyen modellerin kullanılmasının daha doğru olduğu görülmüştür. Bu yöntemler içinden ise Gamma zayıflık modelinin tercih edilmesi önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Orantısız hazard; tabakalı Cox regresyon; zayıflık modelleri; sağkalım

ABSTRACT

COMPARISON OF STRATIFIED COX REGRESSION WITH FRAILTY MODELS IN NON-PROPORTIONAL HAZARDS

Cox regression analysis, which is frequently used in the analysis of survival data, brings with it the proportional hazards assumption. However, in practice, it is seen that the control of this assumption is skipped and Cox regression analysis is applied even if the assumption is not provided. In our study, the methods that can be used when the proportional hazards assumption is not provided were examined, and the stratified Cox regression model and frailty models were emphasized. A simulation setup was made to compare the methods. Trial patterns have been established for different hazard ratios and different sample sizes. The data was generated as survival data by using the STATA 13.0 package program. This process was repeated 1000 times for each trial pattern. The obtained data was first checked for proportional hazard assumption by using the STATA 13.0 package program, and then the classical Cox regression model, stratified Cox regression model and frailty models were applied. While selecting the frailty models, the most commonly used models, Gamma frailty model and inverse-Gaussian frailty model, were preferred. According to the simulation results; When the log-likelihood values were examined, it was seen that the stratified Cox regression model gave more successful results than the classical Cox regression model. Again, when the log-likelihood values were examined, it was revealed that the frailty models were more successful than the stratified Cox regression model. When the two frailty models used were compared among themselves, it was found that they gave very close results, but the Gamma frailty model was relatively better than the inverse-Gaussian frailty model. The results were similar in all trial patterns involving different hazard ratios and different sample sizes. As a result; In the presence of non-proportional hazard, it has been shown that it is more accurate to use models that do not require assumptions, rather than applying classical Cox regression analysis to survival data. Among these methods, it is suggested to prefer the Gamma frailty model.

Keywords: Proportional hazard; stratified Cox regression; frailty models; survival

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan danışman hocam Doç. Dr. Semra ERDOĞAN'a ve danışman hocam Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, bilgi ve birikimiyle her zaman yanımda olan hocam Prof. Dr. Emine Arzu KANIK'a ve bana kattıkları için tüm bölüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca beni hep destekleyen ve bana çalışabilmem için elindeki tüm imkanları sunan değerli hocam Prof. Dr. Cemile ÇELİK'e teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği ilk günden itibaren beni mutlu etmek için elinden geleni yapan, en büyük destekçim sevgili eşim Dr. Öğr. Üyesi İsmail Yağmurhan GİLAN'a ve kalbindeki saf sevgisiyle her durumda içimi ısıtan canım kızım Venüs Bella GİLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Sadece doktora eğitimim süresince değil hayatın her anında yanımda olup, benim bu günlere gelmem için elinden gelen her fedakarlığı gösteren babam Mesut Selim ÖZCÖMERT'e ve annem Fevziye ÖZCÖMERT'e, yüzümü hep güldüren canım kardeşim Ahmet Mert ÖZCÖMERT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzaktan da olsa manevi desteklerini bana hep hissettiren, beni destekleyen ve bana bu süreçte yardımcı olan canım ailem İbrahim GİLAN, Göksel GİLAN ve Damla GİLAN'a da teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Sağlık Analizi	3
2.1.1. Sağlık Analizinde Kullanılan Veri Yapısı Ve Türleri	5
2.1.1.1. Sansürlü Veri	6
2.1.1.2. Sansürlü Veri	6
2.1.2. Sağlık Analizinde Kullanılan Modeller	6
2.1.2.1. Parametrik Modeller	7
2.1.2.1.1. Üstel Dağılım	7
2.1.2.1.2. Weibull Dağılımı	8
2.1.2.1.3. Gamma Dağılımı	9
2.1.2.1.3.1. İki Parametrelili Gamma Dağılımı	9
2.1.2.1.3.2. Üç Parametrelili Genelleştirilmiş Gamma Dağılımı	10
2.1.2.1.4. Gompertz Dağılımı	10
2.1.2.1.5. Gompertz-Makeham Dağılımı	11
2.1.2.1.6. Log-Normal Dağılım	11
2.1.2.1.7. Log-Lojistik Dağılım	12
2.1.2.2. Parametrik Olmayan Modeller	15
2.1.2.2.1. Kaplan-Meier Tahmin Edicisi	16
2.1.2.2.2. Yaşam Tablosu Tahmin Edicisi	17
2.1.2.2.3. Nelson-Aalen Tahmin Edicisi	18
2.1.2.3. Yarı Parametrik Modeller	19
2.1.2.3.1. Cox Regresyon Modeli (Oransal Hazard Modeli, Cox Orantılı Tehlikeler Modeli)	19
2.1.2.3.1.1. Orantılı Hazard Varsayımı	21
	vii

2.1.2.3.1.1.1 Orantılı Hazard Varsayımı Araştırılırken Kullanılan Yöntemler	22
2.1.2.3.1.1.1.1. Grafiksel Yöntemler	22
2.1.2.3.1.1.1.1.1. Log-Log Yaşam Eğrileri	22
2.1.2.3.1.1.1.1.2. Arjas Grafikleri	25
2.1.2.3.1.1.1.1.3. Gözlenen Ve Beklenen Yaşam Eğrileri	25
2.1.2.3.1.1.1.1.4. Schoenfeld Artıkları	25
2.1.2.3.1.1.1.2. Sayısal Yöntemler	25
2.1.2.3.1.1.1.2.1. Schoenfeld Artıkları İle Yaşam Sürelerinin Rankının Korelasyon Yöntemi	25
2.1.2.3.1.1.1.2.2. Zamana Karşı Açıklayıcı Değişkenlerin Kullanılması Yöntemi	26
2.1.2.3.1.2. Cox Regresyon Modelinde β Katsayılarının Hesaplanması	26
2.1.2.3.1.3. Cox Regresyon Modelinde β Katsayılarının Önemliliğinin Testi	27
2.1.2.3.1.3.1. Wald Testi	27
2.1.2.3.1.3.2. Olabilirlik Oran Testi	27
2.1.2.3.1.3.3. Skor Testi	28
2.1.2.4. Orantılı Olmayan Hazard Varlığında Kullanılan Modeller	28
2.1.2.4.1. Parametrik Regresyon Modelleri	28
2.1.2.4.1.1. Orantılı Hazard Biçimindeki Parametrik Regresyon Modelleri	29
2.1.2.4.1.2. Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı Biçimindeki Parametrik Regresyon Modelleri	29
2.1.2.4.2. Ağırlıklandırılmış Cox Regresyon Modeli	29
2.1.2.4.3. Genişletilmiş Cox Regresyon Modeli	31
2.1.2.4.4. Tabakalı Cox Regresyon Modeli	32
2.1.2.4.4.1. Etkileşimsiz Tabakalı Cox Regresyon Modeli	32
2.1.2.4.4.2. Etkileşimli Tabakalı Cox Regresyon Modeli	32
2.1.2.4.5. Zayıflık Modelleri (Frailty Models)	33
2.1.2.4.5.1. Tek Değişkenli Zayıflık Modelleri (Univariate Frailty Models)	34
2.1.2.4.5.1.1. Gamma Zayıflık Modeli (Gamma Frailty Model)	36
2.1.2.4.5.1.2. Ters-Gauss Zayıflık Modeli (Inverse Gaussian Frailty Model)	37
2.1.2.4.5.1.3. Pozitif Durağan Zayıflık Modeli (Positive Stable Frailty Model)	38
2.1.2.4.5.1.4. Güç Varyans Fonksiyonu Zayıflık Modeli (The Power Variance Function Frailty Model)	39
2.1.2.4.5.1.5. Bileşik Poisson Zayıflık Modeli (The Compound Poisson Frailty Model)	40
2.1.2.4.5.1.6. Log-Normal Zayıflık Modeli (Log-Normal Frailty Model)	41
2.1.2.4.5.1.7. Zayıflık İyileştirme Modeli (Frailty Cure Model)	41
2.1.2.4.5.2. Çok Değişkenli Zayıflık Modelleri (Multivariate Frailty Models)	43
2.1.2.4.5.2.1. Paylaşılmış Zayıflık Modeli (Shared Frailty Models)	44
2.1.2.4.5.2.2. İlişkili Zayıflık Modeli (Correlated Frailty Models)	45

3. MATERYAL VE YÖNTEM	47
4. BULGULAR	50
4.1. Hr=0,50 ve N=210 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	50
4.2. Hr=0,50 ve N=300 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	52
4.3. Hr=0,67 ve N=500 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	54
4.4. Hr=0,67 ve N=574 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	56
4.5. Hr=0,67 ve N=650 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	58
4.6. Hr=0,85 ve N=1500 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	60
4.7. Hr=0,85 ve N=1742 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	62
4.8. Hr=0,85 ve N=2000 İçin Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular	64
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Sağkalım analizinde kullanılan parametrik modeller	14
Tablo 4.1. HR=0,50 ve N=210 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	50
Tablo 4.2. HR=0,50 ve N=300 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	52
Tablo 4.3. HR=0,67 ve N=500 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	54
Tablo 4.4. HR=0,67 ve N=574 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	56
Tablo 4.5. HR=0,67 ve N=650 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	58
Tablo 4.6. HR=0,85 ve N=1500 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	60
Tablo 4.7. HR=0,85 ve N=1742 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	62
Tablo 4.8. HR=0,85 ve N=2000 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar	64
Tablo 4.9. Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait Log-likelihood sonuçları	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumdaki grafik	24
Şekil 2.2. Oransal hazard varsayımı sağlandığı durumdaki grafik	24
Şekil 3.1. Belirlenen hazardlar ve örneklem genişlikleri	47
Şekil 4.1. Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait log-likelihood grafiği	67



KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
AIC	Akaike's Information Criteria
AFT	Accelerated Failure Time Model
BIC	Bayesian Information Criteria
EÇO	En Çok Olabilirlik
HR	Hazard Ratio
KM	Kaplan-Meier
LL	Log-likelihood
PL	Product-Limit
PVF	The Power Variance Function (Güç Varyans Fonksiyonu)
SE	Stratified-Extended Cox Model
SEF	Stratified-Extended Cox with Frailty Model
TDE	Time Dependent Effect

1. GİRİŞ

Sağkalım analiz yöntemleri, belirli bir başlangıç zamanından ilgilenilen olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreyle ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır. İlgilenilen olay ölüm, hastalığın nüksetmesi ya da hastalığın iyileşmesi gibi farklı şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Sağkalım analizlerinde oldukça sık olarak kullanılan Cox regresyon modeli, pek çok değişkeni aynı anda değerlendirerek bu değişkenlerin birlikte etkilerini ortaya koymaktadır. Diğer bir deyişle sansürlü gözlemlerin de yer aldığı sağkalım verilerinde bağımlı değişken ile açıklayıcı değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisini araştırmaktadır. Kurulan modeldeki açıklayıcı değişkenlerin arasındaki ilişkinin oransal olmasından dolayı Cox regresyon modeli aynı zamanda oransal hazard modeli olarak da bilinmektedir. Yani hazard oranının zamana karşı sabit olması ya da bir bireyin hazardının diğer bireyin hazardına orantılı olması orantılı hazard varsayımı olarak adlandırılmaktadır ve Cox regresyon analizinin önemli bir varsayımdır. Ancak pratikte bu varsayım genellikle gözardı edilmektedir. Sağkalım analizlerinde orantılı olmayan hazard varlığında kullanılacak yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler parametrik regresyon modelleri, ağırlıklandırılmış Cox regresyon modeli, genişletilmiş Cox regresyon modeli, tabakalı Cox regresyon modeli ve zayıflık (Frailty) modelleri olarak sıralanabilir [1].

Orantılı hazard varsayımını sağlamayan açıklayıcı değişkenlerin tabakalandırılmasına dayanan tabakalı Cox regresyon modeli, her bir tabaka için model oluşturan bir yöntemdir. Modelde orantılı hazard varsayımını sağlayan değişkenler yer almaktadır. Varsayımı sağlamayan değişkenlere göre tabakalandırma yapıldığı için bu değişkenler modelde yer almazlar [2].

Zayıflık modellerinin ilk çıkış noktası ise gözlenemeyen açıklayıcı değişkenlerin sebep olduğu heterojenliktir. Bu modellerdeki temel düşünce bireylerin farklı zayıflıklar taşıdığıdır. Diğerlerine göre daha zayıf olan birey, başarısızlığa daha erken ulaşacaktır ve zayıf olan bireyin çalışmadan çıkmasıyla güçlü bireyler çalışmada kalacak, böylelikle de ölüm oranı düşecektir [3].

Çalışmamızın amacı, oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumda önerilen yöntemlerden tabakalı Cox regresyon modeli ile zayıflık modellerini incelemek ve bu yöntemleri birbirleriyle karşılaştırarak avantajlarını ve dezavantajlarını belirleyebilmektir. Çalışmamızda, orantısız hazard varsayımını sağlamayacak şekilde sağkalım verisi üreten bir simülasyon planı kurgulanmıştır. Simule edilen verilere hem klasik Cox regresyon analizi uygulanmış hem de orantısız olmayan hazard varlığında kullanılan tabakalı Cox regresyon modeli ile zayıflık modelleri uygulanmıştır. Yapılan analizler neticesinde ilk olarak klasik Cox regresyon modeli diğer iki modele göre değerlendirilirken, daha sonrasında ise yeni ikimodel kendi aralarında değerlendirilmiştir. Çıkan sonuçlar karşılaştırılarak hangi yöntemin daha başarılı olduğu bulunmaya çalışılmıştır. Ayrıca sonuçların farklı hazard oranları ve farklı örneklem genişlikleri

için de nasıl değişeceği araştırılmak istendiğinden simülasyon kurgulanırken farklı deneme düzenleri de oluşturulmuştur.



2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Sağlık Analizi

Gelişmeye 20. yüzyılın ortalarında başlayan sağlık analizleri, en geniş ifadeyle pozitif tanımlı rastlantı değişkenlerinin analizinde yararlanılan istatistiksel yöntemler ailesi biçiminde adlandırılmaktadır [4].

Sağlık analizleri, belirlenmiş bir başlangıç zamanından ilgilenilen olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreye ait verilerde kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Süre, bir bireyin ya da birimin izlenmeye başlanmasından olayın gerçekleşmesine kadar geçen gün, hafta, ay ya da yıl olarak planlanabilmektedir. Bununla beraber bir bireyin olay gerçekleştiği zamandaki yaşı da yine süre olarak kullanılabilir. Sağlık alanındaki kullanımlarda ise süre daha çok bireylerin ölüme veya yaşadıkları bilinen son tarihe kadar olan yaşam süresini belirtmektedir [5,6].

Sağlık analizleri sadece sağlık alanında değil ziraat, eğitim bilimleri, ekonomi, sosyal bilimler, pazar araştırmaları ve bunlar gibi pek çok alanda kullanılabilir. Hastaların beklenen yaşam süreleri, bir bitkinin hangi ortamda ne kadar yaşayabileceğinin hesaplanması, bir elektronik cihazın bozulma süresi, çiftlerin ayrılma süresi, şirketlerin iflas süresi, bir suçun tekrar işlenmesine kadar geçen süre sağlık analizlerinin kullanım alanlarına örnek olarak verilebilir [5,7]. Sağlık analizleri sağlık alanı dışındaki çalışmalarda kullanılıyorsa alanlara göre farklı adlarla anılmaktadır. Sosyolojideki bir çalışmada ismi “olay geçmişi çözümlemesi”, mühendisliğe ait bir çalışmada “güvenilirlik kuramı” veya ekonomi çalışmalarında “süre çözümlemesi” olarak karşımıza çıkmaktadır [8].

Sağlık çalışmalarında sıkça kullanılan sağlık analizleri yeni geliştirilen bir tedavinin hastalardaki etkisinin incelenmesinde, iki farklı tedavi türünün sağlık süresi üstündeki başarısının araştırılmasında, belirli bir hastalığa yakalanmış kişinin sağlık süresinin tahmin edilmesinde, hastalık için önem teşkil eden risk faktörlerinin belirlenmesinde ya da bir hastalığın seyrinin incelenmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte tedaviye başlangıç zamanına ve tedavinin ne kadar süreyle devam edeceğine karar vermek için de sağlık analizlerinden faydalanılmaktadır [9]. T zaman içinde izlenen n tane hastadan elde edilen sağlık sürelerinin dağılımını belirlemek ve bu süreyi etkilediği bilinen ya da etkilediği tahmin edilen değişkenleri modele dahil ederek parametre tahmini yapmak sağlık analizlerindeki temel amaçtır [10].

Sağkalım analizinde kullanılan kavramlar aşağıda kısaca açıklanmıştır;

İlgilenilen olay : Bir hastalığın nüksetmesi, hastalığın iyileşmesi, ölüm gibi pek çok şekilde belirlenebilmektedir.

Sağkalım süresi (Survival time) : Yaşam süresi olarak da adlandırılan sağkalım süresi, bireylerin etkene maruz kaldıkları bir başlangıç zamanından ölüm zamanına kadar olan süreye denir ve t_i ile gösterilir.

Sağkalım fonksiyonu (Survival function) : Yaşam eğrisi olarak da adlandırılan sağkalım fonksiyonu yaşam sürelerinin olasılık dağılımlarına verilen isim olarak tanımlanmaktadır. Bu fonksiyonlar sağkalım verilerinin genel yönelimini matematiksel bir modele dayandırmaktadır ve bir olasılık ifade ettiklerinden $Y(x)$ ile gösterilirler.

Sağkalım yoğunluk fonksiyonu (Survival density function) : Bireylerin belirlenen bir t zamanı için daha ne kadar süre ile yaşayabileceğini gösteren olasılıklardır ve p ile gösterilirler.

Birikimli sağkalım fonksiyonu (Cumulative survival function) : Belirli bir T zamanı içinde belirli bir t anı için hesaplanan yaşam olasılıklarının birikimli fonksiyonudur. Y_i ile gösterilirler.

Hazard fonksiyonu (Hazard function) : Anlık ölüm olasılığı olarak da adlandırılan hazard fonksiyonu, bireyin belirli bir zamandaki ölüm olasılığı ya da sahip olduğu ölüm riskidir. λ ile gösterilirler.

Ölüm yoğunluk fonksiyonu : Bireyin t zamanındaki ölüm riskini gösteren olasılıklardır. f_i ile gösterilirler.

Birikimli hazard fonksiyonu (Cumulative hazard function) : Belirli bir T zamanı içinde belirli bir t anı için hesaplanan ölüm olasılıklarının birikimli fonksiyonudur. $\Lambda(t)$ ile gösterilirler [6,11].

Yaşam çözümlemesi olarak da adlandırılan sağkalım analizlerinde araştırılan konunun çözümü için farklı metodlardan yararlanılabilmektedir. Bu metodlardan ilki sağkalım analizlerinde kullanılan parametrik dağılımlardan yararlanarak öngörülerde bulunmaktadır. İkinci metod, bir dağılım varsayımına gerek duymayan parametrik olmayan yöntemleri kullanarak öngörülerde bulunmaktadır. Son metod ise sonuç değişkeninin başarısızlık zamanı olarak

belirlendiği ve bu sonuç değişkenine etki ettiği düşünülen başka değişkenlerin de analize dahil edildiği yöntemleri kullanmaktır. Bu metod da hazard fonksiyonu üzerinde bağımsız değişkenlerin çarpımsal etki gösterdiği oransal hazard modeli ve sağkalım süresinin logaritması üzerinde bağımsız değişkenlerin toplamsal veya çarpımsal etki gösterdiği log-linear modeller olarak ikiye ayrılmaktadır [12].

Sağkalım analizlerinde karşılaşılan en büyük zorluk izlenen birimlerden ya da bireylerden bazılarının başarısızlık sürelerinin çeşitli sebepler neticesinde belirlenememiş olmasıdır. Bu tarz veriler sansürlü veri ya da durdurulmuş veri olarak adlandırılmaktadır. Analizlerde başarılı sonuçlara ulaşabilmek için bu gözlemleri elemek yerine analize en doğru şekilde dahil etmek önem taşımaktadır. Sağkalım analizlerini diğer bütün istatistiksel analizlerden ayıran en önemli nokta da sansürlü verilere sahip olmasıdır [12].

2.1.1. Sağkalım Analizinde Kullanılan Veri Yapısı ve Türleri

Yaşam verilerinin yapısı genellikle şöyledir;

- Simetrik olmayan bir dağılıma sahiptirler.
- Sansürlü verilere sahiptirler.

Yaşam verileri, standart istatistiksel yöntemleri kullanmak için çok uygun yapıda değildir ve bunun iki sebebi vardır. Birinci sebep yaşam verilerinin genellikle simetrik olmayan bir dağılıma sahip olmasıdır. Bu sorun, verilerin logaritmasını almak gibi dönüştürme yöntemleri kullanılarak çözümlenebilmektedir. İkinci sebep ise bireylerin çeşitli sebepler neticesinde izlenememiş olması yani sansürlü verilerin olmasıdır. Bu durum sağkalım analizlerini diğer analizlerden farklı kılan en önemli husustur [13].

Sağkalım verilerine uygulanacak analizlerin sadece iki geleneksel istatistiksel yöntemeye dayandığı düşünülmektedir. Birincisi sağkalım sürelerinin dağılımı normal dağılım gösterdiğinde kullanılan parametrik yöntemler, ikincisi ise sağkalım sürelerinin dağılımı normal dağılım göstermediğinde kullanılan parametrik olmayan yöntemlerdir. Bu varsayımın doğru olabilmesi için bireylerin belirlenen süre boyunca eksiksiz bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Ancak çoğu sağkalım verilerinde bu mümkün olamamaktadır [14].

Sağkalım verileri bireylerin izlem sürelerinin tamamlanıp tamamlanmamasına göre iki başlık altında incelenebilir.

- Sansürlü veri (Censored)
- Sansürlü veri (Censored)

2.1.1.1. Sansürsüz Veri

Yapılan araştırmada elde edilen ölüm zamanına ait veriler, tamamlanmış veriler olarak kabul edilmektedir ve sansürsüz veri olarak adlandırılmaktadırlar [15].

Çalışma süresi içerisinde olayın gerçekleştiği durumlarda sansür meydana gelmemektedir.

2.1.1.2. Sansürlü Veri

Yapılan araştırmada izlenen bütün bireylerde ölüm gerçekleşmeyebilir, ölüm gerçekleşse bile başka bir sebepten dolayı olabilir ya da bireyler araştırmadan çıkmak zorunda kalabilir. Bireylerin izlem sürelerinin tamamlanamadığı bu gibi durumlarda veriler sansürlü olarak adlandırılmaktadırlar [15].

Sansürlü veriye neden olan başlıca durumlar;

- Bireyin araştırma süresi içerisinde takip edilememesi (lost to follow-up)
- Bireyin araştırma süresince ilgilenilen olayı yaşamaması (administrative censoring)
- Bireyin herhangi bir sebepten araştırmadan ayrılması (drop out)
- İlgilenilen olayın başka bir sebepten dolayı gerçekleşmesi (competing risk)
- Çalışmanın sonlandırılması (termination of study)

Tamamlanmamış, sansürlü gözlemlerden oluşan bir veri seti ile karşılaşıldığında başvurulan en basit yöntem sansürlü gözlemleri çıkartmak ve analize sansürsüz, tamamlanmış olan gözlemler ile devam etmektir. Basit bir yaklaşım olmakla birlikte pek çok dezavantaja sahiptir. Özellikle tıp alanında ve epidemiyolojik çalışmalarda sansürlü gözlemlere çok rastlandığı için bu gözlemleri çıkarmak örneklem genişliğini büyük ölçüde etkileyecek ve çalışmanın etkinliğinin kaybolmasına neden olacaktır. Sadece sansürsüz gözlemlerin analizine dayalı yapılan çalışmalar tahminde yanlılığa sebep olacaktır [16].

Sansürlü veriler sağdan sansürlü, soldan sansürlü, aralık sansürlü ve çifte (doubly) sansürlü olmak üzere temelde dört çeşittir [17].

2.1.2. Sağkalım Analizinde Kullanılan Modeller

Bu bölümde sağkalım analizi alanında faydalı olan vesıklıkla kullanılan bazı modellerden bahsedilecektir.

2.1.2.1. Parametrik Modeller

Negatif olmayan rastgele değişkenlerin herhangi bir dağılımı, süreleri belirtmek için kullanılmaktadır. Aşağıda detaylı olarak bahsedilmiş olan bu dağılımların hepsi sürekli dağılımlardır. Geçmişten günümüze sağkalım analizlerinde, Üstel ve Weibull gibi belli başlı parametrik modeller kullanılmıştır. Bahsedilen bu dağılımlar sağkalım ve hazard fonksiyonları için kapalı formdadır. Bununla birlikte Log-normal ve gama dağılımları ise hesaplama açısından daha az uygundur. Ancak yine de sıklıkla kullanılmaktadır [18].

Üstel, Weibull, Log-normal, Gamma, Gompertz, Log-lojistik dağılımları sağkalım analizlerinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu dağılımların yanı sıra Gompertz-Makeham, Rayleigh, Pareto, Ters-Gauss gibi bazı dağılımlar da yine sağkalım analizlerinde kullanılmaktadır [19]. Aşağıda sağkalım analizinde kullanılan bazı parametrik dağılımlar açıklanacak ve dağılımların karakteristikleri özetlenecektir.

2.1.2.1.1. Üstel Dağılım

Üstel dağılım, sağkalım analizlerinde kullanılan en yaygın, en basit ve en önemli dağılım olarak kabul edilmektedir. İstatistiğin diğer alanlarında normal dağılım nasıl bir rol oynuyorsa benzer şekilde yaşam analizlerinde de üstel dağılım böyle bir rol oynamaktadır [20].

Üstel dağılım zaman boyunca sabit riske sahiptir ve hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [20]:

$$h(t) = \lambda \quad (1)$$

Büyük λ değerleri yüksek risk ve kısa yaşam sürelerini ifade ederken, küçük λ değerleri ise düşük risk ve uzun yaşam sürelerini ifade etmektedir [20].

Sağkalım süresi t olmak üzere, λ parametrelili üstel dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [21]:

$$f(t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t} & , t \geq 0, \lambda > 0 \\ 0 & , t < 0 \end{cases} \quad (2)$$

Kümülatif dağılım fonksiyonu ise aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır;

$$F(t) = 1 - e^{-\lambda t} \quad , t \geq 0 \quad (3)$$

Sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = e^{-\lambda t} \quad , t \geq 0 \quad (4)$$

λ parametrelili üstel dağılımın ortalama ve varyansı ise sırasıyla aşağıdaki gibi olmaktadır;

$$E(t) = \frac{1}{\lambda} \quad (5)$$

$$V(t) = \frac{1}{\lambda^2} \quad (6)$$

2.1.2.1.2. Weibull Dağılımı

Üstel dağılımın genelleştirilmiş hali olan Weibull dağılımı Weibull [22] tarafından kendi adıyla ortaya konmuş bir dağılımdır. Üstel dağılım sabit bir hazard oranına sahipken, Weibull dağılımı sabit bir hazard oranına sahip değildir. Bu özellik de dağılıma daha geniş bir uygulama alanı sunmaktadır [5,20].

Weibull dağılımı şekil (γ) ve ölçek (λ) parametreleri olmak üzere iki parametre ile ifade edilir. Bazı durumlarda bu iki parametreye ek olarak konum parametresi de bulunuyorsa bu kez dağılım, üç parametrelili Weibull dağılımı olarak adlandırılmaktadır [23].

Weibull dağılımı, şekil parametresinin aldığı değerlere göre bazen Rayleigh dağılımına bazen ise Üstel dağılıma benzeyebilmektedir. Şekil parametresi $\gamma=1$ olduğu zaman hazard oranı sabittir ve özel durum olarak üstel dağılımına dönüşmektedir. $\gamma < 1$ olduğu zaman hazard oranı azalmaktadır. $\gamma > 1$ olduğu zaman ise hazard oranı artmaktadır. Yine özel bir durum olarak $\gamma = 2$ olduğunda dağılım bu kez Rayleigh dağılımına dönüşmektedir [24].

Weibull dağılımının hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [25]:

$$h(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1} \quad (7)$$

Sağkalım süresi t olmak üzere, γ ve λ parametrelili weibull dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [14,26]:

$$f(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1} e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad , t \geq 0 \quad \gamma > 0 \quad \lambda > 0 \quad (8)$$

Kümülatif dağılım fonksiyonu ise aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır;

$$F(t) = 1 - e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad , t \geq 0 \quad (9)$$

Sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad , t \geq 0 \quad (10)$$

γ ve λ parametrelili weibull dağılımın ortalama ve varyansı ise sırasıyla aşağıdaki gibi olmaktadır;

$$E(t) = \frac{\Gamma(1+1/\gamma)}{\lambda} \quad (11)$$

$$V(t) = \frac{1}{\lambda^2} \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\gamma}\right) - \Gamma^2\left(1 + \frac{1}{\gamma}\right) \right] \quad (12)$$

2.1.2.1.3. Gamma Dağılımı

Gamma dağılımı, tıpkı Weibull dağılımı gibi Üstel dağılımın doğal bir uzantısıdır ve sağkalım analizlerinde oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Sağkalım ve hazard fonksiyonları tamamlanmamış, eksik integraller içermektedir ve bu durum kullanımındaki tek dezavantajı oluşturmaktadır [20].

Gamma dağılımı şekil (γ) ve ölçek (λ) parametreleri olmak üzere iki parametre ile ifade edilir. Bazı durumlarda bu iki parametreye ek olarak α parametresi de bulunuyorsa bu kez dağılım, üç parametrelili genelleştirilmiş gamma dağılımı olarak adlandırılmaktadır [27].

2.1.2.1.3.1. İki parametrelili Gamma Dağılımı

İki parametrelili gammadağılımında $0 < \gamma < 1$ ise negatif yönlü ilişki vardır ve zaman sonsuz yönünde ilerledikçe hazard fonksiyonu sonsuzdan λ 'ya doğru azalır. $\gamma > 1$ ise pozitif yönlü ilişki vardır ve zaman sonsuz yönünde ilerledikçe hazard fonksiyonu da sıfırdan λ 'ya doğru artar. $\gamma = 1$ ise hazard fonksiyonu üstel dağılımda olduğu gibi sabittir ve λ 'ya eşittir [28].

Gamma dağılımının hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [14,26,29]:

$$h(t) = \frac{\lambda^\gamma t^{\gamma-1} e^{-\lambda t}}{\Gamma(\gamma)[1-\Gamma_{\lambda t}(\gamma)]} \quad (13)$$

Sağkalım süresi t olmak üzere, γ ve λ parametrelili gamma dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$f(t) = \frac{\lambda}{\Gamma(\gamma)} (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-\lambda t} \quad , t > 0 \quad \gamma > 0 \quad \lambda > 0 \quad (14)$$

Sağkalım fonksiyonu ise şu şekildedir;

$$S(t) = \int_t^{\infty} \frac{\lambda}{\Gamma(\gamma)} (\lambda x)^{\gamma-1} e^{-\lambda x} dx \quad (15)$$

γ ve λ parametrelili gamma dağılımının ortalama ve varyansı ise sırasıyla şöyledir;

$$E(t) = \frac{\gamma}{\lambda} \quad (16)$$

$$V(t) = \frac{\gamma}{\lambda^2} \quad (17)$$

2.1.2.1.3.2. Üç parametrelili genelleştirilmiş Gamma Dağılımı

Genelleştirilmiş gamma dağılımları, Üstel, Weibull ve iki parametrelili Gamma dağılımlarının genelleştirilmiş hali olarak düşünülebilir. Parametrelerin aldığı bazı özel değerlere göre diğer dağılımlara dönüşebilir [14,26];

$\alpha = \gamma = 1$ olduğu durumda Üstel dağılıma

$\gamma = 1$ olduğu durumda Weibull dağılımına

$\gamma \rightarrow \infty$ olduğu durumda Log-normal dağılıma

$\alpha = 1$ olduğu durumda iki parametrelili Gamma dağılımına dönüşmektedir.

2.1.2.1.4. Gompertz Dağılımı

Benjamin Gompertz'in 1985 yılında kendi adıyla geliştirdiği Gompertz dağılımı basit ama önemli bir keşif olmuştur. Sağkalım süresi t olmak üzere a ve b parametrelerine sahip Gompertz dağılımı ($T \sim \text{Gompertz}(a,b)$ $a > 0$, $b > 0$) $b=0$ olduğu durumda sabit hazard fonksiyonuna sahip üstel dağılıma dönüşmektedir [30].

Gompertz dağılımının hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [30]:

$$h(t) = ae^{bt} \quad (18)$$

Sağkalım süresi t olmak üzere, a ve b parametrelili gompertz dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$f(t) = ae^{bt} e^{-\frac{a}{b}(e^{bt}-1)} \quad (19)$$

Sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = e^{-\frac{a}{b}(e^{bt}-1)} \quad (20)$$

2.1.2.1.5. Gompertz-Makeham Dağılımı

Gompertz-Makeham dağılımı, insan ölümlülüğünün tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra aktüeryal tablolar ve büyüme modelleri gibi alanlarda da karşımıza çıkmaktadır. Makeham terimini William Makeham'dan (1860) alan Gompertz-Makeham dağılımı literatürde çok ilgi görmektedir [31].

Gompertz dağılımına bir c sabiti eklenmesiyle elde edilmektedir. Makeham, herhangi bir yaştaki hazardın, yaşın kendisinden bağımsız olduğunu belirtmiştir ve bu yüzden Gompertz dağılımının hazard fonksiyonuna bir sabit eklemiştir [20].

Gompertz-Makeham dağılımının hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$h(t) = ae^{bt+c} \quad (21)$$

Gompertz-Makeham dağılımı paylaşılmamış zayıflık modellerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamıştır [30].

2.1.2.1.6. Log-normal Dağılım

Log-normal dağılımda t sağkalım süresini göstermek üzere, t 'nin doğal logaritmasının ($\ln(t)$) normal dağılım gösterdiği kabul edilmektedir ($\ln(t) \sim N(\mu, \sigma^2)$) [32].

Log-normal dağılımı özellikle sansürlü verilerin olduğu durumlarda kullanmak uygun olmaktadır. Sansürlü verilere uygulandığı zaman hesaplamalar hızlı bir şekilde zorlu hale gelmektedir. Dezavantaj olarak dağılımın hazard fonksiyonu da farklı bir yapıya sahiptir; $t = 0$ olduğunda hazard fonksiyonu da 0 değerini almaktadır, t sonsuza giderken ise hazard fonksiyonu önce maksimuma yükselmekte sonra da sıfıra yaklaşmaktadır. Bu da dağılımın önce artan, ardından azalan hazardların olduğu sağkalım çalışmalarında kullanımının daha uygun olduğunu göstermektedir [18,26].

Log-normal dağılımın hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [33]:

$$h(t) = \frac{\frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right)^2}}{1 - \Phi \left[\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right]} \quad (22)$$

Sağkalım süresi t olmak üzere, log-normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$f(t) = \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right)^2}, t > 0 \quad (23)$$

Sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = 1 - \Phi \left[\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right] \quad (24)$$

Log-normal dağılımın ortalama ve varyansı ise sırasıyla aşağıdaki gibidir;

$$E(t) = e^{\mu + \frac{\sigma^2}{2}} \quad (25)$$

$$V(t) = e^{2\mu + \sigma^2} \cdot (e^{\sigma^2} - 1) \quad (26)$$

2.1.2.1.7. Log-lojistik Dağılım

Weibull dağılımına alternatif olarak görülmektedir. α ve γ olmak üzere iki parametreye sahip olan Log-lojistik dağılım önce artan daha sonra azalan bir yapıdadır. Log-normal dağılıma benzer bir sağkalım fonksiyonuna ve hazard oranına sahiptir [34].

Log-lojistik dağılımın hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [35,36]:

$$h(t) = \frac{\alpha \gamma t^{\gamma-1}}{1 + \alpha t^\gamma} \quad (27)$$

Sağkalım süresi t olmak üzere, log-lojistik dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$f(t) = \frac{\alpha \gamma t^{\gamma-1}}{(1 + \alpha t^\gamma)^2}, t > 0 \quad (28)$$

Sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = \frac{1}{1+\alpha t^\gamma} \quad (29)$$

Log-lojistik dağılımın ortalama ve varyansı ise sırasıyla aşağıdaki gibidir;

$$E(t) = \frac{\pi}{\alpha \gamma \sin(\frac{\pi}{\gamma})} \quad (30)$$

$$V(t) = \frac{1}{\alpha^2} \left[\frac{\frac{2\pi}{\gamma}}{\sin(\frac{\pi}{\gamma})} - \frac{\frac{\pi^2}{\gamma^2}}{\sin^2(\frac{\pi}{\gamma})} \right] \quad (31)$$



Tablo 2.1. Sağkalım analizinde kullanılan parametrik modeller

Dağılım	Parametreleri	Hazard Fonksiyonu	Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu	Sağkalım Fonksiyonu
Üstel	$\lambda > 0$	$h(t) = \lambda$	$f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$	$S(t) = e^{-\lambda t}$
Weibull	$\lambda, \gamma > 0$	$h(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}$	$f(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-(\lambda t)^\gamma}$	$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$
Gamma (iki parametrelili)	$\lambda, \gamma > 0$	$h(t) = \frac{\lambda^\gamma t^{\gamma-1} e^{-\lambda t}}{\Gamma(\gamma) [1 - \Gamma_{\lambda t}(\gamma)]}$	$f(t) = \frac{\lambda}{\Gamma(\gamma)} (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-\lambda t}$	$S(t) = \int_t^\infty \frac{\lambda}{\Gamma(\gamma)} (\lambda x)^{\gamma-1} e^{-\lambda x} dx$
Gompertz	$a, b > 0$	$h(t) = a e^{bt}$	$f(t) = a e^{bt} e^{-\frac{a}{b}(e^{bt}-1)}$	$S(t) = e^{-\frac{a}{b}(e^{bt}-1)}$
Log-normal	$\mu, \sigma > 0$	$h(t) = \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right)^2} \left[1 - \Phi \left[\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right] \right]$	$f(t) = \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right)^2}$	$S(t) = 1 - \Phi \left[\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right]$
Log-lojistik	$\alpha, \gamma > 0$	$h(t) = \frac{\alpha \gamma t^{\gamma-1}}{1 + \alpha t^\gamma}$	$f(t) = \frac{\alpha \gamma t^{\gamma-1}}{(1 + \alpha t^\gamma)^2}$	$S(t) = \frac{1}{1 + \alpha t^\gamma}$

2.1.2.2. Parametrik Olmayan Modeller

Parametrik çıkarımlar için, başarısızlık zamanlarının dağılımları hakkında varsayımlarda bulunmak gerekmektedir. Bazı durumlarda bu mantıklı bir harekettir. Örneğin; yaşlanma veya hastalık sürecinin doğası hakkında bilgi edinmek için diğer çalışmalardan yararlanılabilir. Bu tür varsayımlardan kaçınmak istendiğinde ise parametrik olmayan modelleri kullanmak yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. En basit parametrik olmayan dağılım fonksiyonu tahmini ampirik dağılım fonksiyonudur. Bunun anlamı; sürekli dağılım durumlarında bile kesikli dağılımla tahmin yapabilmektir. Özellikle sansürlü gözlemlerin olduğu sağkalım analizlerinde uygun metodların geliştirilmesindeki en büyük adımlar Kaplan-Meier tahmin edicisinin (Kaplan and Meier [37]) ve orantısal hazard modelinin (Cox [38]) tanıtılmasıyla atılmıştır [18].

Sağkalım süresi t 'nin dağılımının herhangi bir dağılıma uymadığı durumlarda parametrik yöntemler yerine parametrik olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Dağılıma yönelik bir varsayım bulundurmamaları bu yöntemin en büyük avantajı olmaktadır [39,40].

Log-normal, gamma gibi parametrik dağılımlar genellikle simetrik yapıdadırlar. Oysa ki sağkalım süresi çoğunlukla pozitif çarpık bir dağılım göstermektedir. Bu yüzden parametrik olmayan yöntemleri kullanmak daha uygun olmaktadır. Parametrik olmayan yöntemlerin bir diğer avantajı ise kullanmış oldukları medyan gibi konum parametrelerinin hem uç değerlerden hem de sansürlü verilerden etkilenmemesidir. Ayrıca sansür durumunu daha detaylı bir şekilde modele kattıkları için kullanımı daha uygun olmaktadır [41].

Avantajlarının yanı sıra parametrik olmayan yöntemlerin bir takım eksiklikleri de bulunmaktadır. Aynı sağkalım verisine farklı parametrik olmayan yöntemler uygulandığı zaman farklı sonuçlar ile karşılaşmak mümkündür [41].

Sağkalım analizlerinde dağılım varsayımı gerektiren parametrik yöntemler yerine, dağılım varsayımı gerektirmeyen parametrik olmayan yöntemler de kullanılabilir. Ancak sansürlü verilerin olması, histogram gibi grafiksel yöntemlerin ya da rankları baz alan parametrik olmayan yöntemlerin kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Bu yüzden önemli olan sansürlü verilerin varlığında sağkalım fonksiyonunun veya birikimli hazard fonksiyonunun parametrik olmayan bir tahmin edicisine ulaşmaktır. Sağkalım analizlerinde ise en çok kullanılan tahmin edicileri şöyle sıralayabiliriz [12];

- Kaplan-Meier tahmin edicisi
- Yaşam tablosu tahmin edicisi
- Nelson-Aalen tahmin edicisi

2.1.2.2.1. Kaplan-Meier tahmin edicisi

Kaplan-Meier tahmin edicisi (KM), küçük bir zaman aralığında sağkalım olasılığını hesaplamaktadır. Ayrıca bu yöntem Product-Limit tahmini (PL) olarak da bilinmektedir. Eksik gözlemlere yol açan sansürlü verileri her bir birey için ortadan kaldırmak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Böyle bir durumda hesaplamalarda bilgi katkısında bulunabilecek bu gözlemlerden faydalanılamaz. Ayrıca örneklem büyüklüğünün azalması ve yanlılığa neden olmaktadır. Kaplan-Meier yöntemi, sansürlü ve sansürlü sağkalım zamanlarının olasılıklarını tahmin etmede kullanılabilir en basit yol olarak önerilmektedir [42].

Kaplan-Meier Product-Limit tahmin edicisi sansürlü sağkalım verilerinin analizinde önemli bir araç haline gelmiştir. Özellikle hastaların takipten çıktığı ya da hastalar hala hayatta iken analiz edilen verilerin olduğu tıbbi klinik deneylerde daha çok geçerli olmaktadır. Product-Limit tahmin edicisi hesaplaması kolay ve anlaşılır olduğundan tercih edilmektedir. Tahmini bir varyansa sahip asimptotik bir dağılım göstermektedir. Sağkalım ve sansür değişkenleri arasındaki temel bağımsızlık dışında altta yatan olasılık yapısı için herhangi bir varsayım gerektirmemektedir [43].

Kaplan-Meier yöntemi uygulanırken, olayın gerçekleştiği her bir zaman için yeni bir olasılık tahmini yapılmaktadır. Her bir olayın yer aldığı grafik ise bir basamak görünümünde ortaya çıkmaktadır. Olayların gerçekleştiği zamanlar arasında belirli bir sıra yoktur [44].

Kaplan-Meier yöntemi sağkalım ve ölüm fonksiyonlarını hesaplarken verileri zaman kısımlarına ayırmamaktadır. Kaplan-Meier tahmin edicileri, yaşam tablosu tahmin edicilerinde olduğu gibi çarpım kısımlarından oluşmaktadır. Çarpımdaki her terim, t_j zamanına kadar hayatını devam ettirdiği bilinen bir kişinin, t_j zamanından sonraki sağkalım süresinin koşullu olasılığının bir tahminidir [37].

Yaşam tablosu ile Kaplan-Meier yönteminin sağkalım süresi tahminleri benzer sonuçlar vermektedir. Ancak yaşam tablosundan farklı olarak Kaplan-Meier yönteminde hesaplamalar frekans dağılım tablosundan değil, onun yerine veriler üzerinden teker teker yapılmaktadır. Bu özelliği nedeniyle Kaplan-Meier yöntemi küçük örneklerde kullanılmaya elverişlidir. Sağkalım süreleri her bir ölüm zamanında yeniden hesaplanmaktadır. Bu yüzden tedaviyi bırakan bireyler dikkate alınmamaktadır [40].

Kaplan-Meier yönteminin varsayımlarını şu şekilde sıralayabiliriz [45];

- Sansür ile sonuç arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.
- Çalışmaya önceden ya da sonradan dahil olan bütün bireyler için sağkalım olasılıkları aynıdır.
- Olaylar belirtilen zamanlarda gerçekleşmektedir. Buna rağmen, bazen bir olayın kesin tarihi bilinemez.

n adet birey için başarısızlık süreleri $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ ($k \leq n$) şeklinde oluşturulduğunda Kaplan-Meier yönteminin sağkalım fonksiyonu tahmini $\hat{S}(t)$ aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [13];

$$\hat{S}(t) = \prod_{j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) \quad (32)$$

Burda d_j , t_j 'deki başarısızlıkları gösterirken, n_j ise t_j 'de tehlikede olan yani t_j 'den önce yaşayan kişilerin sayısını göstermektedir. Eğer sansürlü veri yoksa yukarıdaki $S(t)$ tahmini aşağıdaki forma indirgenir ve formül, deneysel sağkalım fonksiyonundan gelmektedir [13].

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{Yaşam süresi } \geq t \text{ olan gözlemlerin sayısı}}{n}, t \geq 0 \quad (33)$$

Bu durumda $\hat{S}(t) = 1 - F(t)$ olmaktadır. $F(t)$ ise t anında yaşamakta olan kişi sayısının, toplam kişi sayısına oranlanması ile oluşmaktadır. $\hat{S}(t)$ 'nin ardışık iki ölüm süresi arasında sabit kaldığı varsayılmaktadır. Bu nedenle $\hat{S}(t)$ 'nin t 'ye karşılık çizilen grafiği bir merdiven basamağını andırmaktadır ve basamak fonksiyonu şeklinde isimlendirilmektedir [44].

2.1.2.2.2. Yaşam tablosu tahmin edicisi

Bir örneklemedeki sağkalımı ifade etmenin en kolay yolu sağkalım analizlerinde kullanılan en eski tekniklerden biri olan yaşam tablosu yöntemidir. Berkson and Gage [46] ve Cutler and Ederer [47] sağkalım fonksiyonunun tahmini için yaşam tablosu yöntemini sunmuşlardır. Gehan [48] ise yöntemi sağkalım, olasılık yoğunluk ve hazard fonksiyonlarının üçü için de geliştirmiştir. Bu yöntem bazı tıp literatürlerinde Cutler-Ederer yöntemi olarak da anılmaktadır [20].

Selvin [49] yaşam tablosunu, yaşa özel ölüm oranlarının oldukça yüksek organize edilmiş bir hali olarak tanımlamıştır. Uygulama alanları ölümlülük analizinin çok ötesindedir ve sosyal bilimlerdeki çalışmaları da kendine çekmiştir. Yaşam tabloları ve sağkalım analizleri arasında yakın bir bağlantı vardır; her iki teori de bir kohortun takibi olarak ifade edilir ve her ikisi de sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu gibi kavramlara dayanır. Aradaki fark; sağkalım analiz yönteminin kısa bir zaman diliminde nispeten küçük bir kohortu izleyerek toplanan verilere uygulanmasına karşın, yaşam tablosu yönteminin genellikle büyük popülasyonlardan yatay kesitsel verileri analiz etmek için kullanılmasıdır. Govindurajulu ve Qadri'ye [50] göre yaşam tablosu yönteminin önemli bir özelliği, standart bir popülasyon gerektirmemesidir. Alison [8], yaşam tablosunun sağkalım verilerini analiz etmek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri olduğunu gözlemlemiştir [51].

Yaşam tablosu yöntemi, aktüerler tarafından hayat sigortası oranlarının, emeklilik primlerinin, vb. belirlenmesinde kullanılan bir methodur. Aktüeryal metodolojide uzun bir geçmişe sahip olsa da, bugün hala sıklıkla ölüm oranını özetlemek için kullanılmaktadır. Yaşam tablosu bazen “ölüm tablosu” olarak da anılmaktadır [52].

Hesaplamalar yapılırken, en başta yaşama olasılığı %100 olarak belirlenir, ardından belirli aralıklarda ulaştığı yeni yaşama olasılıkları hesaplanarak süreç tamamlanır [53].

Yapılan bir çalışmada, veri belirli aralıklarla gruplanmışsa, örneklem genişliği çok büyükse ya da ilgilenilen geniş bir popülasyon ise yaşam tablosu yöntemini kullanmanın daha uygun olacağı söylenmektedir [14].

Yaşam tablosu yönteminin sağkalım fonksiyonu tahmini $\hat{S}(t)$ aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [20];

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^k \left(\frac{n'_i - d_i}{n'_i} \right), \quad t'_k \leq t \leq t'_{k+1}, \quad k = 1, 2, \dots, m \quad (34)$$

2.1.2.2.3. Nelson-Aalen tahmin edicisi

Nelson-Aalen yöntemi nedene özgü hazardların tutarlı bir tahminini sağlamaktadır. Ortak dağılım aynı zamanda, belirli bir zamandan önce belli bir nedenden dolayı başarısız olanların olasılığını gösteren kümülatif insidans fonksiyonlarının ortalamaları aracılığıyla da belirtilebilir. Aalen tarafından [54] kümülatif insidans fonksiyonlarını tahmin etmek için uygun bir yol olarak çoklu azaltma yöntemi önerilmiştir.

Nelson-Aalen tahmin edicisi için hazard fonksiyonu tahmini aşağıdaki gibi yapılmaktadır [55];

$$\hat{H}(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i} \quad (35)$$

Nelson-Aalen yönteminin sağkalım fonksiyonu tahmini ise aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [56];

$$\hat{S}(t) = \exp[-\hat{H}(t)] \quad (36)$$

2.1.2.3. Yarı Parametrik Modeller

Parametrik yöntemler başarılı sonuçlar vermesinin yanı sıra varsayım gerektirmektedirler. Parametrik olmayan yöntemler, varsayım gerektirmemekle birlikte çok fazla açıklayıcı değişken olması durumunda daha az başarılı tahminler vermektedirler. Yarı parametrik yöntemler ise parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin karma bir hali olarak düşünülebilir [57,58].

Yarı parametrik regresyon modellerinin varsayımlardan biri; bağımlı değişkenin bir veya birden fazla açıklayıcı değişken ile doğrusal ilişkiye sahipken, bazı diğer değişkenler ile doğrusal olmayan bir ilişkiye sahip olmasıdır [59].

Hem parametrik bileşenler hem de parametrik olmayan bileşenler içermesinden dolayı, yarı parametrik modeller kısmi doğrusal modeller olarak da isimlendirilmektedir. Yarı parametrik modeller standart modellerle kıyaslandığında daha esnek modeller olduğu görülmektedir [60].

Sağkalım süresine ait dağılımın belirlenemediği zamanlarda yarı parametrik regresyon modellerinin (Cox regresyon modeli) kullanılması önerilmektedir [61]. Bununla birlikte sağkalım fonksiyonu, yarı parametrik bir dağılımdan geliyorsa yine parametre tahminleri Cox regresyon analiz yöntemi ile yapılmaktadır.

Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin sağkalım süresi ile beraber değerlendirilmesi için kullanılan yöntem Cox regresyon modelidir [38].

2.1.2.3.1. Cox Regresyon Modeli (Oransal Hazard Modeli, Cox Orantılı Tehlikeler Modeli)

Cox orantılı tehlikeler modeli, diğer bir adıyla Cox regresyon modeli ya da oransal hazard modeli, sağkalım verilerinin olduğu çalışmalarda oldukça çok tercih edilen bir yöntemdir. Model ilk olarak David Cox [38] tarafından geliştirilmiş olup en popüler makalesi olan 'Regression Models and Life Tables' da yayınlanmıştır. Geliştirilen bu model, parametrik yöntemlerden farklı olarak sağkalım zamanları için herhangi bir olasılık dağılımı seçimi gerektirmez [14].

Cox regresyon modeli sağkalım verilerini analiz ederken bunu bir modele dayandırarak yapmaktadır ve Cox regresyon analizinde sağkalım verilerindeki pek çok değişken aynı anda değerlendirilerek beraber etkileri araştırılmaktadır. Sağkalımı etkileyen değişkenler olmasına rağmen, analiz esnasında sağkalımın etkileri diğer değişkenlerin etkilerinden ayrı tutulmaktadır [62].

Cox regresyon modelinin oransal hazard modeli olarak anılmasının sebebi modeldeki açıklayıcı değişkenlerin arasındaki ilişkinin oransal olmasıdır. Sağkalım verilerinin yapısı ile ilgili bir varsayım gerektirmediği için oldukça esnek bir modeldir. Bağımlı değişken olarak

sağkalım zamanını ya da hazard oranını alan bu model, belirlenen bir takım faktörlere göre bağımlı değişkenin nasıl etkilendiğini ortaya çıkarmaya çalışmaktadır. Açıklayıcı değişkenler, bağımlı değişken üzerinde çarpımsal bir etkiye sahiptir. Doğrusal regresyon modelinde regresyon katsayıları için b ifadesi kullanılırken, cox regresyon modelinde ise hazard oranını gösteren $\exp(b)$ ifadesi kullanılır [63].

Modelde yer alan sansürlü gözlemler, regresyon katsayılarına etki etmektedirler. Temel hazard fonksiyonu ile yakından ilişkili olan ilgili risk fonksiyonu için sansürlü gözlemleri bulunduran deneysel denklem yöntemi sunulmuştur. Kısmi olarak elde edilen maksimum benzerlik fonksiyonundan yararlanılarak risk fonksiyonu tahmin edilmektedir [64].

Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin varlığında regresyon analizi uygulamanın amacı bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenleri nasıl ve ne kadar etkilediklerini bir model yardımıyla ortaya koymaktır [40]. Bağımlı değişken ile açıklayıcı değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisini sansürlü gözlemlerin de bulunduğu sağkalım verileri üzerinde araştıran Cox regresyon modelinde, bağımlı değişken sağkalım süresi olurken açıklayıcı değişkenler ise cinsiyet, yaş gibi sağkalım süresi üzerinde etkisi olduğu düşünülen değişkenlerdir. Model oluşturulurken değişkenlerin yapısı önemli değildir. Modele alınan değişkenler sadece sürekli ya da sadece kesikli değişkenlerden oluşabileceği gibi hem sürekli hem de kesikli değişkenlerden de oluşabilmektedir [63].

Çoklu regresyon analizinin bir takım varsayımları vardır. Bu varsayımlardan ilki hata terimlerinin dağılımının normal dağılım göstermesi gerektiğidir. Bunun yanı sıra bir diğer varsayımı ise bağımsız değişkenlerin birbirleriyle ilişkili olmaması koşuludur. Sağkalım verilerinde neden-sonuç ilişkisi araştırılırken çoklu regresyon analizi önem taşımakla birlikte, bu amaç doğrultusunda cox regresyon yöntemi kullanılmaktadır [65].

Cox regresyon modelinin gerektirdiği dört varsayım vardır. Bunlar; [40]

1. Açıklayıcı değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerindeki etkileri log-lineerdir.
2. Hazard fonksiyonu ile açıklayıcı değişkenlerin log-lineer fonksiyonu arasındaki ilişki çarpımsaldır.
3. Herhangi iki kişinin hazard oranları zaman boyunca sabittir.
4. Araştırmanın başında her kişiye ait açıklayıcı değişken değerleri belirlenmiştir ve araştırma boyunca değişkenlik göstermemektedir.

Cox regresyon analizinin varsayımları çerçevesinde, birbirinden ayrı bağımsız değişkenler içeren iki bireyin sağkalım fonksiyonları oranı zamandan bağımsızdır. Bununla beraber sonlanım riskleri ise orantısaldır. t yaşam süresini, $h_0(t)$ ise temel hazard

fonksiyonunu belirtmek üzere Cox regresyon modelinin hazard fonksiyonu aşağıdaki gibidir [13,60];

$$h(t, x) = h_0(t) \cdot \exp(\beta'x) \quad (37)$$

Bağımsız değişken bir tane ise model aşağıdaki gibi olmaktadır;

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{\beta x} \quad (38)$$

Bağımsız değişken birden fazla ise model aşağıdaki gibi olmaktadır;

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p)} \quad (39)$$

Modelde bulunan β 'lar regresyon katsayılarını göstermektedir. $h_0(t)$ ile gösterilen temel hazard fonksiyonu bağımsız değişkenlerden bağımsız olarak, zamana bağlı parametrik olmayan tahminleri sunan bir fonksiyondur ve X ile gösterilen bağımsız değişkenler sıfır değerini aldığı anda ölüm riski adı verilen hazard fonksiyonuna eşit olur. Cox regresyon modellerinde, doğrusal regresyon modellerinde olduğu gibi sabit terim bulunmamaktadır. Ancak onun yerine modele $h_0(t)$ terimi eklenmiştir [66].

$S_0(t)$ temel yaşam fonksiyonunu göstermek üzere Cox regresyon modelinin yaşam fonksiyonu aşağıdaki gibidir [39];

$$S(t, x) = S_0(t) \exp(\beta'x) \quad (40)$$

2.1.2.3.1.1. Orantılı Hazard Varsayımı

Orantılı hazard varsayımı genellikle çok büyük önem taşımaktadır. Örneğin, randomize kontrollü bir çalışmada bir tedavinin diğerinden zaman içinde eşit olarak mı yoksa sadece kısa bir zaman dilimi için mi üstün olduğu bilinmek isteyebilir [67].

Hazard oranının zamana karşı sabit olması veya bir kişinin hazardının diğer kişinin hazardına orantılı olması orantılı hazard varsayımı olarak açıklanmaktadır [68].

Hazard oranı şu şekilde hesaplanmaktadır;

$$\exp\left[\sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j (X_j^* - X_j)\right] \quad (41)$$

Eşitlikte (41) $X^* = (X_1^*, X_2^*, X_3^*, \dots, X_p^*)$ ve $X = (X_1, X_2, X_3, \dots, X_p)$ iki bireye ait açıklayıcı değişkenler vektörünü belirtmektedir [26].

Eşitlikte de (41) görüldüğü üzere hazard oranı, zamanı (t'yi) bulundurmamaktadır. Bu zamandan bağımsız olduğu anlamına gelmektedir. Böyle bir durumda orantılı hazard varsayımı sağlanmış olmaktadır. Ancak hazard oranı zamanın bir fonksiyonu ise orantılı hazard varsayımı sağlanmış olmamaktadır [61].

2.1.2.3.1.1.10 Orantılı Hazard Varsayımı Araştırılırken Kullanılan Yöntemler

Orantılı hazard varsayımı araştırılırken pek çok yöneme başvurulabilmektedir. Kullanılan bu yöntemler temel olarak grafiksel yöntemler ve sayısal yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yöntemlerin içinde en yaygın olarak kullanılanları şu şekilde sıralanabilir [69];

1. Grafiksel Yöntemler
 - a. Log-log yaşam eğrileri
 - b. Arjas grafikleri
 - c. Gözlenen ve beklenen yaşam eğrileri
 - d. Schoenfeld artıkları
2. Sayısal Yöntemler
 - a. Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon yöntemi
 - b. Zamana karşı açıklayıcı değişkenlerin kullanılması yöntemi

Bu yöntemler içinde en sık kullanılanları grafiksel yöntemler içinden log-log yaşam eğrileri, arjas grafikleri, gözlenen ve beklenen yaşam eğrileri ve schoenfeld artıklarıken sayısal yöntemlerden de schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon yöntemidir.

2.1.2.3.1.1.1.1. Grafiksel Yöntemler

2.1.2.3.1.1.1.1.1. Log-log Yaşam Eğrileri

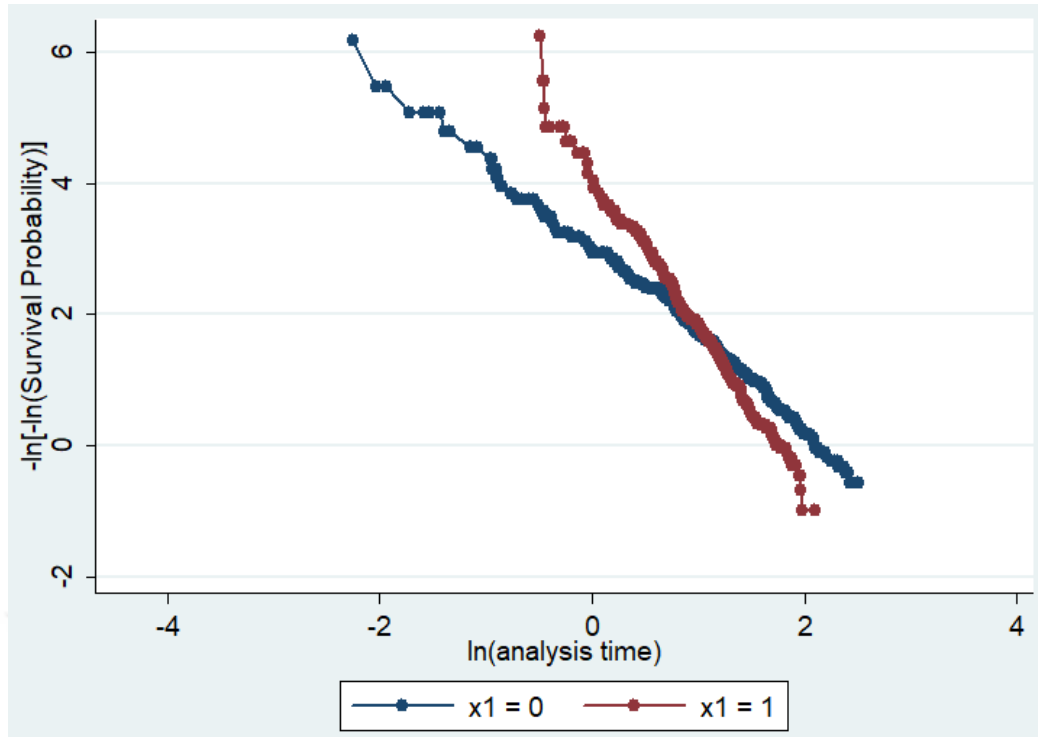
Grafiksel yöntemler içinde en sık kullanılan yöntemdir. $-\ln(-\ln)$ yaşam eğrilerinin tahminlerinin karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Bunu yaparken de ilgilenilen değişkenin kategorilerini baz almaktadır [70].

Log(-log) ve sağkalım süresi t arasında çizdirilen grafikte yaşam eğrileri birbirine paralel yapıda ise orantılı hazard varsayımının sağlandığı söylenmektedir. Elde edilen paralel eğriler orantılı tehlike varsayımının sağlandığını göstermektedir [69].

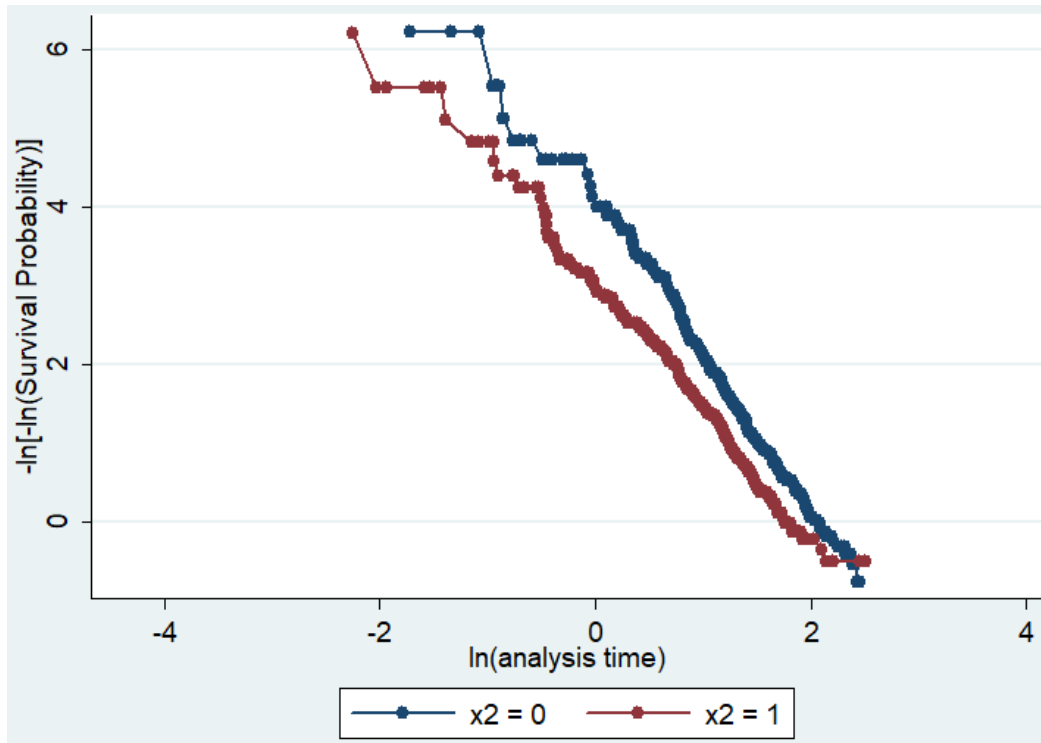
Orantılı hazard varsayımının incelenmesinde kullanılan bu yöntemin bir takım dezavantajları bulunmaktadır. Paralellik sonucuna varmak öznel olabileceği için paralellığe

karar vermek güçleşmektedir. Eğer ki kesin bir şekilde paralellik reddedilemiyorsa orantılı hazard varsayımının sağlandığı kabul edilmektedir. Yöntemin bir diğer zayıf yönü ise sürekli değişkenleri sınıflama problemidir. Sınıflandırma farklılıkları grafiksel farklılıklara da yol açmaktadır [39].





Şekil 2.1. Oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumdaki grafik



Şekil 2.2. Oransal hazard varsayımı sağlandığı durumdaki grafik

2.1.2.3.1.1.1.1.2. Arjas Grafikleri

Orantılı hazard modelinde uyum iyiliğinin test edilmesinde kullanılmakta olan Arjas grafikleri yöntemi, alternatif modellerin tahminine gerek duymamaktadır ve yalnızca parametre tahmini için kullanılan kısmi olasılık ifadesindekiler ile benzer nicelikler içermektedir. Bu nedenle de kullanılması oldukça kolay bir yöntemdir [71]. Grafikselleştirme yöntemleri içerisinde en uygun sonucu verdiği öne sürülmektedir [72]. Birikimli hazard $H(t)$ ile sağkalım süresi t arasında çizdirilen grafikte eğim 1 ya da 1'e çok yakınsa ve yaklaşık olarak doğrusal ise orantılı hazard varsayımı sağlanmış kabul edilmektedir [69].

2.1.2.3.1.1.1.1.3. Gözlenen ve Beklenen Yaşam Eğrileri

Gözlenen yaşam olasılıkları ile beklenen yaşam olasılıklarının çizdirilerek yorumlanmasına dayanan bir yöntemdir. Gözlenen yaşam eğrileri çizdirilirken Kaplan-Meier yönteminden yararlanılmaktadır. Beklenen yaşam eğrileri çizdirilirken ise incelenen açıklayıcı değişkeni modele alan Cox regresyon yöntemi kullanılmaktadır. $S(t)$ ile sağkalım süresi t arasında çizdirilen grafikte Kaplan-Meier yönteminden elde edilen gözlenen yaşam eğrisi ile Cox regresyon yönteminden elde edilen beklenen yaşam eğrisi birbirine benzerlik gösteriyorsa orantılı hazard varsayımı sağlanmış kabul edilmektedir [39].

2.1.2.3.1.1.1.1.4. Schoenfeld Artıkları

Schoenfeld artıkları orantılı hazard varsayımının araştırılmasında önemli bir yere sahiptir. Bu artıklar açıklayıcı değişkenin esas değeri ile ağırlıklı risk skorlarının ortalamaları arasındaki farktır. Zamana karşı Schoenfeld artıkları çizilir ve çizilen grafiğin yatay bir doğrunun etrafında rastgele biçimde dağılıp dağılmadığı incelenir. Eğer rastgele bir dağılıma söz konusu ise orantılı hazard varsayımının sağlandığı kabul edilir [73,74].

2.1.2.3.1.1.1.2. Sayısal Yöntemler

2.1.2.3.1.1.1.2.1. Schoenfeld Artıkları ile Yaşam Sürelerinin Rankının Korelasyon Yöntemi

Cox regresyon yönteminde Cox-Snell, değiştirilmiş Cox-Snell, Martingale ve Sapma artıkları kullanılmaktadır. Ancak bu artıkların bazı dezavantajları vardır. Bu artıklar ağırlıklı olarak gözlenen sağkalım sürelerine bağlıdır ve birikimli hazard fonksiyonunun tahminine gerek duymaktadırlar. Oysa ki bu dezavantajlar Schoenfeld artıkları ile giderilebilmektedir. Schoenfeld artıkları skor artıkları olarak da bilinmektedirler. Schoenfeld artıklarının bir diğer önemli özelliği ise her birey için tek bir değere sahip olmamasıdır. Her birey, Cox regresyon modelinde bulunan her bir açıklayıcı değişken için bir artık değerine sahip olmaktadır [13].

Grafikle incelemenin yanı sıra orantılı hazard varsayımının istatistiksel olarak incelenmesinde de Schoenfeld artıkları kullanılmaktadır. Belirli bir değişken için Schoenfeld artıkları ile bireylerin sağkalım süreleri arasındaki korelasyona bakılır. Korelasyonun sıfıra yakın çıkması orantılı hazard varsayımının sağlandığı anlamına gelmektedir. Grafiksel yöntemler ile karşılaştırıldığında daha nesnel bir yöntem olduğu söylenebilir [70].

2.1.2.3.1.1.2.2. Zamana Karşı Açıklayıcı Değişkenlerin Kullanılması Yöntemi

Zamana bağlı açıklayıcı değişkenlerin kullanılması oransal hazard varsayımını test etmenin yollarından biridir. Bu yöntemde zaman değişkeninin yerine log zaman değişkeni kullanılmaktadır. Modeldeki her bir açıklayıcı değişken ile log zaman değişkeninin etkileşimi ile test istatistiği hesaplanmaktadır. Elde edilen etkileşimlerin katsayıları önemli bulunmuşsa oransal hazard varsayımı sağlanmamış, katsayılar önemsiz bulunmuş ise de oransal hazard varsayımı sağlanmış kabul edilmektedir [75].

2.1.2.3.1.2. Cox Regresyon Modelinde β Katsayılarının Hesaplanması

Cox regresyon modelinde β 'ların tahmini en çok olabilirlik (EÇO) yöntemi ile yapılmaktadır. Bu nedenle ilk olarak olabilirlik fonksiyonuna ulaşılması gerekmektedir [76].

t yaşam süresini n ise örneklem sayısını göstermek üzere, ölüm gerçekleşen veriler k ile gösterilip sıralansın ($t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_k$). X_i ise t_i anında değerleri belirlenen ortak değişken vektörü olarak kabul edilirse, sağkalım zamanı üzerinde etkili olan bütün değişkenler dikkate alınarak hesaplanan genel risk içindeki oran risk oranı olarak adlandırılır [40].

$$\text{Risk oranı} = \frac{\exp(\beta' X_i)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta' X_j)} \quad (42)$$

Risk oranı ile k farklı ölüm zamanlarının çarpılması sonucu kısmi benzerlik fonksiyonu oluşur ve bu fonksiyon aracılığı ile regresyon katsayılarını tahmin etmek mümkün olmaktadır [77].

Kısmi benzerlik fonksiyonu $L(\beta)$ ile gösterilmektedir ve aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır [78];

$$L(\beta) = \frac{\prod_{i=1}^k \exp(\beta' X_i)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta' X_j)} \quad (43)$$

D_i , t_i zamanında ölen kişilerin setini, m_i , t_i zamanındaki cevapların sayısını ve R_i , t_i zamanında canlı olan kişilerin setini göstermek üzere β katsayılarının max. benzerlik tahminleri, logaritmik benzerlik fonksiyonunu max. yaparak aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır [40];

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^k \left\{ \sum_{j \in D_i} \ln \Gamma(\beta_j X_j(t_i)) - m_i \cdot \ln \left[\sum_{j \in R_i} \Gamma(\beta_j X_j(t_i)) \right] \right\} \quad (44)$$

2.1.2.3.1.3. Cox Regresyon Modelinde β Katsayılarının Önemliliğinin testi

Cox regresyon analizinde β katsayıları tahmin edildikten sonra katsayıların anlamlılığının test edilmesi gerekmektedir. Test edilen hipotez $H_0: \beta=0$ hipotezidir ve bu hipotezi test etmek için kullanılan üç yöntem vardır [79];

1. Wald testi
2. Olabilirlik oran (Benzerlik oranı, Likelihood) testi
3. Skor (Score) testi

2.1.2.3.1.3.1. Wald Testi

Wald testi, en çok olabilirlik (EÇO) tahminlerinin normal dağıldığı varsayımına dayanmaktadır. Wald test istatistiğini hesaplamak için tahmin edilen regresyon katsayıları, standart hatalarına oranlanmaktadır [79].

$$Z = \frac{\hat{\beta}}{SH_{\hat{\beta}}} \quad (45)$$

2.1.2.3.1.3.2. Olabilirlik Oran Testi

İki ya da ikiden fazla değişken bulunduğu zamanlarda ve Cox regresyon modelinde aynı anda pek çok bağımsız değişkenin test edilmesi gerektiğinde kullanılmaktadır. Test istatistiği aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır [79];

$$LR = -2 \ln \left[\frac{L_0}{L_1} \right] \sim \chi_p^2 \quad (46)$$

2.1.2.3.1.3.3. Skor Testi

Modelde binary (ikili) yapıda değişkenler olduğunda kullanılmaktadır. Skor test istatistiği hesaplanırken logaritmik benzerlik istatistiklerinden yararlanılmaktadır. Logaritmik benzerlik istatistiğinin birinci türevinin karesi, logaritmik benzerlik istatistiğinin ikinci türevine oranlanarak skor istatistiği hesaplanmaktadır. Aşağıda logaritmik benzerlik istatistiği ile skor istatistiğinin formülleri verilmiştir [40,63];

$$L = \log l = r \log \pi + (n - r) \log(1 - \pi) \quad (47)$$

$$S = \frac{(L')^2}{L''} \quad (48)$$

Skor testi modelde sürekli değişkenler olduğunda veya birden çok değişken olduğunda da kullanılmaktadır. Böyle bir durumda Mantel-Haenszel Logrank testinin genelleştirilmiş hali olmaktadır. Mantel-Haenszel Logrank testinin hesaplamaları iki örnek için yapıldığı zaman skor testi ile aynı sonuçlara sahip olmaktadır [80].

2.1.2.4. Orantılı Olmayan Hazard Varlığında Kullanılan Modeller

Sağkalım analizlerinde orantılı olmayan hazard varlığında kullanılabilecek yaklaşımlar aşağıda verilmiştir.

1. Parametrik Regresyon Modelleri
2. Ağırlıklandırılmış Cox Regresyon Modeli
3. Genişletilmiş Cox Regresyon Modeli
4. Tabakalı Cox Regresyon Modeli
5. Zayıflık (Frailty) Modelleri

2.1.2.4.1. Parametrik Regresyon Modelleri

Parametrik regresyon modelleri ile Cox regresyon modelleri karşılaştırıldığında birbirlerine göre bazı avantaj ve dezavantajlara sahip oldukları görülmektedir. Temel hazard fonksiyonu belirli bir dağılıma göre elde edilmediği için Cox regresyon modeli, parametrik regresyon modellerine göre daha avantajlı olmaktadır. Ayrıca sağkalım sürelerinin olasılık dağılımlarının belli bir biçimi olmadığı zamanlarda yine Cox regresyon modeli daha başarılı sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte elimizdeki veri setinin belli bir dağılıma sahip olduğu biliniyorsa parametrik regresyon modellerini kullanmak daha uygun olmaktadır. Parametrik

regresyon modellerini kullanmak parametre tahminini, göreceli hazard ya da medyan sağkalım süresi gibi ölçümlerin tahminlerini hesaplarken düşük standart hata elde edilmesini sağlamaktadır [13].

Parametrik regresyon modelleri için kullanılan iki yaklaşım vardır;

1. Orantılı hazard biçimindeki parametrik regresyon modelleri
2. Hızlandırılmış başarısızlık zamanı biçimindeki parametrik regresyon modelleri

2.1.2.4.1.1. Orantılı Hazard Biçimindeki Parametrik Regresyon Modelleri

Bu yaklaşım, koşullu hazard fonksiyonunu, açıklayıcı değişkenlerin bir fonksiyonu olarak modellemektedir. Koşullu hazard fonksiyonu aşağıdaki gibidir [26];

$$h(t/x)=h_0(t)\exp(\beta'x) \quad (49)$$

Parametrik regresyon modeli için koşullu hazard fonksiyonu hesaplanırken, sağkalım süresinin gösterdiği dağılıma ait temel hazard fonksiyonu kullanılır. En sık karşımıza çıkan modeller Üstel, Weibull, log-normal, log-lojistik, gamma ve Gompertz dağılımlarını içeren modellerdir [28].

2.1.2.4.1.2. Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı Biçimindeki Parametrik Regresyon Modelleri

Klasik doğrusal regresyon yaklaşımı ile benzerdir. Hızlandırılmış başarısızlık zamanı modelleri olarak da bilinmektedirler. Bu yaklaşımda sağkalım süresinin doğal logaritması $Y=\ln(t)$ modellenir. $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_p)$ regresyon katsayıları, W hata terimi olmak üzere Y için doğrusal model aşağıdaki gibidir [28];

$$Y = \mu + \beta'X + \sigma W \quad (50)$$

Bu yaklaşımın bir dezavantajı, hata dağılımları için varsayım gerektirmesidir. Bu nedenle kullanım alanı diğer yaklaşıma göre daha kısıtlıdır [28].

2.1.2.4.2. Ağırlıklandırılmış Cox Regresyon Modeli

Sağkalım analizlerinde kullanılan Cox regresyon modeli orantılı hazard varsayımına dayanmaktadır. Bununla birlikte uygulamada bu varsayım sıklıkla ihlal edilir ve bunun bir sonucu olarak ortalama rölatif risk düşük ya da yüksek tahmin edilebilir. Cox regresyonun

ağırlıklandırılmış tahmini, ortalama etkiler sunan ve orantılı olmayan hazardların varlığında bile iyi yorumlanabilen alternatif bir yöntemdir [81].

İlk olarak Schemper [82] tarafından sunulan ağırlıklandırılmış Cox regresyon modeli orantılı olmayan hazardların varlığında kullanılabilir Cox regresyon modeline alternatif bir yöntemdir. Modelin prensibi başarısızlık görüldüğü anlarda ağırlıklandırma yapmaya dayanmaktadır [82].

Mantel [83] ve Peto&Peto [84] tarafından sunulan log-rank testinden Cox regresyon modeli geliştirilmiştir. Buna benzer şekilde Breslow [85] ve Prentice'in [86] testinden de sırasıyla Gehan [87] ve Prentice [86] ağırlıklandırılmış fonksiyonlarını kullanan ağırlıklandırılmış Cox regresyon modeli geliştirilmiştir [82].

Ağırlıklandırılmış Cox regresyon modeli, küçük örneklem genişliklerinde de kullanılabilen, zamana bağlı etkileri hesaba katan bir seçenektir [82,88]. Schemper, Wakounig ve Heinze [89] her bir olay zamanının kısmi likelihood'a katkısını sağkalım fonksiyonu ile o andaki takibin ters kümülatif olasılığının çarpımına göre ağırlıklandırmayı önermişlerdir. Bu nedenle, eğer sansür gerçekleşmemişse her olay zamanında, ağırlıklandırma fonksiyonu risk altındaki beklenen denek sayısı ile orantılıdır. Bu ağırlıklandırmalar uygulandığında ağırlıklandırılmış Cox regresyon modeli, iki tedavi grubu için tanımlanan uyum oranlarına yaklaşan ortalama hazard oranlarının tahminlerini vermektedir [81].

Log-rank testi için kullanılan ağırlık fonksiyonuna karşılık gelen bu ağırlık fonksiyonu ($f_r(t_i)$) sağkalım zamanlarında farklı ağırlıklandırmalar yapabilmek için kullanılmaktadır. Cox regresyon modelinde ağırlık fonksiyonu her zaman 1'dir [28].

Ağırlıklandırılmış Cox regresyon modelinde ağırlık fonksiyonu için uygun olan iki seçenek vardır [82];

- $f_r(t_i)=R(t_i)$ (Gehan) (51)

- $f_r(t_i)=n\tilde{S}$ (Prentice) (52)

Yukarıdaki (51) ve (52) numaralı ifadelerde $R(t_i)$ risk kümesinin büyüklüğünü, \tilde{S} Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonu tahminini ve n ise toplam örneklem genişliğini ifade etmektedir. Gehan'ın ağırlıklandırma versiyonu düzensiz gözlem zamanlarında düşük güçle sonuçlanabileceği için Prentice'in ağırlıklandırma versiyonu Gehan'inkine göre tercih edilmektedir [82].

2.1.2.4.3. Genişletilmiş Cox Regresyon Modeli

Cox regresyon modeli incelendiğinde hazard fonksiyonunun zamanı içerdiği, üstel kısımda bulunan değişkenlerin ise zamandan bağımsız olduğu görülmektedir. Bununla birlikte modelde bazen zamana bağlı değişkenler de olabilir. Bu değişkenlere zamana bağlı açıklayıcı değişkenler denir. Böyle bir durumda Cox regresyon analizi uygulanabilir ama uygulanması tavsiye edilmemektedir. Çünkü özellikle uzun gözlem süresine sahip çalışmalarda orantılı hazard varsayımı sağlanamamaktadır. Böyle bir durumda klasik Cox regresyon analizi yerine genişletilmiş Cox regresyon analizinin kullanılması önerilmektedir [39].

Zamana bağlı açıklayıcı değişkenler bulundurmasından dolayı genişletilmiş Cox regresyon modeli, klasik Cox regresyon modeline göre daha karmaşıktır. Genişletilmiş Cox regresyon modeli aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [4];

$$h(t) = h_0(t) \exp \left[\sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j X_j(t) \right] \quad (53)$$

Yukarıdaki (53) numaralı eşitlikte $X_1, X_2, X_3, \dots, X_{p_1}$ zamandan bağımsız açıklayıcı değişkenleri, $X_1(t), X_2(t), X_3(t), \dots, X_{p_2}(t)$ zamana bağlı açıklayıcı değişkenleri, β ve δ katsayılar vektörünü, p_1 orantılı hazard varsayımını sağlayan açıklayıcı değişken sayısını, p_2 ise orantılı hazard varsayımını sağlamayan açıklayıcı değişken sayısını göstermektedir [90].

Genişletilmiş Cox regresyon modelinde, zamandan bağımsız açıklayıcı değişkenler ve zamana bağlı açıklayıcı değişkenler ile zamanın bir fonksiyonunun çarpımını barındıran ifadeler yer almaktadır. $g_j(t)$ zamanın bir fonksiyonunu göstermek üzere genişletilmiş Cox regresyon modeli aşağıdaki gibi olmaktadır [28,91];

$$h(t) = h_0(t) \exp \left[\sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j (X_j \cdot g_j(t)) \right] \quad (54)$$

Genişletilmiş Cox regresyon modeli uygulanırken zamanın bir fonksiyonu olan $g_j(t)$ 'nin doğru belirlenmesi oldukça önemlidir. $g_j(t)$ fonksiyonu üç şekilde olabilir [28];

- $g_j(t)=t$
- $g_j(t)=\log t$
- $g_j(t)=\text{adım fonksiyonu (step function)}$

2.1.2.4.4. Tabakalı Cox Regresyon Modeli

Tabakalı Cox regresyon modeli, orantılı hazard varsayımını sağlamayan açıklayıcı değişkenlerin tabakalandırılmasıyla elde edilen bir yöntemdir. Orantılı hazard varsayımını sağlayan değişkenler modelde yer alırken, orantılı hazard varsayımını sağlamadığı için tabakalandırılan değişkenler modelde yer almaz. Her bir tabaka için model uygulanır [2,28].

Açıklayıcı değişkenleri orantılı hazard varsayımını sağlayanlar ve sağlamayanlar olmak üzere ikiye ayırılır. Bu açıklayıcı değişkenlerden varsayımı sağlayan p tanesi $X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$ şeklinde gösterilsin. Aynı şekilde varsayımı sağlamayan k tanesi de $Z_1, Z_2, Z_3, \dots, Z_k$ şeklinde gösterilsin. Varsayımı sağlamayan Z değişkenlerinden tek bir değişken elde edilir ve bu değişken Z^* ile gösterilir. Belirlenen bu yeni Z^* değişkeni, tabakalandırılmış Cox regresyon modeli kurulurken tabakalama yapabilmek için kullanılır. Z^* değişkeninin düzey sayısı, varsayımı sağlamayan değişkenlerin düzey sayılarının çarpımı ile belirlenir ve aynı zamanda tabaka sayısı k^* ile gösterilir [28].

Tabakalı Cox regresyon modeli ikiye ayrılmaktadır;

1. Etkileşimsiz tabakalı Cox regresyon modeli
2. Etkileşimli tabakalı Cox regresyon modeli

2.1.2.4.4.1. Etkileşimsiz Tabakalı Cox Regresyon Modeli

Modeldeki g ifadesi, g . tabakayı göstermek üzere etkileşimsiz tabakalı Cox regresyon modeli aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [61];

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p], \quad g = 1, 2, 3, \dots, k^* \quad (55)$$

Model incelendiğinde, orantılı hazarda sahip X değişkenlerinin modelde yer aldığı, orantılı hazarda sahip olmayan Z^* değişkeninin ise modelde yer almadığı görülmektedir. Temel hazard fonksiyonunu gösteren $h_{0g}(t)$, her bir tabakada farklı çıkmakta iken $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_p$ her bir tabakada aynı olmaktadır. Bu yüzden her bir tabaka için hazard oranı tahminleri de aynı çıkmaktadır [61].

2.1.2.4.4.2. Etkileşimli Tabakalı Cox Regresyon Modeli

Etkileşimli tabakalı Cox regresyon modeli aşağıdaki gibi iki şekilde tanımlanmaktadır [39];

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta_{1g} X_1 + \beta_{2g} X_2 + \beta_{3g} X_3 + \dots + \beta_{pg} X_p], \quad g = 1, 2, 3, \dots, k^* \quad (56)$$

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p + \beta_{11}(Z_1^* \cdot X_1) + \dots + \beta_{1(k^*-1)}(Z_{k^*-1}^* \cdot X_1) + \dots + \beta_{p1}(Z_1^* \cdot X_p) + \dots + \beta_{p(k^*-1)}(Z_{k^*-1}^* \cdot X_p)]$$

(57)

İkinci verilen model alternatif etkileşimli tabakalı Cox regresyon modeli olarak isimlendirilmektedir. Bu modelde orantılı hazarda sahip X değişkenleri ve bu X değişkenleri ile orantılı hazarda sahip olmayan Z* değişkeninin çarpımları yer almaktadır [39].

2.1.2.4.5. Zayıflık Modelleri (Frailty Models)

Vaupel [3] tarafından sunulan zayıflık modeli sağkalım analizlerinde oldukça yüksek bir öneme sahiptir. Gözlenemeyen açıklayıcı değişkenlerin heterojenliğe sebep olması modelin ilk çıkış noktasıdır. Vaupel, ilk olarak mortalite çalışmalarında zayıflık modelini kullanmıştır. Sadece sağkalım analizlerinde değil işsizlik süreleri, biyoloji ve genetik gibi farklı alan çalışmalarında da kullanılmaya başlanmıştır [28].

Sağkalım analizlerinde ölüm zamanı kullanılarak hesaplamalar yapılmakta ve veri setindeki gözlemlerin sağkalım sürelerinin birbirinden bağımsız olduğu ve aynı dağılımdan geldikleri varsayılmaktadır. Bunun anlamı gözlemlenen popülasyonun homojen olmasıdır. Ancak gerçek veri setleri analiz edilip incelendiği zaman bu varsayımın doğru olmadığı görülmektedir. Çünkü bir popülasyonun heterojen olması gözlemlerin sağkalım sürelerinin birbiriyle bağımlı olmasına sebep olmaktadır [92].

Populasyondaki heterojenliğin sebepleri araştırıldığında, heterojenliğin bireylerin genetik özelliklerinden, bireysel farklılıklarından ya da hayat şartlarından kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır [93].

Populasyon iki ana etkenden dolayı heterojen olmaktadır. Birincisi gözlenebilen risk faktörlerinden (açıklayıcı değişkenlerden) kaynaklanan heterojenlik, ikincisi ise gözlenemeyen risk faktörlerinden (açıklayıcı değişkenlerden) kaynaklanan heterojenliktir. Zayıflık modellerinin temelinde gözlenemeyen risk faktörlerinden kaynaklanan etki vardır [30].

Cox orantılı hazard modeli açıklayıcı değişkenler bilindiğinde kullanılan klasik bir yöntemdir. Bununla birlikte her zaman tüm açıklayıcı değişkenlerin bilinmesi ya da bilinse bile hepsinin modele dahil edilebilmesi mümkün değildir. Çünkü bazen faktörün önemli bir etkisinin olduğu farkedilemeyebilir, önemli etkisi olduğu bilinen bir faktör finansal yetersizlik ya da zaman kısıtı nedeniyle ölçülemeyebilir. Bu nedenle zayıflıkların değerlendirilmesi önem teşkil etmektedir. Dikkate alınmadığı takdirde, hazard fonksiyonu olması gerekenden daha düşük sonuçlar vermektedir [30].

Sağkalım analizlerinde zayıflık teriminin anlamı, bazı bireylerin riskinin diğerlerine göre yüksek olması demektir. Veri setinde ilk olarak bireyler arasındaki zayıflıklar incelenmelidir [29].

Zayıflık modelinin altındaki temel fikir bireylerin farklı zayıflıklar taşıdığıdır. Diğerlerine göre daha zayıf olan birey, başarısızlığa daha erken ulaşacaktır. Zayıf olan bireyin çalışmadan çıkmasıyla güçlü bireyler çalışmada kalacak, böylelikle de ölüm oranı düşecektir. Bir başka deyişle, çalışmanın başında ölüm oranı daha yüksek iken, zayıfların çalışmadan ayrılmasıyla ölüm hızı azalarak devam edecektir [94].

Zayıflık değeri bilinemediğinden hazard fonksiyonuna çarpımsal olarak eklenmektedir. Bunun nedeni bireyler ile popülasyon arasındaki ilişkinin türünün, zayıflığın bireyler arasındaki dağılımına bağlı olmasıdır. Zayıflık modellerinde kullanılacak olan zayıflık teriminin dağılımının belirlenmesi gerekmektedir. Zayıflığın rastgele bir etki olması ve pratikte gözlenememesi sebebiyle, pozitif ve sonlu beklenen değere sahip herhangi bir dağılım seçilebilmektedir. En çok kullanılan dağılımlar Gamma ve ters-Gauss dağılımı olmakla birlikte log-normal dağılım, bileşik Poisson (the compound Poisson) dağılımı, pozitif durağan (positive stable) dağılım ve güç varyans fonksiyonu (the power variance function) (PVF) dağılımı da kullanılmaktadır. Matematiksel işlemlerde kolaylık sağlaması ve Laplace dönüşümleriyle kapalı formuna ulaşılabilmesi dolayısıyla Gamma dağılımı ayrı bir öneme sahiptir. Bununla birlikte, Laplace dönüşümü olmaması dolayısıyla da log-normal dağılım diğerlerine göre daha az tercih edilmektedir. Zayıflık dağılımının varyansı popülasyondaki heterojenliğin derecesini göstermektedir [27].

Zayıflık modelleri iki ana başlıkta incelenmektedir;

1. Tek değişkenli (Univariate) Zayıflık Modelleri
2. Çok değişkenli (Multivariate) Zayıflık Modelleri

2.1.2.4.5.1. Tek Değişkenli Zayıflık Modelleri (Univariate Frailty Models)

Zayıflık modellerinde sağkalım sürelerinin değişkenliği iki kısma ayrılabilir. Birinci kısım kovaryantlar olarak bilinen gözlenebilen risk faktörlerini, ikinci kısım ise zayıflık olarak bilinen gözlenemeyen risk faktörlerini oluşturmaktadır. Tek değişkenli zayıflık modeli, popülasyonu, temel hazardın tüm bireyler için ortak olduğu ancak her bireyin kendi zayıflığının olduğu bir karışım olarak sunmaktadır [95].

Zayıflık modellerinin ilk adımını atan Vaupel [3] popülasyondaki heterojenliği araştırmıştır. Heterojenliğin ise gözlenemeyen risk faktörlerinden kaynaklandığı durumlar için

çözümler üretmeye çalışmıştır. Bunun için gözlenemeyen risk faktörlerinin ifadesi olarak Z zayıflık değişkenini geliştirmiştir. Z negatif olmayan ve belirli bir $g(z)$ dağılımından gelen rastgele değişkendir ve bu rastgele değişken temel hazard fonksiyonuna aşağıdaki şekilde çarpımsal olarak eklemiştir [96].

$$h(t, Z) = Z \cdot h_0(t) \quad (58)$$

Gözlenemeyen risk faktörleri popülasyon içindeki bütün bireyleri etkilemektedir. Bu nedenle de Z rastgele değişkeni ortalaması bir ($E(Z)=1$) ve varyansı sonlu ($V(Z)=\sigma^2$) olacak şekilde standartlaştırılmıştır. Zayıflık dağılımının varyansı popülasyondaki heterojenliğin derecesini göstermektedir. Varyansın küçük olması Z değerlerinin 1 değeri çevresinde yoğunlaşması, varyansın büyük olması ise Z değerlerinin dağılması anlamına gelmektedir. Ayrıca eğer Z rasgele değişkeni 1'e eşit olursa zayıflık terimini içeren model orantılı hazard modelini vermektedir [94].

Her bir bireyin bireysel zayıflığının zaman içinde değişmediği, sabit olduğu varsayılmaktadır. Tek bir bireye ait koşullu sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibi olmaktadır [30,94];

$$S(t \setminus Z) = \exp(-Z \cdot H_0(t)) \quad (59)$$

Belirtilen hazard ve sağkalım fonksiyonları popülasyon içindeki tek bir bireye aittir. Ancak zayıflığın bireysel değil popülasyon boyutundaki etkisi önemlidir ve sadece bu şekilde model oluşturulabilir. Populasyona ait sağkalım fonksiyonu, bireysel sağkalım fonksiyonlarının ortalaması alınarak hesaplanmaktadır ve aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = \int_0^{\infty} S(t \setminus Z) g(z) dz \quad (60)$$

Populasyonda farklı zayıflıklara sahip bireyler olduğu zaman, zayıflığı yüksek olan bireyler daha erken başarısızlığa uğrayacak ve böylelikle çalışmadan çıkacaklardır. Zayıflığı yüksek bireylerin çalışmadan çıkmasıyla da popülasyonun ortalama zayıflığı azalacaktır. Zayıflık derecesi popülasyonun ortalama zayıflık derecesinden yüksek olan bireylerin popülasyondan ayrılması neticesinde, başarısızlığa uğramamış bireylerin zayıflık dağılımları da zamanla değişime uğrayacaktır. Bu da popülasyonun daha az zayıf olması, yani bireylere ait hazardın, popülasyona ait hazarda göre daha hızlı artması anlamına gelmektedir [30].

2.1.2.4.5.1.1. Gamma Zayıflık Modeli (Gamma Frailty Model)

Zayıflık modellerinde gamma dağılımı oldukça sık kullanılan ve tercih edilen bir dağılımdır. Sağkalım verilerine iyi uyum sağlaması, matematiksel olarak işlem kolaylığı sunması ve Laplace dönüşümünün rahat elde edilmesi, diğer dağılımlara göre avantajlı olmasına sebep olmaktadır. Gamma zayıflık modeli, güç varyans fonksiyonu ailesine ait bir dağılım olmakla birlikte ortalama ve varyans gibi özelliklerin kolayca türetildiği Laplace dönüşümü cinsinden ifade edilebilmektedir [97,98].

Şekil (γ) ve ölçek (λ) parametrelili gamma dağılımlı zayıflık rastgele değişkeni Z 'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [99];

$$f(z) = \frac{\lambda^\gamma z^{\gamma-1} e^{-\lambda z}}{\Gamma(\gamma)}, \quad z > 0, \gamma > 0, \lambda > 0 \quad (61)$$

Laplace dönüşümü ise aşağıdaki gibidir;

$$L(u) = \frac{1}{\Gamma(\gamma)} \lambda^\gamma \int_0^\infty e^{-uz} z^{\gamma-1} e^{-\lambda z} dz \quad (62)$$

Sıfır komşuluğuna sahip Laplace dönüşümünün, birinci ve ikinci türevinden yararlanılarak beklenen değer ve varyans aşağıdaki gibi bulunmaktadır;

$$E(Z) = \frac{\gamma}{\lambda} \quad (63)$$

$$V(Z) = \frac{\gamma}{\lambda^2} \quad (64)$$

Z rastgele değişkeni ortalaması bir ($E(Z)=1$) ve varyansı sonlu ($V(Z)=\sigma^2$) olacak şekilde standartlaştırılmış olduğundan şekil ve ölçek parametrelerinin birbirine eşit olması gerekmektedir. Şekil parametresi ölçek parametresine eşit olduğunda ($\gamma=\lambda$) beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekle dönüşmektedir;

$$E(Z) = 1 \quad (65)$$

$$V(Z) = \frac{1}{\lambda} = \sigma^2 \quad (66)$$

Zayıflık rastgele değişkeninin gamma dağılımına uyması durumunda hazard fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibi olmaktadır [94];

$$h(t) = \frac{h_0(t)}{1 + \sigma^2 H_0(t)} \quad (67)$$

$$S(t) = (1 + \sigma^2 H_0(t))^{-1/\sigma^2} \quad (68)$$

2.1.2.4.5.1.2. Ters-Gauss Zayıflık Modeli (Inverse Gaussian Frailty Model)

Ters-Gauss (Ters normal) dağılımı, gamma dağılımına alternatif olarak Hougaard [100] tarafından sunulmuş, ardından Manton ve ark [101], Klein ve ark [102], Keiding ve ark [103] ve Price ve Manatunga [104] tarafından uygulanmıştır [18]. Gamma dağılımına benzer şekilde kullanışlı ve sık kullanılan bir dağılımdır.

μ ve λ parametrelerine sahip Ters-Gauss dağılımlı zayıflık rastgele değişkeni Z 'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [99];

$$f(z) = (\lambda/2\pi)^{1/2} z^{-3/2} \exp\left(\frac{-\lambda}{2z\mu^2} (z - \mu)^2\right), \quad \mu > 0 \text{ ve } \lambda > 0 \quad (69)$$

Laplace dönüşümü ise aşağıdaki gibidir;

$$L(u) = \exp\left(\frac{\lambda}{\mu} - \left(\frac{\lambda^2}{\mu^2} + 2\lambda u\right)^{1/2}\right) \quad (70)$$

Sıfır komşuluğuna sahip Laplace dönüşümünün, birinci ve ikinci türevinden yararlanılarak beklenen değer ve varyans aşağıdaki gibi bulunmaktadır;

$$E(Z) = \mu \quad (71)$$

$$V(Z) = \frac{\mu^3}{\lambda} \quad (72)$$

Z rastgele değişkeni ortalaması bir ($E(Z)=1$) ve varyansı sonlu ($V(Z)=\sigma^2$) olacak şekilde standartlaştırılmış olduğundan $\mu=1$ olarak alındığında beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekle dönüşmektedir;

$$E(Z) = 1 \quad (73)$$

$$V(Z) = \frac{1}{\lambda} = \sigma^2 \quad (74)$$

Zayıflık rastgele değişkeninin ters-Gauss dağılımına uyması durumunda hazard fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibi olmaktadır [18];

$$h(t) = \frac{h_0(t)}{(1+2\sigma^2 H_0(t))^{1/2}} \quad (75)$$

$$S(t) = \exp\left(\frac{1}{\sigma^2} \left(1 - \sqrt{1 + 2\sigma^2 H_0(t)}\right)\right) \quad (76)$$

2.1.2.4.5.1.3. Pozitif Durağan Zayıflık Modeli (Positive Stable Frailty Model)

Pozitif durağan dağılım bir zayıflık dağılımı olarak Hougaard [105] tarafından tanıtılmış ve Wang ve ark [106] ve Manatunga ve Oakes [107] tarafından uygulanmıştır. Fine ve ark [108] ve Martinussen ve Phipper [109] ise yakınarda paylaşılmış pozitif durağan zayıflık modelinde yeni tahmin prosedürleri önermişlerdir. Dağılım, Hougaard'ın güç varyans fonksiyonu dağılımı [97] ve Aalen'in bileşik Poisson dağılımı [110,111] ile daha da genişletilmiştir. Dağılımın Laplace dönüşümünün sıfırda komşuluğu bulunmamaktadır ve bu yüzden tüm momentleri sonsuzdur. Bu sonuç, Elbers ve Ridder [112] tarafından ele alınan tanımlanabilirlik sorunları açısından önemlidir. Çünkü zayıflık dağılımının sonlu bir ortalamasının, tek değişkenli zayıflık modellerinin tanımlanabilirliği için tek koşul olduğunu bulmuşlardır. Bu durum, pozitif durağan dağılımın bir zayıflık modeli olarak tanıtılmasının temel sebebidir. Ayrıca pozitif durağan dağılım, zayıflığı entegre ettikten sonra koşulsuz hazardlarda orantılı hazard varsayımını koruyan tek zayıflık dağılımıdır [18].

Bir dağılımdan n tane bağımsız rastgele değişkenin uygun şekilde normalleştirilmiş toplamı, yine aynı dağılıma sahipse bu dağılım pozitif durağan dağılım olarak adlandırılır. γ parametresi $(0,1]$ aralığında olmak koşulu ile normalleştirme $n^{1/\gamma}$ ile verilmektedir. γ parametrelili pozitif durağan dağılımlı zayıflık rastgele değişkeni Z 'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [30];

$$f(z) = \frac{1}{\pi} \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{k+1} \frac{\Gamma(k\gamma+1)}{k!} z^{-k\gamma-1} \sin(k\gamma\pi) \quad (77)$$

Laplace dönüşümü ise aşağıdaki gibidir;

$$L(u) = \exp(-u^\gamma) \quad (78)$$

Dağılımın tüm momentleri sonsuz olduğu için beklenen değeri de sonsuz olurken, varyansı ise tanımlanamamaktadır.

Zayıflık rastgele değişkeninin pozitif durağan dağılıma uyması durumunda hazard fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu aşağıdaki şekilde olmaktadır [18];

$$h(t) = \gamma h_0(t)H_0(t)^{\gamma-1} \quad (79)$$

$$S(t) = \exp(-H_0(t)^\gamma) \quad (80)$$

2.1.2.4.5.1.4. Güç Varyans Fonksiyonu Zayıflık Modeli (The Power Variance Function Frailty Model)

Gamma, ters-Gauss ve pozitif durağan gibi dağılımları içeren geniş zayıflık dağılımları ailesi, aynı zamanda Tweedy [113] tarafından önerilen ve daha sonra bağımsız olarak Hougaard [97] tarafından türetilen güç varyans fonksiyonu dağılımının da ailesidir. Üç parametreye sahip (γ, k, λ) güç varyans fonksiyonu dağılımı diğer dağılımlara dönüşebilmektedir. $\gamma=0$ olduğunda Gamma dağılımı, $\gamma=0,5$ olduğunda ters-Gauss dağılımı ve $\lambda=0$ olduğunda ise pozitif durağan dağılım elde edilmektedir [18].

Laplace dönüşümü aşağıdaki gibidir [18];

$$L(u) = e^{-\frac{k}{\gamma}((\lambda+u)^\gamma - \lambda^\gamma)} \quad (81)$$

Laplace dönüşümünün, birinci ve ikinci türevinden yararlanılarak beklenen değer ve varyans aşağıdaki gibi bulunmaktadır;

$$E(Z) = k\lambda^{\gamma-1} \quad (82)$$

$$V(Z) = k(1 - \gamma) \lambda^{\gamma-2} \quad (83)$$

Z rastgele değişkeni ortalaması bir ($E(Z)=1$) ve varyansı sonlu ($V(Z)=\sigma^2$) olacak şekilde standartlaştırılmış olduğundan $k\lambda^{\gamma-1}=1$ olarak alındığında beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekle dönüşmektedir;

$$E(Z) = 1 \quad (84)$$

$$V(Z) = \frac{1-\gamma}{\lambda} = \sigma^2 \quad (85)$$

Zayıflık rastgele değişkeninin güç varyans fonksiyonu dağılımına uyması durumunda hazard fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki şekilde olmaktadır;

$$h(t) = \frac{h_0(t)}{(1 + \frac{\sigma^2}{1-\gamma} H_0(t))^{1-\gamma}} \quad (86)$$

$$S(t) = \exp(-\frac{k}{\gamma} ((\lambda + H_0(t))^\gamma - \lambda^\gamma)) \quad (87)$$

2.1.2.4.5.1.5. Bileşik Poisson Zayıflık Modeli (The Compound Poisson Frailty Model)

Bileşik Poisson dağılımı Aalen [110,111] tarafından tanımlanan bir zayıflık dağılımıdır. Modelin ilginç bir özelliği, sonsuza kadar hayatta kalan sıfır zayıflıklı bir alt grup vermesidir. Sürekli kısmın yoğunluğunun, sadece sayısal olarak hesaplanması gereken sonsuz bir seri olarak verilmesine rağmen, dağılım matematiksel olarak uygundur. Bağımsız ve Gamma dağılımlı rastgele değişkenlerin $(X_1, X_2, X_3, \dots, X_N)$ Poisson dağılımlı sayılarının (N) toplamı bileşik Poisson dağılımını oluşturmaktadır ve aşağıdaki gibi gösterilmektedir [18];

$$Z = \begin{cases} X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_N & , N > 0 \\ 0 & , N = 0 \end{cases} \quad (88)$$

Zayıflık değeri Z , $N > 0$ olduğunda ve N 'nin Poisson dağılımlı ve ρ beklenen değerli olduğu kabul edildiğinde, birbirinden bağımsız ve Gamma dağılımlı X_i 'lerin $(X_i \sim \Gamma(k, \lambda))$ toplamına eşit olmaktadır. $N=0$ olduğu durumda ise zayıflık değeri Z de sıfır olmaktadır.

Laplace dönüşümü ise aşağıdaki gibidir;

$$L(u) = e^{-\rho + \rho(1 + \frac{u}{\lambda})^{-k}} \quad (89)$$

$\rho = -\frac{k\lambda^\gamma}{\gamma}$, $\lambda = \lambda$, $k = -\gamma$ parametreleri yardımıyla Laplace dönüşümü aşağıdaki şekliyle elde edilir;

$$L(u) = e^{-\frac{k}{\gamma} ((\lambda + u)^\gamma - \lambda^\gamma)} \quad (90)$$

Laplace dönüşümünün, birinci ve ikinci türevinden yararlanılarak beklenen değer ve varyans aşağıdaki gibi bulunmaktadır [30];

$$E(Z) = k\lambda^{\gamma-1} \quad (91)$$

$$V(Z) = k(1 - \gamma) \lambda^{\gamma-2} \quad (92)$$

Zayıflık rastgele değişkeninin bileşik Poisson dağılımına uyması durumunda hazard fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu aşağıdaki şekilde olmaktadır [18];

$$h(t) = \frac{h_0(t)}{\left(1 + \frac{\sigma^2}{1-\gamma} H_0(t)\right)^{1-\gamma}} \quad (93)$$

$$S(t) = e^{-\frac{1-\gamma}{\gamma\sigma^2} \left(\left(1 + \frac{\sigma^2}{1-\gamma} H_0(t)\right)^\gamma - 1 \right)} \quad (94)$$

2.1.2.4.5.1.6. Log-normal Zayıflık Modeli (Log-normal Frailty Model)

Log-normal zayıflık modelleri, özellikle çok değişkenli zayıflık modellerinde bağımlılık yapılarının modellenmesinde oldukça yararlıdır. Buna rağmen Flinn ve Heckman'ın [114] çalışmalarında olduğu gibi tek değişkenli durumlarda da log-normal dağılım kullanılmaktadır. W normal dağıldığı varsayılan rastgele bir değişken olmak üzere zayıflık aşağıdaki şekilde oluşturulur [30];

$$Z = e^W \quad (95)$$

Log-normal modelin iki çeşidi mevcuttur ve bunlar sırasıyla $E(w)=0$ ve $E(Z)=1$ kısıtlamaları ile verilmektedir. Birinci çeşit daha yaygın olarak kullanılmaktadır [18].

2.1.2.4.5.1.7. Zayıflık İyileştirme Modeli (Frailty Cure Model)

Cox orantılı hazard modeli yaşam verilerinin analizinde oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Bu modelin ve zayıflık modellerinin (bileşik Poisson zayıflık modeli hariç) genellikle belirtilmeyen ve tüm bireylerin ilgilenilen olayı deneyimleyeceği gibi bir varsayımı vardır. Bununla birlikte, bazı durumlarda bireylerin bir kısmının ilgilenilen olayı yaşamaması görülmeyebilir. Bu durum da bazı bireylerin tedavi neticesinde iyileşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Örneğin bir hastalığın nüksetmesini araştıran bir araştırmacı, bazı bireylerde

hastalığın tekrar oluştuğunu gözlemleyemeyebilir. Çünkü popülasyonda artık iyileşen ve hastalıktan kurtulan bir kesim oluşmuştur. İyileştirme modelleri, popülasyondaki iyileşen kesimi tahmin edebilmek için kullanılmaktadır. Bu modeller, öncekilere göre daha doğru ve bilgilendirici sonuçların formüle edilmesini sağlayarak, olaya kadar geçen süre verilerinin anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Aksi takdirde, popülasyondaki iyileşen kesimi hesaba katmayan bir analizden başarılı sonuçlar elde edilemezdi. Bununla birlikte çalışmada iyileşen bir kesim mevcut değilse, standart sağkalm analizi yaklaşımlarıyla devam edilebilir [115].

İyileştirme modellerinde popülasyon iki alt popülasyona bölünür. Bir tarafta $1-\varphi$ olasılıkla iyileşecek olan bireyler yer alırken, diğer tarafta ise φ olasılıkla uygun bir sağkalm fonksiyonu $S_0(t)$ 'ye sahip bireyler yer alacaktır. İyileşen bir kesimi içeren sağkalm süresi modeli şu şekilde verilmektedir [104];

$$S(t) = (1 - \varphi) + \varphi S_0(t) \quad (96)$$

İyileştirme modellerinde, ilgilenilen olayı deneyimleyen bireylerin risk açısından homojen olduğu varsayılmaktadır. Zayıflık modellerinden yararlanılarak, risk altındaki kesimler arasında heterojenliği sağlamak için iyileştirme modellerinin uzantıları kullanılmaktadır. Diğer bir deyişle, çalışılan popülasyonda iyileşen bir kesime izin vermek için zayıflık modellerinin uzantıları kullanılmaktadır. Böyle bir durumda zayıflık dağılımı kesikli ve sürekli dağılımların bir kombinasyonudur [115].

İyileştirme modelleriyle zayıflık modellerinin birleşiminden zayıflık iyileştirme modelleri oluşturulmuştur ve bu modellere aynı zamanda zayıflık karışım modelleri de denmektedir.

Gamma zayıflık karışım modeli için sağkalm fonksiyonu aşağıdaki gibidir;

$$S(t) = (1 - \varphi) + \varphi (1 + \sigma^2 H_0(t))^{-1/\sigma^2} \quad (97)$$

Price ve Manatunga [104] yaptıkları çalışmada iyileştirme modellerini, zayıflık modellerini ve zayıflık iyileştirme modellerini karşılaştırmışlardır. Zayıflık modellerinin iyileşen bir kesimin olduğu veri setlerinde oldukça kullanışlı olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca zayıflık iyileştirme modellerinin, standart iyileştirme modellerine göre daha başarılı oldukları sonucuna ulaşmışlardır.

2.1.2.4.5.2. Çok Değişkenli Zayıflık Modelleri (Multivariate Frailty Models)

Genellikle sağkalım analizlerinde her bir birey için bir tek sağkalım süresi olmaktadır. Bu gibi durumlarda veri seti tek değişkenli olarak adlandırılır ve bu tarz verilere tek değişkenli sağkalım analizleri uygulanmaktadır. Ancak bazı veri setlerinde her bir birey için birden fazla sağkalım süresi olabilmektedir. Sağkalım çalışmalarında çoğunlukla ilgilenilen olay ölüm olmakla birlikte her zaman böyle olmayabilir. Bazen ilgilenilen olay bir hastalığın tekrarlanması, kalp krizi ya da hamilelik gibi birden fazla kez tekrarlanması mümkün olan olaylar olabilmektedir. Böyle olaylar tekrarlanan olaylar (recurrent events) olarak adlandırılmaktadır. Bazı sağkalım çalışmalarında görülen bir diğer durum ise ilgilenilen olayın gerçekleşmesinin birden fazla sebebe dayandırılabilmesidir. Örnek olarak ameliyat olan bir hastanın, hastalık nedeniyle değil de ameliyat ya da hastane enfeksiyonundan ölmesini verebiliriz. Böyle bir durumda ameliyat ve hastane enfeksiyonu yarışan riskler (competing risks) olarak adlandırılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise hem yarışan riskler hem de tekrarlanan olaylar aynı anda gerçekleşebilmektedir. Böyle sistemler ise tamir edilebilir sistemler (repairable systems) şeklinde ifade edilmektedir. Bu tarz sağkalım verileri ise çok değişkenli olarak adlandırılır ve bu gibi verilere çok değişkenli sağkalım analizleri uygulanmaktadır [96].

Zayıflık modellerinin uygulandığı bir diğer önemli alan ise çok değişkenli sağkalım verilerinin analizidir. Bir bireyin bir hastalığa birden fazla kez yakalanması, ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, aynı genetik yapıya sahip aile bireyleri üzerinde yapılan çalışmalar ya da bir bireyin iki gözü, iki böbreği üzerinde yapılan çalışmalar için çok değişkenli zayıflık modellerinden yararlanılmaktadır. Çok değişkenli ve heterojen bir popülasyona sahip sağkalım verileri üzerinde modelleme ilk olarak Clayton [116] tarafından yapılmıştır. Çok değişkenli modeller, ilgilenilen olay zamanları arasındaki bağımlılığı da hesaba katmaktadır. Yani gözlenemeyen ya da gizli açıklayıcı değişkenlerin varlığında veriyi yapısına göre sınıflamakta ve oluşturulan sınıflar arasındaki bağımsızlığı tanımlamaktadır [117].

Çok değişkenli sağkalım verilerinin modellenmesinde zayıflık modelleri ve kopula modelleri (copula models) oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki model de sonuç değişkeninin kümeler içi bağımlılığını tanımlamaya çalışmaktadır. Kopula modelleri tipik olarak küçük ve eşit küme büyüklüğüne sahip kümelenmiş verilerin ortak sağkalım fonksiyonlarını modellemek için kullanılmaktadır. Zayıflık modelleri ise dengeli ya da dengesiz küme büyüklüğüne sahip kümelenmiş sağkalım verilerini modellemek için kullanılabilir [118].

Çok değişkenli sağkalım verilerini modellemede kullanılan zayıflık modelleri içinde en sık kullanılanlar;

- paylaşılmış zayıflık modeli (shared frailty model)
- ilişkili zayıflık modeli (correlated frailty model), olmaktadır.

2.1.2.4.5.2.1. Paylaşılmış Zayıflık Modeli (Shared Frailty Models)

Paylaşılmış zayıflık modelleri ilk olarak Clayton [116] tarafından sunulmuş, ardından Hougaard [117] tarafından geliştirilmiştir.

Birbiriyle genetik yakınlığı olan kişiler, birbirine benzer organlar ya da tekrarlanan olayların olduğu sağkalım verilerinin analizinde paylaşılmış zayıflık modellerinin kullanılması önerilmektedir. Burada temel husus, bir risk sınıfına ait bireylerin aynı zayıflık değerine sahip olmalarıdır. Aynı sınıftaki (kümedeki) bireyler, aynı zayıflık değerine sahip olduğu için model adını paylaşılmış zayıflık modeli olarak almıştır [116].

Aynı sınıftaki bireylerin başarısızlık zamanları koşullu bağımsızdır. Burada bahsi geçen koşul, zayıflık terimi Z ile ilgilidir. Çünkü her bir bireye ait temel hazard fonksiyonu $Zh_0(t)$ şeklindedir ve zayıflık terimi Z 'nin aynı sınıftaki bireyler için ortak olmasından dolayı bireylerin başarısızlık zamanları arasındaki bağımlılık oluşmaktadır. Paylaşılmış zayıflık modellerinde zayıflık terimi yardımıyla olayların gerçekleşme zamanları arasındaki ilişki modellenebilmektedir [27].

Çalışmadaki küme sayısı N ($i=1,2,3,\dots,N$), her bir kümedeki birey sayısı n_i ve i . kümedeki j . bireye ait gözlenen sağkalım süresi t_{ij} olmak üzere $Z_i > 0$ koşulu altında i . kümenin hazard fonksiyonu aşağıdaki gibidir [30];

$$h(t_{ij} \setminus z_i, X_{ij}) = z_i h_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \quad (98)$$

$Z=z_i$ ve $t_{ij} > 0$ olmak üzere i . kümeye ait koşullu sağkalım fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir;

$$S(t_{i1}, \dots, t_{in_i} \setminus z_i, X_i) = \exp\left(-z_i \sum_{j=1}^{n_i} H_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij})\right) \quad (99)$$

Paylaşılmış zayıflık modelinin bir takım kısıtları bulunmaktadır. Bunları maddeler halinde şöyle sıralayabiliriz [30];

- Aynı sınıfta (kümede) bulunan bireylerin aynı gözlenemeyen risk faktörlerine sahip olduğu varsayılmaktadır.
- Sınıflar içerisinde pozitif yönde ilişkilerin olduğu kabul edilmektedir. Oysa ki bazı durumlarda aynı sınıftaki bireylerin sağkalım zamanları arasında pozitif yerine negatif yönlü bir ilişki gözlenebilmektedir.
- Sınıflar içindeki sağkalım süreleri arasındaki bağımlılık, marjinal dağılımlardan kaynaklanmaktadır.

Paylaşılmış zayıflık modellerinin getirdiği bu kısıtlardan kurtulabilmek için ilişkili zayıflık modelleri tercih edilmektedir.

Paylaşılmış zayıflık modelleri de dağılımın türüne göre farklı çeşitler içermektedir. Bunları paylaşılmış Gamma, paylaşılmış bileşik Poisson, paylaşılmış Log-normal, paylaşılmış pozitif durağan, paylaşılmış güç varyans fonksiyonu zayıflık modeli olarak sıralayabiliriz. Dos Santos ve ark [119] çalışmalarında sağkalım verilerini modellemek için paylaşılmış Gamma ve paylaşılmış Log-normal zayıflık modellerini kullanmışlardır. Hanagal ve Bhambure [120] ise ikizler üzerinde yaptıkları bir çalışmada paylaşılmış pozitif durağan zayıflık modelini kullanmışlardır.

2.1.2.4.5.2.2. İlişkili Zayıflık Modeli (Correlated Frailty Models)

Çok değişkenli sağkalım verilerinde kullanılan bir diğer yöntem ilişkili zayıflık modelleridir. Genel olarak ilişkili zayıflık modelleri iki değişkenli sağkalım verilerinde kullanılmaktadır. Özellikle aile ve ikiz olaylarını içeren sağkalım verilerinde kullanımı oldukça yaygındır. Burada her bir çift için zayıflık terimi iki rastgele değişken olarak belirlenmektedir. Aynı sınıftaki bireyler paylaşılmış modeldeki gibi aynı zayıflığa sahip değildirler, zayıflığın sadece belirli bir bölümünü paylaşırlar. İlişkili zayıflık modellerindeki temel düşünce aynı sınıf içindeki bireylerin zayıflıklarının birbirleriyle ilişkili ancak aynı olmadığıdır [27].

Zayıflıklar arasındaki ilişkinin bire eşit olması halinde ilişkili zayıflık modeli, paylaşılmış zayıflık modeline dönüşmektedir. İlişkili zayıflık modellerinde hem sınıf hem de birey varyasyonları dikkate alınmaktadır. Bu nedenle özellikle genetik çalışmalara bu modelin oldukça katkısı bulunmaktadır. Çünkü genetik çalışmalarda, hastalık ya da ölüm üzerinde genlerin mi yoksa çevresel faktörlerin mi daha çok etkili olduğu araştırılmaktadır [30].

İki değişkenli durumda koşullu sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibi olmaktadır;

$$S(t_1, t_2 \mid Z_1, Z_2) = S(t_1 \mid Z_1) S(t_2 \mid Z_2) = \exp(-Z_1 H_0(t_1)) \exp(-Z_2 H_0(t_2)) \quad (100)$$

t sağkalım süresi, X açıklayıcı değişkenler vektörü, β regresyon katsayıları vektörü, $h_0(t)$ temel hazard fonksiyonu, Z_{ij} zayıflık terimi, j (j=1,2) bireyler ve i (i=1,2,...,n) çiftleri göstermek üzere hazard fonksiyonu aşağıdaki gibidir;

$$h(t) = Z_{ij} h_{0j} e^{\beta^T X_{ij}} \quad (101)$$

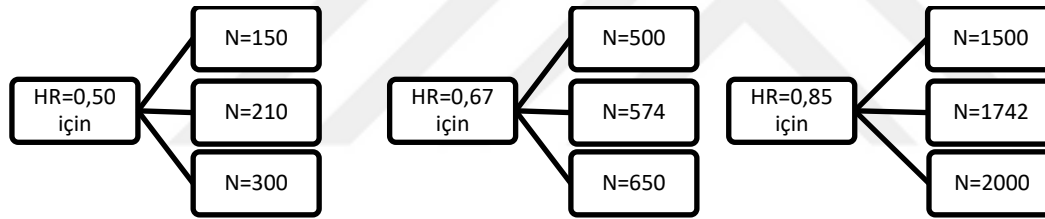
İlişkili zayıflık modelleri de dağılımın türüne göre farklı çeşitler içermektedir. Ancak içlerinde en sık kullanılanı ilişkili gamma zayıflık modelidir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamızda sağkalım analizlerinde orantılı hazard varsayımı sağlanmadığı zaman kullanılması önerilen yöntemlerden tabakalı Cox regresyon modeli ile zayıflık modellerini incelemek ve bu yöntemleri birbirleriyle karşılaştırarak avantajlarını ve dezavantajlarını belirleyebilmek amaçlanmıştır. Ayrıca değişen hazard oranları ve örneklem genişliklerinde sonuçların nasıl etkileneceği araştırılmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda sağkalım verisi üreten bir simülasyon planı kurgulanmıştır. Simulasyon ilk olarak üç farklı hazard oranı için gerekli olan örneklem genişliklerinin belirlenmesi ile başlamıştır. Hazard oranları sırasıyla 0,50 , 0,67 ve 0,85 olarak belirlenmiştir ve yine sırasıyla belirtilen hazard oranları için gerekli örneklem genişlikleri 210, 574 ve 1742 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, belirlenmiş hazardlar için gerekli olan örneklem genişlikleri ile küçük ve büyük örneklem genişliklerinde de uygulanacak modellerin nasıl sonuçlar vereceği araştırılmak istenmiştir. Belirlenen örneklem genişlikleri aşağıda görülmektedir;



Şekil 3.1. Belirlenen hazardlar ve örneklem genişlikleri

Üç farklı hazard oranı ve her bir hazard oranı için üç farklı örneklem genişliği seçildiğinden 9 farklı deneme düzeni oluşturulması planlanmıştır. Ancak hazard oranı 0,50 için seçilen küçük örneklem genişliği 150’de veri üretilirken kullanılacak kod ile veriler istenilen şekilde üretilmediği için o deneme düzeni çalışmadan çıkartılmış ve toplamda 8 farklı deneme düzeni ile çalışmaya devam edilmiştir.

Simulasyon kurgumuzdaki her bir deneme düzenindeki her bir veri seti için üretilecek dört farklı değişken planlanmıştır.

Bağımlı değişken yaşam süresi olarak belirlenmiş ve bu doğrultuda bir “time” değişkeni tanımlanmıştır.

İki tane bağımsız (açıklayıcı) değişken olması planlanıp, bunlar sırasıyla X_1 ve X_2 olarak belirlenmiştir.

Son değişkenimiz de sağkalım verilerinde oldukça sık karşımıza çıkan sansür değişkenidir ve S olarak adlandırılmıştır.

Sağkalım verileri genellikle Weibull olarak dağıldığı ve literatürdeki sağkalım verisi simülasyonları incelendiğinde Weibull dağılımından üretildiği görüldüğü için Time değişkeni sürekli bir değişken olarak kabul edilip, iki parametrelili Weibull dağılımından üretilmiştir. Weibull dağılımının şekil parametresi $\gamma=1,5$ ve ölçek parametresi $\lambda=0,1$ olarak belirlenmiştir [121].

Açıklayıcı değişkenlerimiz X_1 ve X_2 ise binary yapıda olup $p=0,5$ ile bernoulli dağılımından üretilmiştir. Sansür değişkenimiz S ise yine binary yapıda olup $p=0,3$ ile bernoulli dağılımından üretilmiştir. Ayrıca veriler üretilirken kullanılan, sağkalım verileri üretmek için geliştirilmiş kod üzerine “time dependent effect” olarak geçen bir “tde” terimi eklenerek X_1 değişkeni için orantılı hazard varsayımının bozulması amaçlanmıştır. Böylece X_1 değişkeni için orantılı hazard varsayımının sağlanamaması, X_2 değişkeni için ise orantılı hazard varsayımının sağlanması beklenmektedir.

Yapılan bu işlemler her bir deneme düzeninde 1000 kez tekrar edilmiştir. Yani 8 farklı deneme düzeni ve her bir deneme düzeninde 1000 tekrar olmak üzere toplamda 8000 adet sağkalım verisi, STATA 13.0 paket programında üretilmiştir.

Simule edilen verilere sırasıyla şu işlemler uygulanmıştır;

İlk olarak modelde sadece ilk açıklayıcı değişkenimiz olan X_1 için ardından da ikinci açıklayıcı değişkenimiz olan X_2 için hazard varsayımı kontrolü Schoenfeld artıkları yöntemi ile STATA 13.0 paket programında hesaplatılmıştır. Bir sonraki adımda yine önce modelde sadece X_1 değişkeni olacak şekilde ardından da X_2 değişkeni olacak şekilde, hazard varsayımı kontrolünden çıkan sonuca bakılmaksızın klasik Cox regresyon analizi uygulanmıştır.

Açıklayıcı değişkenler modele tek tek alınıp hazard varsayımı kontrolleri ve Cox regresyon analizleri yapıldıktan sonra bu kez iki açıklayıcı değişkenimiz X_1 ve X_2 aynı anda modele alınmıştır. Daha önce yaptığımız gibi ilk olarak hazard varsayımı kontrolü Schoenfeld artıkları yöntemi ile STATA 13.0 paket programında hesaplatılmıştır. Ardından iki açıklayıcı değişkenimiz de modelde yer alacak şekilde, hazard varsayımı kontrolünden çıkan sonuca bakılmaksızın klasik Cox regresyon analizi uygulanmıştır.

Cox regresyon analizinin ardından verilere hazard varsayımı sağlanmadığında kullanılan yöntemlerden tabakalı Cox regresyon modeli ile zayıflık modelleri uygulanmıştır. Tabakalı Cox regresyon modeli, hazard varsayımını sağlamayan değişkene göre tabakalandırma yapmayı gerektirmektedir. Bu nedenle veriler, hazard varsayımını bozacak şekilde ürettiğimiz X_1 değişkenine göre tabakalandırılarak tabakalı Cox regresyon analizi uygulanması sağlanmıştır.

Son aşamada ise verilerimize zayıflık modelleri uygulanmıştır. Sağkalım süresi değişkenimiz Weibull dağılımıyla üretildiği için zayıflık teriminin uygulanacağı dağılım Weibull dağılımı olarak belirlenmiştir. Zayıflık terimleri seçilirken ise içlerinde en sık kullanılanlardan Gamma ve ters-Gauss zayıflık terimleri seçilmiştir. Verilerimize Weibull dağılımlı Gamma

zayıflık modeli ve Weibull dağılımlı ters-Gauss zayıflık modeli olmak üzere iki farklı model uygulanmıştır. Yapılan tüm analizler STATA 13.0 paket programı yardımıyla hesaplatılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. HR=0,50 ve N=210 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,50 ve N=210 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.1.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 63 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. HR=0,50 ve N=210 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
688 (<0,05)	580 (<0,05)	583 (<0,05)	-275,054	65 (<0,05)	379 (<0,05)	382 (<0,05)	-276,103	719 (<0,05)	603 (<0,05)	414 (<0,05)	694 (<0,05)	-273,07
312 (>0,05)	420 (>0,05)	417 (>0,05)		935 (>0,05)	621 (>0,05)	618 (>0,05)		281 (>0,05)	397 (>0,05)	586 (>0,05)	306 (>0,05)	
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli						Zayıflık Modelleri						
						Gamma Zayıflık Modeli			Ters-Gauss Zayıflık Modeli			
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood				Model (p)	Log-Likelihood			Model (p)	Log-Likelihood	
479 (<0,05)	481 (<0,05)	-231,163				600 (<0,05)	-134,519			669 (<0,05)	-134,71	
521 (>0,05)	519 (>0,05)					400 (>0,05)				331 (>0,05)		

Tablo 4.1. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 688 tanesi varsayımı sağlamazken, 312 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 583 tanesi anlamlı çıkarken, 417 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -275,054 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 65 tanesi varsayımı sağlamazken, 935 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 382 tanesi anlamlı çıkarken, 618 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -276,103 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 719 tanesi varsayımı sağlamazken, 281 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 694 tanesi anlamlı çıkarken, 306 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -273,070 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 481 tanesi anlamlı çıkarken, 519 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -231,163 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 600 tanesi anlamlı çıkarken, 400 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -134,519 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 669 tanesi anlamlı çıkarken, 331 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -134,710 olarak bulunmuştur.

4.2. HR=0,50 ve N=300 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,50 ve N=300 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.2.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 91 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. HR=0,50 ve N=300 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
778 (<0,05)	551 (<0,05)	553 (<0,05)	-425,741	47 (<0,05)	557 (<0,05)	552 (<0,05)	-425,516	766 (<0,05)	571 (<0,05)	579 (<0,05)	777 (<0,05)	-422,873
222 (>0,05)	449 (>0,05)	447 (>0,05)		953 (>0,05)	443 (>0,05)	448 (>0,05)		234 (>0,05)	429 (>0,05)	421 (>0,05)	223 (>0,05)	
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli						Zayıflık Modelleri						
						Gamma Zayıflık Modeli			Ters-Gauss Zayıflık Modeli			
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood				
644 (<0,05)	642 (<0,05)	-362,155	695 (<0,05)	-193,907	742 (<0,05)	-194,064						
356 (>0,05)	358 (>0,05)		305 (>0,05)		258 (>0,05)							

Tablo 4.2. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 778 tanesi varsayımı sağlamazken, 222 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 553 tanesi anlamlı çıkarken, 447 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -425,741 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 47 tanesi varsayımı sağlamazken, 953 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 552 tanesi anlamlı çıkarken, 448 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -425,516 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 766 tanesi varsayımı sağlamazken, 234 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 777 tanesi anlamlı çıkarken, 223 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -422,873 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 642 tanesi anlamlı çıkarken, 358 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -362,155 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 695 tanesi anlamlı çıkarken, 305 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -193,907 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 742 tanesi anlamlı çıkarken, 258 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -194,064 olarak bulunmuştur.

4.3. HR=0,67 ve N=500 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,67 ve N=500 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.3.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 150 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. HR=0,67 ve N=500 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
856 (<0,05)	837 (<0,05)	837 (<0,05)	-780,399	27 (<0,05)	931 (<0,05)	930 (<0,05)	-778,734	775 (<0,05)	858 (<0,05)	948 (<0,05)	990 (<0,05)	-773,222
144 (>0,05)	163 (>0,05)	163 (>0,05)		973 (>0,05)	69 (>0,05)	70 (>0,05)		225 (>0,05)	142 (>0,05)	52 (>0,05)	10 (>0,05)	
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli				Zayıflık Modelleri								
				Gamma Zayıflık Modeli		Ters-Gauss Zayıflık Modeli						
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood		Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood					
971 (<0,05)	969 (<0,05)	-674,284		969 (<0,05)	-317,182	985 (<0,05)	-317,435					
29 (>0,05)	31 (>0,05)			31 (>0,05)		15 (>0,05)						

Tablo 4.3. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 856 tanesi varsayımı sağlamazken, 144 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 837 tanesi anlamlı çıkarken, 163 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -780,399 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 27 tanesi varsayımı sağlamazken, 973 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 930 tanesi anlamlı çıkarken, 70 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -778,734 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 775 tanesi varsayımı sağlamazken, 225 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 990 tanesi anlamlı çıkarken, 10 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -773,222 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 969 tanesi anlamlı çıkarken, 31 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -674,284 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 969 tanesi anlamlı çıkarken, 31 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -317,182 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 985 tanesi anlamlı çıkarken, 15 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -317,435 olarak bulunmuştur.

4.4. HR=0,67 ve N=574 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,67 ve N=574 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.4.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 173 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. HR=0,67 ve N=574 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
917 (<0,05)	886 (<0,05)	887 (<0,05)	-920,362	19 (<0,05)	966 (<0,05)	964 (<0,05)	-918,354	852 (<0,05)	903 (<0,05)	976 (<0,05)	999 (<0,05)	-912,329
83 (>0,05)	114 (>0,05)	113 (>0,05)		981 (>0,05)	34 (>0,05)	36 (>0,05)		148 (>0,05)	97 (>0,05)	24 (>0,05)	1 (>0,05)	
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli				Zayıflık Modelleri								
				Gamma Zayıflık Modeli		Ters-Gauss Zayıflık Modeli						
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood		Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood					
990 (<0,05)	990 (<0,05)	-798,084		982 (<0,05)	-364,283	997 (<0,05)	-364,549					
10 (>0,05)	10 (>0,05)			18 (>0,05)		3 (>0,05)						

Tablo 4.4. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 917 tanesi varsayımı sağlamazken, 83 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 887 tanesi anlamlı çıkarken, 113 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -920,362 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 19 tanesi varsayımı sağlamazken, 981 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 964 tanesi anlamlı çıkarken, 36 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -918,354 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 852 tanesi varsayımı sağlamazken, 148 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 999 tanesi anlamlı çıkarken, 1 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -912,329 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 990 tanesi anlamlı çıkarken, 10 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -798,084 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 982 tanesi anlamlı çıkarken, 18 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -364,283 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 997 tanesi anlamlı çıkarken, 3 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -364,549 olarak bulunmuştur.

4.5. HR=0,67 ve N=650 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,67 ve N=650 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.5.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 195 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.5. HR=0,67 ve N=650 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
947 (<0,05)	910 (<0,05)	911 (<0,05)	-1065,55	30 (<0,05)	983 (<0,05)	982 (<0,05)	-1063,27	911 (<0,05)	936 (<0,05)	987 (<0,05)	999 (<0,05)	-1056,59
53 (>0,05)	90 (>0,05)	89 (>0,05)		970 (>0,05)	17 (>0,05)	18 (>0,05)		89 (>0,05)	64 (>0,05)	13 (>0,05)	1 (>0,05)	
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli				Zayıflık Modelleri								
				Gamma Zayıflık Modeli		Ters-Gauss Zayıflık Modeli						
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood		Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood					
994 (<0,05)	994 (<0,05)	-927,423		991 (<0,05)	-412,9	997 (<0,05)	-413,191					
6 (>0,05)	6 (>0,05)			9 (>0,05)		3 (>0,05)						

Tablo 4.5. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 947 tanesi varsayımı sağlamazken, 53 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 911 tanesi anlamlı çıkarken, 89 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1065,550 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 30 tanesi varsayımı sağlamazken, 970 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 982 tanesi anlamlı çıkarken, 18 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1063,270 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 911 tanesi varsayımı sağlamazken, 89 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 999 tanesi anlamlı çıkarken, 1 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1056,590 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 994 tanesi anlamlı çıkarken, 6 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -927,423 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 991 tanesi anlamlı çıkarken, 9 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -412,90 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 997 tanesi anlamlı çıkarken, 3 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -413,191 olarak bulunmuştur.

4.6. HR=0,85 ve N=1500 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,85 ve N=1500 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.6.'da özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 450 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6. HR=0,85 ve N=1500 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
1000 (<0,05)	953 (<0,05)	953 (<0,05)	-2837,441	31 (<0,05)	1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-2814,304	1000 (<0,05)	966 (<0,05)	1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-2806,296
	47 (>0,05)	47 (>0,05)		969 (>0,05)					34 (>0,05)			
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli						Zayıflık Modelleri						
						Gamma Zayıflık Modeli			Ters-Gauss Zayıflık Modeli			
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood
1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-2499,066	1000 (<0,05)	-957,347	1000 (<0,05)	-957,7442	1000 (<0,05)	-957,7442	1000 (<0,05)	-957,7442	1000 (<0,05)	-957,7442

Tablo 4.6. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 1000 tanesi varsayımı sağlamazken, 0 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 953 tanesi anlamlı çıkarken, 47 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -2837,441 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 31 tanesi varsayımı sağlamazken, 969 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -2814,304 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 1000 tanesi varsayımı sağlamazken, 0 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -2806,296 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -2499,066 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -957,347 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -957,744 olarak bulunmuştur.

4.7. HR=0,85 ve N=1742 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,85 ve N=1742 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.7.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 524 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7. HR=0,85 ve N=1742 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
1000 (<0,05)	980 (<0,05)	980 (<0,05)	-3376,71	41 (<0,05)	1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-3349,86	1000 (<0,05)	988 (<0,05)	1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-3340,34
	20 (>0,05)	20 (>0,05)		959 (>0,05)					12 (>0,05)			
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli						Zayıflık Modelleri						
						Gamma Zayıflık Modeli			Ters-Gauss Zayıflık Modeli			
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood
1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-2983,4	1000 (<0,05)	-1111,03	1000 (<0,05)	-1111,47	1000 (<0,05)	-1111,47	1000 (<0,05)	-1111,47	1000 (<0,05)	-1111,47

Tablo 4.7. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 1000 tanesi varsayımı sağlamazken, 0 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 980 tanesi anlamlı çıkarken, 20 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3376,710 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 41 tanesi varsayımı sağlamazken, 959 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3349,860 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 1000 tanesi varsayımı sağlamazken, 0 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3340,340 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -2983,400 olarak bulunmuştur.

Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1111,030 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1111,470 olarak bulunmuştur.

4.8. HR=0,85 ve N=2000 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık Modellerine Ait Bulgular

HR=0,85 ve N=2000 için yapılan simülasyon sonuçları Tablo 4.8.'de özetlenmiştir. Üretilen 1000 veri setinde sansürlü gözlem sayısı ortalama 601 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.8. HR=0,85 ve N=2000 için Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait sonuçlar

Cox Regresyon Modeli												
Cox (X ₁)				Cox (X ₂)				Cox (X ₁ ve X ₂)				
Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood	Hazard Varsayımı (p)	X ₁ (p)	X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood
1000 (<0,05)	989 (<0,05)	989 (<0,05)	-3959,15	49 (<0,05)	1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-3927,58	1000 (<0,05)	993 (<0,05)	1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-3917,03
	11 (>0,05)	11 (>0,05)		951 (>0,05)					7 (>0,05)			
Tabakalı Cox Regresyon ve Zayıflık Modelleri												
Tabakalı Cox Regresyon Modeli				Zayıflık Modelleri								
				Gamma Zayıflık Modeli		Ters-Gauss Zayıflık Modeli						
X ₂ (p)	Model (p)	Log-Likelihood		Model (p)	Log-Likelihood	Model (p)	Log-Likelihood					
1000 (<0,05)	1000 (<0,05)	-3506,75		1000 (<0,05)	-1277,54	1000 (<0,05)	-1278,03					

Tablo 4.8. incelendiğinde; X_1 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 1000 tanesi varsayımı sağlamazken, 0 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 989 tanesi anlamlı çıkarken, 11 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3959,150 olarak bulunmuştur.

X_2 değişkeni için yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 49 tanesi varsayımı sağlamazken, 951 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_2 değişkeninin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3927,580 olarak bulunmuştur.

X_1 ve X_2 değişkeni için aynı anda yapılan orantısız hazard varsayımı kontrolünün sonuçlarına göre üretilen 1000 veri seti içinde 1000 tanesi varsayımı sağlamazken, 0 tanesi ise varsayımı sağlamıştır. Modelde X_1 ve X_2 değişkenlerinin olması durumunda kurulan Cox regresyon modeli sonuçlarına göre ise kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3917,030 olarak bulunmuştur.

Tabakalı Cox regresyon modeli sonuçlarına göre kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -3506,750 olarak bulunmuştur.

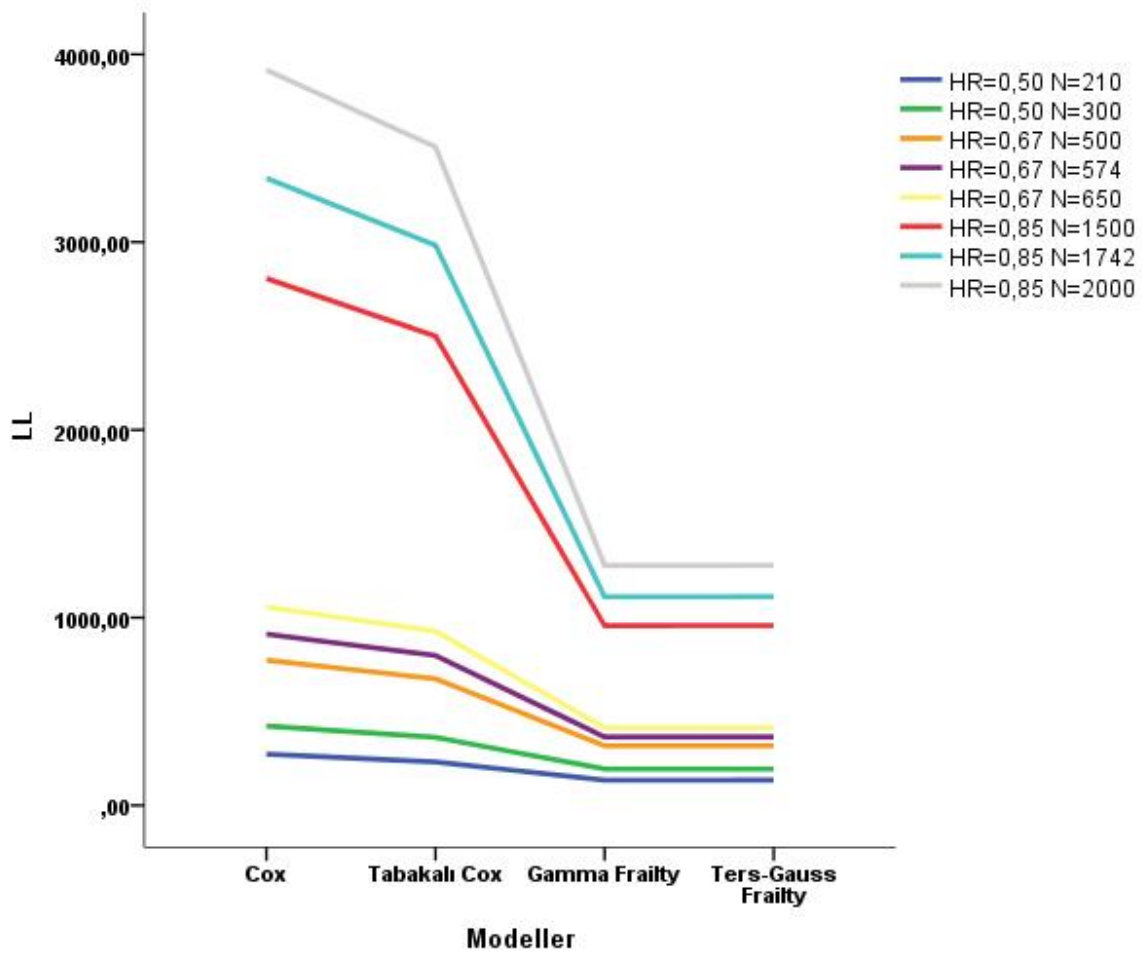
Zayıflık modellerinin sonuçlarına baktığımızda, gamma zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1277,540 olarak bulunmuştur. Ters-Gauss zayıflık modeli ile kurulan 1000 modelin ise 1000 tanesi anlamlı çıkarken, 0 tanesi ise anlamsız çıkmıştır ve kurulan 1000 modelin ortalama Log-likelihood değeri -1278,030 olarak bulunmuştur.

Farklı hazard oranları ve farklı örneklem büyüklüklerini kapsayan 8 farklı deneme düzeni için yapılan Cox regresyon modeli, Tabakalı Cox regresyon modeli ve Gamma ile Ters-Gauss Zayıflık modellerine ait log-likelihood değerleri aşağıda Tablo 4.9.'da özetlenmiştir. Değerler incelendiğinde; her deneme düzeninde en küçük log-likelihood değerini veren model zayıflık modelleri olurken, bunu sırasıyla tabakalı Cox regresyon modeli ve Cox regresyon modeli izlemektedir. Zayıflık modelleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise Gamma zayıflık modeli ile Ters-Gauss zayıflık modelinin neredeyse aynı log-likelihood değerine sahip oldukları ama Gamma zayıflık modelinin çok küçük bir farkla daha düşük sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir.

Tablo 4.9.Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait Log-likelihood sonuçları

HR	N	Cox Regresyon Modeli LL	Tabakalı Cox Regresyon Modeli LL	Zayıflık Modelleri	
				Gamma Zayıflık Modeli LL	Ters-Gauss Zayıflık Modeli LL
0,50	210	-273,07	-231,163	-134,519	-134,71
	300	-422,873	-362,155	-193,907	-194,064
	500	-773,222	-674,284	-317,182	-317,435
0,67	574	-912,329	-798,084	-364,283	-364,549
	650	-1056,59	-927,423	-412,9	-413,191
	1500	-2806,296	-2499,066	-957,347	-957,744
0,85	1742	-3340,34	-2983,4	-1111,03	-1111,47
	2000	-3917,03	-3506,75	-1277,54	-1278,03

Ayrıca, farklı hazard oranları ve farklı örneklem büyüklüklerini kapsayan 8 farklı deneme düzeni için yapılan Cox regresyon modeli, Tabakalı Cox regresyon modeli ve Gamma ile Ters-Gauss Zayıflık modellerine ait log-likelihood değerlerine ait grafik Şekil 4.1.'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde; her deneme düzeninde en yüksek değeri Cox modelinin, ardından tabakalı Cox modelinin ve en düşük değeri ise zayıflık modellerinin verdiği görülmektedir.



Şekil 4.1. Cox, Tabakalı Cox ve Zayıflık modellerine ait log-likelihood grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Schemper [82] çalışmasında orantılı olmayan hazard varlığında kullanılabilir Cox modellerini incelemiştir. Bu doğrultuda klasik Cox modeli, tabakalı Cox modeli, zamana bağlı değişkenli Cox modeli ve ağırlıklandırılmış Cox modelini karşılaştırmıştır. Klasik Cox modelinde değişkenlerden biri için ortalama hazard oranı tahmininin düşük olduğunu ve bu yöntemle elde edilen p değerinin diğer yöntemlere kıyasla yüksek olduğunu kaydetmiştir. Tabakalı Cox modelinin bazı tahminleri engellediğini ve bu nedenle önerilmediğini bildirmiştir. Zamana bağlı değişkenli Cox modelinin ağırlıklandırılmış Cox modeline benzer bir p değeri verdiğini ancak bu yöntemle tahmin edilen hazard oranlarının yorumlanmasının zor olduğunu söylemiştir. Ağırlıklandırılmış Cox modelinin ise zamana bağlı etkilere bakmaksızın bütün değişkenler için temsili bir ortalama hazard oranı tahmini verdiğinden bahsedilmiştir. Ayrıca klasik Cox, tabakalı Cox ve zamana bağlı değişkenli Cox modellerinin açıkça görülen dezavantajları olduğunu açıklamıştır.

Keiding ve ark. [103] eksik açıklayıcı değişken olmasından kaynaklanan heterojenlik varlığında zayıflık modelleri ile hızlandırılmış başarısızlık zaman modellerinin (Accelerated failure time model) (AFT) rolünü araştırmışlardır. Tek değişkenli sağkalım sürelerinde eksik açıklayıcı değişkenden kaynaklanan heterojenlik durumunda, hızlandırılmış başarısızlık zaman modellerinin zayıflık modellerine alternatif olabileceğini ve tercih edilebilir olduğunu göstermeye çalışmışlardır. Zayıflık modellerini uygulamadan önce dağılım olarak Weibull dağılımını seçmişlerdir. Ardından zayıflık terimi olarak da gamma, ters-Gauss ve pozitif durağan zayıflık terimlerini alarak üç farklı zayıflık modeli denemişlerdir. Uygulanılan zayıflık modelleri incelendiğinde en başarılı olanın gamma zayıflık modeli olduğu, bunu çok yakın bir farkla ters-Gauss zayıflık modelinin takip ettiğini belirtmişlerdir. Zayıflık modelleri ile hızlandırılmış başarısızlık zaman modellerini karşılaştırdıkları zaman ise hızlandırılmış başarısızlık zaman modellerinin çok cazip bir alternatif olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Bunun sebebinin ise zayıflık modellerinde zayıflık dağılımı hakkında kesin bir ön bilgiye gerek duyulması olduğunu belirtmişlerdir.

Gutierrez [122] tek değişkenli zayıflık modelleri ile çok değişkenli zayıflık modellerinin uygulamalarını yapmak istemiştir. Bunun için tek değişkenli modellerden Weibull dağılımlı gamma zayıflık modeli ile log-normal dağılımlı gamma zayıflık modelini uygulamış, iki modelin de çok benzer sonuçlar ortaya koyduğunu belirtmiştir. Çok değişkenli modellerden ise Weibull dağılımlı gamma paylaşımlı zayıflık modeli, log-normal dağılımlı gamma paylaşımlı zayıflık modeli ve üstel dağılımlı gamma paylaşımlı zayıflık modelini kullanmıştır. Bu modellerden en başarılı olanın ise üstel dağılımlı gamma paylaşımlı zayıflık modeli olduğunu kaydetmiştir.

Economou ve ark. [123] Weibull dağılıma sahip bir sağkalım verisi simule etmişlerdir. Simulasyonda Weibull dağılımının şekil ve ölçek parametrelerini değiştirerek parametrelerin veriyi nasıl etkilediğini, bunlar arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmaya çalışmışlardır. Ürettikleri veriye Weibull dağılımlı Gamma zayıflık terimini içeren ve yine Weibull dağılımlı ters-Gauss zayıflık terimini içeren modelleri uygulamışlardır. Aynı zamanda modellerin grafiksel özellikleri üzerinde durmuşlardır.

Yaşam modellerini inceleyen bir çalışmada, klasik Cox regresyon analizi, tabakalı Cox regresyon analizi, zamana bağlı açıklayıcı değişkenli Cox regresyon analizi, parametrik yöntemler ve zayıflık modelleri karşılaştırılmıştır. Hazard varsayımı kontrolü yapılarak orantılı olmayan hazard varlığında bu yöntemlerin nasıl sonuçlar vereceği gözlenmiştir. Meme kanseri verisine uygulanan bu yöntemler incelendiğinde parametrik yöntemlerin klasik Cox, tabakalı Cox ve zamana bağlı açıklayıcı değişkenli Cox regresyon yöntemlerine göre daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Parametrik yöntemler içinde de log-normal regresyon modelinin en düşük AIC değerine sahip olmasıyla diğer modellerin önüne geçtiği söylenmiştir. Ancak parametrik yöntemlerin kullanılabilmesi için sağkalım süresinin dağılımına ilişkin kesin bir bilginin olması gerektiği bildirilmiştir. Bununla beraber uygun parametrik dağılıma karar verildikten sonra uygulanan zayıflık modelleri neticesinde ise zayıflık terimi önemli bulunmuş ve log-normal zayıflık modelinin, log-normal regresyon modeline göre daha başarılı olduğu söylenmiştir [28].

Munda ve ark. [124] yaptıkları çalışmada zayıflık modellerini uygulayabilen yazılımları incelemişler ve böbrek verisi üzerinde uygulamalar yapmışlardır. Çalışmalarında gamma zayıflık modelinin en popüler zayıflık modeli olduğundan ve ters-Gauss, pozitif durağan ve log-normal zayıflık modellerinin de yine önem teşkil ettiğinden bahsetmişlerdir. Zayıflık modellerini içeren analizlerin STATA'da yapılabildiğinden ama yeni eklenen kod ile artık R paket programında da yapılabildiğinden söz etmişlerdir. Bununla birlikte STATA altı farklı sağkalım dağılımı için iki farklı zayıflık dağılımını (Gamma ve ters-Gauss) desteklerken, R ise beş farklı sağkalım dağılımı için üç farklı zayıflık dağılımını (Gamma, ters-Gauss ve pozitif durağan) desteklemektedir. Çalışmalarında böbrek veri setine R paket programında beş farklı sağkalım dağılımı için üç farklı zayıflık dağılımını uygulayarak sonuçlarını paylaşmışlardır. AIC bilgi kriterine göre en başarılı modelin Weibull dağılımı ile kurulan gamma zayıflık modeli olduğu görülmüştür. Çok değişkenli verilerde ters-Gauss zayıflık modelinin sayısal zorluklarla karşılaşabileceğini, pozitif durağan zayıflık modelinin yine benzer sorunlarla karşılaşabileceğini ancak geçici çözümlerle düzeltilebileceğini, gamma zayıflık modelinin ise Laplace dönüşümünün basitliği nedeniyle oldukça dirençli bir model olduğunu belirtmişlerdir.

Mehrotra ve ark [125] yapmış oldukları çalışmalarında tabakalı Cox regresyon modeline alternatif bir yöntem sunmuşlardır. Simulasyon sonucu elde ettikleri veri üzerine tabakalı Cox

regresyon modeli ile önermiş oldukları alternatif yöntem olan iki adımlı analizleri uygulamışlardır. Analizler sonucunda önerdikleri yeni yöntemin tabakalı Cox regresyon yöntemine kabul edilebilir bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir.

Başar [126] yapmış olduğu çalışmada gamma zayıflık modellerini incelemiştir. Suça karışan çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, çocukların suça karışmasına etki eden faktörler ile kurulan modeller incelenmiştir. Kurulan modeller neticesinde parametrik Weibull modeline gamma zayıflık teriminin eklenmesinin katkı sağladığı görülmüştür.

Camilleri ve ark. [127] sağkalım verilerindeki gözlenemeyen heterojenlik sorununu ele alarak zayıflık modellerini incelemiştir. Aort kapak replasmanı geçiren çoğunluğu 60 yaşın üzerindeki 365 hastaya ait veriler üzerinde çalışmışlardır. Ameliyat sonrası hastaların hayatta kalma sürelerini kaydetmişlerdir. Hastalara ait bu sağkalım verilerinde gözlenemeyen bir heterojenlik olup olmadığını, varsa da hangi yöntemle yapılan analizlerin daha başarılı sonuçlar vereceğini araştırmak istemişlerdir. Bunun için veriye zayıflık terimi içermeyen bir model ve zayıflık terimi içeren bir model ile testler yapılmıştır. Zayıflık modellerinde ise hem paylaşılmış hem de paylaşılmamış zayıflık modelleri kullanılmıştır. Zayıflık terimi için ise en yaygın kullanılanlardan gamma ve ters-Gauss zayıflık terimleri seçilmiştir. STATA paket programında yapılan analizler sonucunda log-likelihood ve BIC değerleri incelenmiştir. En düşük log-likelihood ve BIC değerine sahip olması nedeniyle en başarılı modelin paylaşılmamış zayıflık modellerinden ters-Gauss zayıflık modeli olduğu, en yüksek loglikelihood ve BIC değerine sahip olması nedeniyle de en başarısız modelin zayıflık terimi içermeyen model olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Ratnaningsih ve ark. [128] oransal olmayan hazard varlığında kullanılması için yeni bir yöntem olarak zayıflık modelli tabakalı genişletilmiş Cox modelini (Stratified-Extended Cox with Frailty Model) (SEF Model) sunmuşlardır. Bu yöntem tabakalı genişletilmiş Cox modelinin (Stratified-Extended Cox Model) (SE Cox) genişletilmesiyle elde edilmiş bir modeldir. İki yöntem de oransal olmayan hazard varlığında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Zamana bağlı kovaryantların olduğu durumdan kaynaklanan oransal olmayan hazard varlığında tabakalı genişletilmiş Cox modelinin kullanılmasının uygun olacağını ifade etmişlerdir. Ancak zamana bağlı kovaryantların yanında bir de gözlenemeyen kovaryantlar olmasından yani zayıflık olmasından kaynaklanan oransal olmayan hazard varlığında ise zayıflık modelli tabakalı genişletilmiş Cox modelinin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu doğrultuda hem simule edilmiş bir veri seti üzerine hem de hazır bir veri seti üzerine bu iki yeni yöntemi uygulamış ve sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Zayıflık modelli tabakalı genişletilmiş Cox modelinin (SEF Model) tabakalı genişletilmiş Cox modeline (SE Cox) göre daha başarılı olduğunu bildirmişler ve zayıflık modellerine ya da tabakalı Cox modeline alternatif bir yöntem olduğunu söylemişlerdir.

Sağkalım analizlerinde oldukça yaygın olarak kullanılan Cox regresyon analizi oransal hazard varsayımını gerektirmektedir. Pratikte ise bu varsayım çoğu zaman sağlanamamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumlarda kullanılması önerilen yöntemlerden tabakalı Cox regresyon modeli ile zayıflık modellerini incelemek ve bu modeller ile klasik Cox regresyon modeli sonuçlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu karşılaştırmalar yapılırken de farklı hazard oranları ve örneklem genişliklerinde sonuçların nasıl etkileneceğini araştırmak için 8 farklı deneme düzeni oluşturulmuştur.

Çalışmamızda, bütün deneme düzenlerinde, kullanılan modeller içinde en yüksek log-likelihood değerine sahip olan modelin Cox regresyon modeli olduğu görülmüştür. Bu nedenle en başarısız sonuçlar veren modelin Cox regresyon modeli olduğu söylenebilir. Ancak Cox regresyon modelinin oransal hazard varsayımı gerektirmesi ve çalışmamızın oransal hazard varsayımının sağlanmadığı durumları incelemesi sebebiyle Cox regresyon modelinin diğer modellere göre daha başarısız sonuçlar ortaya koyması beklenen bir durum olmaktadır. Oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumda kullanılması önerilen modellerden biri olan tabakalı Cox regresyon modeli ise Cox regresyon modeline göre daha başarılı sonuçlar vermesine rağmen önerilen diğer yöntem olan zayıflık modellerine göre daha başarısız sonuçlar ortaya koymuştur. Bu durumda kullanılan modeller içinde, log-likelihood değerinde ciddi bir azalma göstererek en düşük değere sahip olan zayıflık modellerinin en başarılı model olduğu söylenebilmektedir. Ayrıca zayıflık modelleri içinde en sık kullanılan iki model çalışmamızda kullanılmıştır. Bunlar; Gamma zayıflık terimini içeren Weibull dağılımlı zayıflık modeli ve Ters-Gauss zayıflık terimini içeren Weibull dağılımlı zayıflık modelidir. İki zayıflık modeline ait sonuçlar incelendiğinde ise iki modelin neredeyse aynı log-likelihood değerlerine sahip olduğu ancak çok çok küçük bir farkla Gamma zayıflık terimini içeren Weibull dağılımlı zayıflık modelinin daha başarılı olduğu söylenebilmektedir. Sonuçlar genellendiğinde en başarılı modelin sırasıyla Gamma zayıflık modeli, Ters-Gauss zayıflık modeli, tabakalı Cox regresyon modeli, Cox regresyon modeli olduğunu ve her bir deneme düzeninde sonuçların benzer çıktığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda, sağkalım verilerinde karşımıza çıkan sansür değişkeni bütün deneme düzenlerinde sabit ve %30 olarak alınmıştır. Farklı sansür oranları için sonuçların nasıl değişeceği de yeni bir çalışma konusu olarak ileriki zamanlarda araştırılacaktır.

Sağkalım verilerimiz tek değişkenli olarak planlanmış ve bu doğrultuda verilerimiz üretilmiştir. Bu nedenle de zayıflık modelleri seçilirken tek değişkenli modeller içinden yaygın olarak kullanılan modeller veriler üzerinde uygulanmıştır. Yine başka bir çalışmanın konusu olarak çok değişkenli bir sağkalım verisi üzerinde çok değişkenli zayıflık modellerinin nasıl sonuçlar vereceği araştırılacaktır.

Sağkalım verilerinde oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumda kullanılması önerilen yöntemler mevcuttur. Çalışmamızda bu yöntemler içinden iki tanesi üzerinde durulmuştur. Diğer yöntemleri uygulamalı olarak karşılaştırmamak çalışmamız için bir kısıt oluşturmaktadır. Ancak bir başka çalışma konusu olarak diğer yöntemlerin uygulamasına yer verilip, avantajları ve dezavantajları ortaya koyulabilir.

Zayıflık modelleri gittikçe artan bir öneme sahip olmaktadır. Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız göstermiştir ki sağkalım verileri üzerine zayıflık modellerini uygulamak pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir. Çünkü zayıflık modelleri sadece oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumlarda kullanılmak üzere ortaya çıkmamıştır. Aynı zamanda popülasyondaki heterojenliği de araştırdığı için oldukça etkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle sağkalım verisi oransal hazard varsayımını sağlasa da sağlamasa da her durumda zayıflık modellerini kullanmanın daha yararlı olacağı ve daha doğru sonuçlar ortaya koyacağı düşünülmektedir. Sonuç olarak; oransal olmayan hazard varlığında klasik Cox regresyon analizi kullanmak yerine, varsayım gerektirmeyen modellerin kullanılmasının daha uygun olduğu görülmüştür. Bu yöntemler içinde ise diğer avantajları da göz önünde bulundurulduğunda zayıflık modellerinin tercih edilmesi önerilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Çelik, M. Y. (2011). Nasıl? Biyoistatistik Bilimsel Araştırma SPSS. Ankara: Nadir Kitap.
- [2] Qi, J. (2009). Comparison of Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Models. Yüksek lisans tezi, University of Saskatchewan, Saskatoon.
- [3] Vaupel, J. W., Manton, K. G. ve Stallard, E. (1979). The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*, 16 (3), 439–454.
- [4] Şimşek, G. (2013). Bireysel emeklilik süresini etkileyen faktörlerin yaşam çözümlemesi ile incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [5] Khatib, G. (2021). Parametrik ve parametrik olmayan sağkalım analiz yöntemlerinin kanserli hastalara ait gerçek veri seti üzerinde değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.
- [6] Özdemir, A. A. (1994). Hayatta kalabilme analizi yöntemleri. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- [7] Pasin, Ö. (2019). Meme kanserli hastalarda ölüm riskinin birleşik zayıflık modelleri ile incelenmesi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- [8] Allison, P. D. (1995). *Survival analysis using SAS: a practical guide*. North Carolina: SAS Institute Inc.
- [9] Dişçi, R. (2015). *Temel ve klinik biyoistatistik*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- [10] Yayla, M. E. (2013). Yaşam analizleri ve cox regresyon modeli. 11 Mayıs 2022 tarihinde https://www.academia.edu/7606487/Survival_Analysis_and_Cox_regression_model adresinden erişildi.
- [11] Bal, C. (1997). Tedavi sonrası izlem verilerinin cox regresyon aracılığı ile incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- [12] Başar, E. (1993). Yaşam tabloları analizinde kullanılan bazı istatistiksel tekniklerin böbrek nakli verilerine uygulanması. Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [13] Collett, D. (2003). *Modelling survival data in medical research*. New York: Chapman and Hall/CRC.
- [14] Lee, E. ve Wang, J. (2003). *Statistical methods for survival data analysis*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- [15] Kurt, İ. (2008). Bayesgil yaşam analizi ve cox regresyon yaşam analizi'nin türetilmiş ve gerçek veri setlerinde uygulanması. Doktora tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- [16] Leung, K., Elashoff, R. M. ve Afifi, A. A. (1997). Censoring issues in survival analysis. *Annual Review of Public Health*, 18, 83-104.
- [17] Gijbels, I. (2010). Censored data. *Wires Computational Statistics*, 2, 178-188.

- [18] Wienke, A. (2007). Frailty models in survival analysis. Doktora tezi, Martin-Luther Üniversitesi, Halle.
- [19] Rodriguez, G. (2001). Parametric survival models. 11 Mayıs 2022 tarihinde <https://data.princeton.edu/pop509/ParametricSurvival.pdf> adresinden erişildi.
- [20] Tekin, A. Ö. (2001). Survival models and an application. Yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- [21] Tian, L. ve Olshen, R. (2017). Survival Distributions, Hazard Functions, Cumulative Hazards. 11 Mayıs 2022 tarihinde <https://web.stanford.edu/~lutian/coursepdf/unit1.pdf> adresinden erişildi.
- [22] Weibull, W. (1939). A Statistical Theory of the Strength of Materials. Ingenioersvetenskapsakad, 151, 1-45.
- [23] Boran, S., Gökler, S. H., Ulus, İ. ve Tunç, F. C. (2015). İki parametrelili weibull dağılımını esas alan maliyet modeli ile makine parça değişim sürelerinin tahmin edilmesi. Beykent Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 8(2), 61-84.
- [24] Zeytinoglu, F. Ç. (2009). Weibull dağılımının ölçek ve biçim parametreleri için istatistiksel tahmin yöntemlerinin karşılaştırılması. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 8(15), 73-87.
- [25] Weibull, W. (1951). A statistical distribution function of wide applicability. Journal of Applied Mechanics, 18, 293-297.
- [26] Klein, J. P. ve Moeschberger, M. L. (1997). Multivariate survival analysis: Survival analysis techniques for censored and truncated data. New York: Springer.
- [27] Yeğen, D. (2015). Yaşam çözümlemesinde zayıflık modelleri. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [28] Ata, N. (2010). Orantısız tehlikeler için yaşam modelleri. Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [29] Hanagal, D. D. (2011). Modelling survival data using frailty models. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC.
- [30] Wienke, A. (2011). Frailty models in survival analysis. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC.
- [31] Ahmed, M. T. (2018). An extended Gompertz-Makeham distribution with application to lifetime data. Communications in statistics-simulation and computation, 47 (8), 2454-2475.
- [32] Gaddum, J. H. (1945). Lognormal distributions. Nature, 156, 463-466.
- [33] Kurniasari, D., Widyarini, R., Warsono ve Antonio, Y. (2019). Characteristics of hazard rate functions of log-normal distributions. Journal of Physics, 1338, 1-6.
- [34] İnceoğlu, F. (2013). Sağlık analiz yöntemleri ve karaciğer nakli verileri ile bir uygulama. Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.

- [35] Mazlum, C. (2019). Sağlık analizi ve akciğer kanseri verileri üzerine bir araştırma. Yüksek lisans tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla.
- [36] Bardakçı S. ve Kartal, M. (2018). Sağlık Analizi. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- [37] Kaplan, E. L. ve Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- [38] Cox, D. R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, 34, 187-220.
- [39] Kleinbaum , D. G., Klein, M. (2005). *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer.
- [40] Özdamar, K. (2015). *Spss ile biyoistatistik*. Ankara: Nisan Kitabevi.
- [41] Saygi, H. (2007). *Su ürünleri araştırmalarında yaşam modelleri ve kullanılan istatistiksel yöntemler*. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- [42] Khawar, I. (2019). Overall and relative survival for cancer patients. Yüksek lisans tezi, Stavanger Üniversitesi, Stavanger.
- [43] Miller, R. G. (1983). What price Kaplan-Meier? *Biometrics*, 39, 1077-1081.
- [44] Harrell, F. (2001). *Regression Modelling Strategies*. New York: Springer.
- [45] Koletsi , D. ve Pandis , N. (2017). Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 152, 569-571.
- [46] Berkson , J. ve Gage, R. P. (1950). Calculation of survival rates for cancer. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 25 (11), 270-286.
- [47] Cutler, S. J. ve Ederer, F. (1958). Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis*, 8 (6), 699-712.
- [48] Gehan, E. A. (1969). Estimating survival functions from the life table. *J Chronic Dis*, 21 (9), 629-644.
- [49] Selvin, S. (2008). *Survival analysis for epidemiology and medical research: a practical guide*. New York: Cambridge University Press.
- [50] Govindarajulu, U. S. ve Qadri, M. (2019). Survival and mediation analysis with correlated frailty. *Current Research in Biostatistics*, 9, 21-30.
- [51] Turkson, A. J. (2021). A closer look at the Kaplan-Meier and life table models in survival analysis. *Open Access Library Journal*, 8, 8104.
- [52] Celentano, D. D. ve Szklo, M. (2019). *Gordis Epidemiology*. Amsterdam: Elsevier - Health Sciences Division.
- [53] Şenocak, M. (1992). *Özel biyoistatistik epidemiyolojide sayısal çözümler*. İstanbul: Çağlayan Kitabevi.
- [54] Aalen, O. (1978). Nonparametric inference for a family of counting processes. *The Annals of Statistics* , 6 (4), 701-726.

- [55] Nelson, W. (1972). Theory and applications of hazard plotting for censored failure data. *Technometrics*, 14 (4), 945-966.
- [56] Saranya ve Karthikeyan. (2015). A Comparison study of Kaplan Meier and Nelson- Aalen Methods in Survival Analysis. *International journal for research in emerging science and technology*, 2 (11), 34-38.
- [57] Proença, I. ve Werwatz, A. (1994). Comparing parametric and semiparametric binary response models. *Statistics and Computing* (ss. 251-273). Berlin: Springer Link.
- [58] Proença, I. ve Silva , S. (2001). Parametric and semiparametric specification tests for binary choice models: a comparative simulation study. *Econometrics University Library of Munich* , 8.
- [59] Speckman, P. (1988). Kernel smoothing in partial linear models. *Journal of Royal Statistical Society*, 50 (3), 413-436.
- [60] Kılık, Ş. (2019). Devlet destekli bireysel emeklilik sisteminin giriş -çıkış sürecinin cox regresyon analizi ile incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- [61] Ata , N., Karasoy, D. ve Sözer, M. T. (2008). Orantısız hazardlar için parametrik ve yarı parametrik yaşam modelleri . *İstatistikçiler Dergisi*, 1, 125-134.
- [62] Walters, S. J. (2012). Analyzing time to event outcomes with a Cox regression model. *WIREs Computational Statistics*, 4 (3), 310-315.
- [63] Terzi, Y., Bek, Y. ve Cengiz, M. A. (2004). Sağdan sansürlü veriler için parametrik regresyon modeli ve kemik iliği naklinde kullanımı. *DİE Araştırma Dergisi*, 3 (1), 6.
- [64] Lee, S., Park, S. H. ve Park, J. (2002). The proportional hazards regression with a censored covariate. *Statistics & Probability Letters*, 61(3), 309-319.
- [65] Sümbüloğlu, K., & Sümbüloğlu, V. (2000). *Biyoistatistik*. Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
- [66] Terzi, Y. (2003). *Sansürlü veriler için sağkalım analizi ve gerçek verilere uygulaması*. Doktora tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
- [67] Xue , X., Xie, X., Gunter, M., Rohan, T. E., Smoller, S., Ho, G., et al. (2013). Testing the proportional hazards assumption in case-cohort analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 13 (88), 1-10.
- [68] Therneau, T. M. ve Grambsch, P. M. (2000). *Modelling survival data: extending the cox model*. New York: Springer.
- [69] Çilengiroğlu, Ö. V. (2019). Orantılı hazard varsayımının maden kazalarında istatistiksel olarak incelenmesi. *Karaelmas İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 3 (1), 33-52.
- [70] Ata, N., Karasoy, D., ve Sözer, M. T. (2007). Orantılı tehlike varsayımının incelenmesinde kullanılan yöntemler ve bir uygulama . *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Müh.Mim.Fak.Dergisi*, 20 (1), 57-80.

- [71] Arjas, E. (1988). A graphical method for assessing goodness of fit in Cox's proportional hazards model. *Journal of the American Statistical Association*, 83, 204-212.
- [72] Persson, I. (2002). Essays on the assumption of proportional hazards in cox regression. Doktora tezi, Uppsala University, Uppsala.
- [73] Abdelaal, M. A. ve Zakria, S. H. (2015). Modeling survival data using cox regression model. *American Journal of Theoretical and Applied Statistics*, 4 (6), 504-512.
- [74] Schoenfeld, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 69, 239-241.
- [75] Terzi , Y., Cengiz , M. A. ve Bek, Y. (2005). Cox regresyon modelinde oransal hazard varsayımının artıklarla incelenmesi ve akciğer kanseri hastaları üzerinde uygulanması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 770-775.
- [76] Karasoy, D., & Ata Tutkun, N. (2016). Yaşam Çözümlemesi. Ankara: Nobel Yayınevi.
- [77] Li, H. ve Luan, Y. (2003). Kernel Cox regression models for linking gene expression profiles to censored survival data. *Pac Symp Biocomput*, 8, 65-76.
- [78] Zhang , H. ve Goldstein, L. (2003). Information and asymptotic efficiency of the case-cohort sampling design in cox's regression model. *Journal of Multivariate Analysis*, 82 (2), 292-317.
- [79] İşçimen, Ö. (2019). Cox regresyon modelinde kayıp veri problemi için çözüm önerileri. Yüksek lisans tezi, Sinop Üniversitesi, Sinop.
- [80] Yay, M., Çoker , E. ve Uysal, Ö. (2007). Yaşam analizinde cox regresyon modeli ve artıkların incelenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 38, 139-145.
- [81] Dunkler, D., Ploner, M., Schemper, M. ve Heinze, G. (2018). Weighted cox regression using the r package coxphw. *Journal of Statistical Software*, 84 (2), 1-26.
- [82] Schemper, M. (1992). Cox analysis of survival data with non-proportional hazard functions. *The Statistician*, 41, 455-465.
- [83] Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 1623-1670.
- [84] Peto, R. ve Peto, J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *Journal of the Royal Statistical Society*, 135, 185-206.
- [85] Breslow, N. E. (1970). A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K-samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*, 57, 579-594.
- [86] Prentice, R. L. (1978). Linear rank tests with right censored data. *Biometrika*, 65, 167-179.
- [87] Gehan, E. A. (1965). A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, 52, 203-223.

- [88] Sasieni, P. (1993). Maximum weighted partial likelihood estimators for the cox model. *Journal of the American Statistical Association*, 88 (421), 144-152.
- [89] Schemper, M., Wakounig, S. ve Heinze , G. (2009). The estimation of average hazard ratios by weighted cox regression. *Statistics in Medicine*, 28 (19), 2473-2489.
- [90] Ata, N. ve Sözer, M. T. (2007). Cox regression models with nonproportional hazards applied to lung cancer survival data. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, 36 (2), 157-167.
- [91] Husain, H., Thamrin, S. A., Tahir, S., Mukhlisin, A. ve Apriani, M. (2018). The application of extended cox proportional hazard method for estimating survival time of breast cancer. *Journal of Physics, Conf. Ser.* 979, 012087.
- [92] Hougaard, P. (1991). Modelling heterogeneity in survival data. *Journal of Applied Probability*, 28, 695-701.
- [93] Aalen, O., Valberg, M., Grotmol, T. ve Tretli , S. (2015). Understanding variation in disease risk: the elusive concept of frailty. *International Journal of Epidemiology*, 44, 1408-1421.
- [94] Kul, F. (2011). The effect of unobserved risk factors on mortality. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [95] Abdulkarimova, U. (2013). Frailty models for modelling heterogeneity. Yüksek lisans tezi, McMaster Üniversitesi, Ontario.
- [96] Aşkın, Ö. E. (2016). Sağkalım analizinde kırılabilirlik modellerinin tahmini için parçacık sürü optimizasyonuna dayalı alternatif bir yaklaşım. Doktora tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [97] Hougaard, P. (1986). Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions. *Biometrika*, 73, 387-396.
- [98] Duchateau, L. ve Janssen, P. (2008). *The frailty model*. New York: Springer.
- [99] Susan, G. W. (2011). Frailty models with applications in medical research : observed and simulated data. Yüksek lisans tezi, University of Nairobi, Nairobi.
- [100] Hougaard, P. (1984). Life table methods for heterogeneous populations. *Biometrika*, 71, 75-83.
- [101] Manton, K., Stallard, E. ve Vaupel, J. (1986). Alternative models for heterogeneity of mortality risks among the aged. *Journal of the American Statistical Association*, 81, 635-644.
- [102] Klein, J. P., Moeschberger, M., Li, Y. H. ve Wang, S. T. (1992). Estimating random effects in the framingham heart study. *Survival Analysis: State of the Art*, 211, 99-120.
- [103] Keiding, N., Andersen, P. ve Klein, J. (1997). The role of frailty models and accelerated failure time models in describing heterogeneity due to omitted covariates. *Statistics in Medicine*, 16, 215-224.

- [104] Price, D. L. ve Manatunga, A. K. (2001). Modelling survival data with a cured fraction using frailty models. *Statistics in Medicine*, 20, 1515-1527.
- [105] Hougaard, P. (1986). A class of multivariate failure time distributions. *Biometrika*, 73, 671-678.
- [106] Wang, S. T., Klein, J. P. ve Moeschberger, M. L. (1995). Semi-parametric estimation of covariate effects using the positive stable frailty model. *Applied Stochastic Models and Data Analysis*, 11, 121-133.
- [107] Manatunga, A. K. ve Oakes, D. (1999). Parametric analysis of matched pair survival data. *Lifetime Data Analysis*, 5, 371-387.
- [108] Fine, J. P., Glidden, D. V. ve Lee, K. E. (2003). A simple estimator for a shared frailty regression model. *Journal of the Royal Statistical Society*, 65, 317-329.
- [109] Martinussen, T. ve Pipper, C. B. (2005). Estimation in the positive stable shared frailty Cox proportional hazards model. *Lifetime Data Analysis*, 11, 99-115.
- [110] Aalen, O. O. (1988). Heterogeneity in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 7, 1121-1137.
- [111] Aalen, O. O. (1992). Modelling heterogeneity in survival analysis by the compound poisson distribution. *Annals of Applied Probability*, 4, 951-972.
- [112] Elbers, C. ve Ridder, G. (1982). True and spurious duration dependence: The identifiability of the proportional hazard model. *Review of Economic Studies*, 49, 403-409.
- [113] Tweedie, M. (1984). An index which distinguishes between some important exponential families. Ghosh, J. K., Roy, J. (Ed.) *Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee International Conference on Statistics: Applications and New Direction bildiriler kitabı içinde* (ss.579-604) West Bengal: Indian Statistical Institute.
- [114] Flinn, C. ve Heckman, J. (1982). New methods for analyzing structural models of labor force dynamics. *Journal of Econometrics*, 18, 115-168.
- [115] Wienke, A., Lichtenstein, P. ve Yashin, A. (2003). A bivariate frailty model with a cure fraction for modelling familial correlations in diseases. *Biometrics*, 59, 1178-1183.
- [116] Clayton, D. (1978). A model for association in bivariate life-table and its application in epidemiological studies of chronic disease incidence. *Biometrika*, 65, 141-151.
- [117] Hougaard, P. (2000). *Analysis of multivariate survival data*. New York: Springer.
- [118] Massonnet, G. (2008). *Contributions to frailty and copula modelling with applications to clinical trials and dairy cows data*. Doktora tezi, Hasselt University, Hasselt.
- [119] Dos Santos, D. M., Davies, R. B. ve Francis, B. (1995). Nonparametric hazard versus nonparametric frailty distribution in modelling recurrence of breast cancer. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 47, 111-127.

- [120] Hanagal, D. ve Bhambure, S. M. (2017). Modeling Australian twin data using shared positive stable frailty models based on reversed hazard rate. *Communications in Statistics*, 46 (8), 3754-3771.
- [121] Crowther, M. J. ve Lambert, P. C. (2012). Simulating complex survival data. *The Stata Journal*, 12 (4), 674-687.
- [122] Gutierrez, R. G. (2002). Parametric frailty and shared frailty survival models. *The Stata Journal*, 2 (1), 22-44.
- [123] Economou, P. ve Caroni, C. (2005). Graphical tests for the assumption of gamma and inverse gaussian frailty distributions. *Lifetime Data Analysis*, 11, 565-582.
- [124] Munda, M., Rotolo, F. ve Legrand, C. (2012). parfm: parametric frailty models in R. *Journal of Statistical Software*, 51 (11), 1-20.
- [125] Mehrotra, D. V., Su, S. ve Li, X. (2012). An efficient alternative to the stratified Cox model analysis. *Statist. Med*, 31, 1849-1856.
- [126] Başar, E. (2017). Yaşam sürdürme analizinde gamma kırılğanlık modelleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21 (1), 24-30.
- [127] Camilleri, L., Caruana, R. ve Manche , A. (2017). Modeling survival times using frailty models. *European Simulation and Modelling Conference*, 428-432.
- [128] Ratnaningsih, D. J., Saefuddin, A., Kurnia, A. ve Mangku, I. W. (2021). Stratified-extended cox with frailty model for non-proportional hazard: a statistical approach to student retention data from universitas terbuka in Indonesia. *Thailand Statistician*, 19 (1), 208-227.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı

Doğum Tarihi

E-mail

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	İstatistik	Hacettepe Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Mersin Üniversitesi	2016
Doktora	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Mersin Üniversitesi	2022

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayınız)

Görevi	Kurum	Yıl
Öğretim Görevlisi	Mersin Üniversitesi	2018-

YAYINLAR (Makaleler/Bildiriler/Ödüller)

Makaleler

1. Ovla D. H., Türkegün M., Özdemir A. A., Özcömert V. B., Taşdelen B. (2017). Parametrik olmayan yöntemlerin yanlış kullanımı ve doğurabileceği sonuçlar: simülasyon çalışması. Çukurova Med. J., 42 (2), 241-248.
2. Gürsoy D., Gürses I., Gilan V. B., Taşdelen B., Arıcan A., Tok C. E. (2022). Immunohistochemical Expression of Estrogen, Progesteron Receptors, C-Erb B-2, P53 and BRCA1 in Ovarian Carcinoma and Their Prognostic Value. KSU Medical Journal, 17 (1), 121-129.
3. Gilan İ. Y., Gilan V. B., Öztürk A. H. (2020) Evaluation of the supinator muscle and deep branch of the radial nerve: impact on nerve compression. Surgical and Radiologic Anatomy, 42, 927-933.
4. Tezer M. S., Gilan İ. Y., Elvan Ö., Özcömert V. B., Aktekin M. (2017). Topographic methods to expose the exiting points of supratrochlear, supraorbital, and zygomaticotemporal nerves. Turk J. Med. Sci., 47, 1861-1865.
5. Gilan İ. Y., Uzun C., Gilan V. B., Örs A., Erdal N. (2022). Musculus flexor digitorum profundus aksesuar başı tendonunun alternatif greft olarak kullanılabilirliğinin araştırılması. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg., 15 (2), 263-272.

Bildiriler

1. Gilan V. B., Erdoğan S., Bozkurt S. Zaman Serileri Analiz Yöntemlerinin Sağlık Alanında Kullanılması. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, 25-28 Ekim 2017 Belek / Antalya. Poster Bildiri
2. Gilan V. B., Özdemir A. A. Tedavi Etkililiği Çalışmalarına Yeni Bir Yaklaşım: Yeniden Sınıflandırma İndeksi. I. Uluslararası Akdeniz Sempozyumu, 1-3 Kasım 2018 Mersin, Sözlü Bildiri
3. Gilan İ. Y., Gilan V. B., Kurtoğlu Z. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Kadavra ve Kadavra Bağışına Yaklaşımları. I. Uluslararası Akdeniz Sempozyumu, 1-3 Kasım 2018 Mersin, Sözlü Bildiri
4. Gilan V. B., Özdemir A. A., Erdoğan S. Erdemli Devlet Hastanesi Ameliyat Tiplerine Göre Sayı ve Oranlarının 2018 Yılı Tahminleri. Uluslararası Erdemli Sempozyumu, 19-21 Nisan 2018 Erdemli / Mersin, Poster Bildiri
5. Özdemir A. A., Gilan V. B. Temel G. Erdemli Devlet Hastanesi Yatak Doluluk Oranları ve Muayene Edilen Kişi Sayısının 2018 Yılı Tahminleri. Uluslararası Erdemli Sempozyumu, 19-21 Nisan 2018 Erdemli / Mersin, Sözlü Bildiri
6. Gilan İ. Y., Bobuş A., Gilan V. B., Tezer M. S. The middle branches of the facial nerve in terms of facial surgery: an anatomical study. 1st International Mediterranean Anatomy Congress, 06-09 Eylül 2018, Sözlü Bildiri
7. Gilan İ. Y., Bobuş A., Gilan V. B., Tezer M. S., The temporofrontal branch of the facial nerve in terms of forehead and eye region aesthetic surgery - an anatomical study. 1st International Mediterranean Anatomy Congress, 06-09 Eylül 2018, Sözlü Bildiri
8. Tezer M. S., Gilan İ. Y., Aktekin M., Özcömert V. B. The Localisation Of The Supratrochlear Supraorbital And Zygomaticotemporal Nerves An Alternative Measurement To Use In Migraine Treatment. International Symposium on Morphological Sciences, 02-06 Eylül 2015, Sözlü Bildiri
9. Uzun K., Bardak S., Turgutalp K., Özcömert V. B., Kıyıkım A. A., Demir S. Planlanmamış hemodiyalize yol açan nedenler ve olguların seyri. 18. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, 11-15 Mayıs 2016, Sözlü Bildiri
10. Kanık E. A., Özcömert V. B., Temel G. Comparison of NRI and Logistic Regression Analysis Results Through a Simulation In The Determination of The Efficacy of A New Biomarker. Medicres 4th World Congress on Good Medical Research, 17-20 Ekim 2014 New York / USA

Ödüller

1. Özdemir A. A., Gilan V. B. Temel G. Erdemli Devlet Hastanesi Yatak Doluluk Oranları ve Muayene Edilen Kişi Sayısının 2018 Yılı Tahminleri. Uluslararası Erdemli Sempozyumu, 19-21 Nisan 2018 Erdemli / Mersin, Sözlü Bildiri (En iyi sözlü sunum ödülü)