



HATİCE ORTAÇ	DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	YÜKSEK LİSANS TEZİ	DIYARBAKIR-2019
---------------------	---	---------------------------	------------------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM ANALİZİ

Hatice ORTAÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Ömer SATICI

Diyarbakır - 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM ANALİZİ

Hatice ORTAÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Ömer SATICI

Diyarbakır - 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Hatice ORTAÇ'ın hazırladığı "Meme Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak Kabul edilmiştir.

Tarih: 15/ 01/ 2020

Danışman Prof. Dr. Ömer SATICI

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ömer SATICI
Üye Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
Üye Prof. Dr. Zeki AKKUŞ

İmza

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../20..
arih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

15/01/2020

Hatice ORTAÇ



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde, Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım ve katkılarıyla bana her zaman yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Ömer SATICI'ya ve çalışmada kullanacağımız verileri paylaőmada yardımcı olan Dicle Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Anabilim Dalı ğretim yesi Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, iki yıl boyunca değerli bilgilerini benimle paylaőan, kendisine ne zaman bir konu hakkında danıősam kıymetli zamanımı ayırıp sabırla ve büyük ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden geleni yapan değerli hocam Prof. Dr. Zeki AKKUŞ'a ve bana her konuda yardımcı olan hocam Dr. Öğretim yesi İsmail YILDIZ'a ve çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen Anabilim dalındaki çalıőanlarına ve aileme teőekkürlerimi sunarım.

Hatice ORTAÇ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
1.ÖZET.....	1
1.1 ABSTRACT.....	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
3.GENEL BİLGİLER.....	4
3.1. Sağkalım Analiz Metotları.....	11
3.1.1. Sağkalım Analizinde Veri Yapısı ve Türleri.....	12
3.1.1.1. Sansürlü Veri Çeşitleri.....	15
3.1.1.1.1. Sağdan Sansürlü Veri Tipleri.....	15
3.1.1.1.2. Soldan Sansürlü Veri Setleri.....	16
3.1.1.1.3. Aralık Sansürlü Veri Setleri.....	16
3.1.2. Yaşam Tablosu Analizleri.....	17
3.1.3. Kaplan-Meier Yöntemi.....	20
3.1.4. Cox Regresyon Yöntemi.....	21
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
5.BULGULAR.....	27
6.TARTIŞMA.....	56
7.SONUÇ.....	59
8.KAYNAKÇA.....	60
ÖZGEÇMİŞ.....	63
ORJİNALLİK RAPORU.....	64
EKLER.....	68

TABLolar

Tablo 1: Yaşam tablosu.....	19
Tablo 2.1: Klinik ve demografik bulgular.....	27
Tablo 2.2: Patolojik bulgular.....	28
Tablo 3: Kategorik değişkenlerin sağ kalım üzerine etkisi (Ki-kare testi).....	29
Tablo 4.1: Demografik faktörler ve GSK analizi.....	32
Tablo 4.2: Patolojik faktörler ve GSK analizi.....	33
Tablo 5.1: Demografik faktörler ve HSK analizi.....	35
Tablo 5.2: Patolojik faktörler ve HSK analizi.....	36
Tablo 6.1: Genel sağkalım istatistikleri.....	38
Tablo 6.2: Genel sağkalım için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırması.....	38
Tablo 7.1: Hastaliksız sağkalım istatistikleri.....	39
Tablo 7.2 : Hastaliksız sağkalım için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırması.....	40
Tablo 8.1: Yaş kategorilerine göre Yaşam tablosu sonuçları.....	40
Tablo 8.2: Yaş kategorilerine göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	40
Tablo 8.3: Yaş kategorileri için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 8.4: Yaş kategorilerine göre Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	42
Tablo 9.1: Lenf nodu için Yaşam tablosu sonuçları.....	42
Tablo 9.2: Lenf nodu için Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	43
Tablo 9.3: Lenf nodu için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 9.4: Lenf nodu için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	44
Tablo 10.1: Nüks durumuna göre Yaşam tablosu sonuçları.....	45
Tablo 10.2: Nüks durumuna göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	46
Tablo 10.3: Nüks durumu için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 10.4: Nüks durumu için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	47
Tablo 11.1: Nüks yerine göre yaşam tablosu sonuçları.....	48
Tablo 11.2: Nüks yerine göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	49

Tablo 11.3: Nüks yeri için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması.....	49
Tablo 11.4: Nüks yeri için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	50
Tablo 12.1: Metastaz şekline göre yaşam tablosu sonuçları.....	51
Tablo 12.2: Metastaz şekline göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	52
Tablo 12.3: Metastaz şekli için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması.....	52
Tablo 12.4: Metastaz şekli için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	53
Tablo 13.1: Cox Regresyon analizinin modeli.....	54



ŞEKİLLER

Şekil 1: Sansürlü veri örneği.....	13
Şekil 2: Sansürlü veri örneği.....	14
Şekil 3: Bir sağkalım çalışmasında 8 hastanın çalışma süresi.....	14
Şekil 4.1: Lenf nodu için sağkalım grafiği.....	30
Şekil 4.2: Nüks durumu için sağkalım grafiği.....	30
Şekil 4.3: Nüks yeri için sağkalım grafiği.....	31
Şekil 4.4: Metastaz şekli için sağkalım.....	31
Şekil 5.1: Genel sağkalım grafiği.....	34
Şekil 5.2: Genel sağkalım katlı takip süresi.....	34
Şekil 6.1: Hastalısız sağkalım grafiği.....	37
Şekil 6.2: Hastalısız sağkalım katlı takip süresi.....	37
Şekil 7: Evrelere göre sağkalım grafiği.....	38
Şekil 8: Hastalısız sağkalıma evrenin etkisi grafiği.....	39
Şekil 9.1: Yaş kategorilerine göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği.....	40
Şekil 9.2: Yaş kategorilerine göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği.....	41
Şekil 9.3: Yaş kategorileri için Cox Regresyon sağkalım grafiği.....	42
Şekil 10.1: Lenf nodu için Yaşam tablosu sağkalım grafiği.....	43
Şekil 10.2: Lenf nodu için Kaplan-Meier sağkalım grafiği.....	44
Şekil 10.3: Lenf nodu için Cox Regresyon sağkalım grafiği.....	45
Şekil 11.1: Nüks durumuna göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği.....	46
Şekil 11.2: Nüks durumuna göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği.....	47
Şekil 11.3: Nüks durumu için Cox Regresyon sağkalım grafiği.....	48
Şekil 12.1: Nüks yerine göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği.....	48
Şekil 12.2: Nüks yeri için Kaplan-Meier sağkalım grafiği.....	50
Şekil 12.3: Nüks yeri için Cox Regresyon sağkalım grafiği.....	51
Şekil 13.1: Metastaz şekline göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği.....	51

Şekil 13.2: Metastaz şekli için Kaplan-Meier sağkalım grafiği.....	53
Şekil 13.3: Metastaz şekli için Cox Regresyon sağkalım grafiği.....	54



KISALTMALAR ve SİMGELER

BMI : Vücut kitle indeksi (Body mass index)

C-ERB 2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü (Human epidermal growth factor receptor)

ER : Östrojen reseptör (Ostrogene reseptour)

Exp(β) : Hazard fonksiyonu (Hazard function)

GSK : Genel sağkalım (Overall survival)

HSK : Hastaliksız sağkalım (Disease-free survival)

MI : Mortalite veya Miyokard enfarktüsü (Mortality or Myocardial infarction)

PR : Progesteron reseptörü (Progesteroun reseptour)

SE(Y(t)):Yaşam fonksiyonunun standart hatası (Standard error of life function)

SPSS : Sosyal bilimler için istatistik program (Statistical package for the social sciences)

TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz (Tumor, node, metastasis)

Y(t) : Yaşam fonksiyonu (Life function)

$\Lambda(t)$: Eklemeli ölüm fonksiyonu (Incremental measurement function)

Meme Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Hatice ORTAÇ

Danışman: Prof. Dr. Ömer SATICI

Anabilim Dalı: Biyoistatistik

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastalarda geriye dönük sağkalım analiz yönteminin bir uygulamasını yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2017 yılı ile 2018 yılı arasında son bir yılda Dicle Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde tedavi gören 334 meme kanseri hastasına ait veriler kullanılmıştır. Hastanın sağkalımı üzerinde etkili olan değişkenler belirlenmeye çalışılmıştır. Sağkalım analiziyle birlikte medyan, ortalama yaşam süresi ve faktörlerin etkileri üç farklı tedavi yöntemine göre karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler sağkalım analizinin Yaşam tabloları, Kaplan-Meier ve Cox Regresyon yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya alınan 334 hastanın %5,7 (19) hasta ölürken , %94,3'ü (315) ise hayattadır. Hastaların % 99,4'ü (332) kadın ve %0,6'sı (2) erkektir. Hastaların %1,5'i (5) hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Sağkalım analizinin üç metoduna göre gerçekleştirilen analizde, yaşam süresi bakımından lenf noduna göre anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılmasına göre sağkalım süresi yönünden sadece Log Rank (Mantel-Cox) testine göre anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$). Cox Regresyon yönteminde sağkalım süresi yönünden lenf noduna göre sağkalım süresi yönünden anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$). Yaşam süresi bakımından nüks durumu, nüks yeri ve metastaz şekline göre anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$). Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılmasına göre sağkalım süresi yönünden nüks durumu, nüks yeri ve metastaz şekline göre anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$). Cox Regresyon yönteminde sağkalım süresi yönünden nüks durumu, nüks yeri ve metastaz şekline göre anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda sağkalım analiz metodunun meme kanserli hastalar üzerinde uygulanabilirliği gösterilmiştir. Sağkalım analizinin üç yönteminde de benzer sonuçlar vermiştir.

Anahtar Kelimeler: Sağkalım analizi, Yaşam tablosu analizi, Kaplan-Meier analizi, Cox Regresyon analizi

Survival Analysis in Breast Cancer Patients

Student's Surname and Name: ORTAÇ Hatice

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Ömer SATICI

Department: Biostatistics

1.1. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to make an application of retrospective survival analysis method in breast cancer patients.

Material and Method: The data of 334 breast cancer patients treated at Dicle University Oncology Hospital between 2017 and 2018 were used in the study. The variables that have an effect on the survival of the patient were tried to be determined. Median, mean survival and the effects of factors were compared with three different treatment methods. The data obtained were analyzed by Survival Tables, Kaplan-Meier and Cox Regression method of survival analysis.

Results: Of the 334 patients included in the study, 5,7% (19) died while 94,3% (315) were alive. 99,4% (332) of the patients were female and 0,6% (2) were male. There is not enough information about 1,5% of the patients (5). In the analysis performed according to the three methods of survival analysis, there was no significant difference in survival compared to lymph node ($p > 0,05$). Comparing the tests used in Kaplan-Meier method, there was a significant difference in survival time compared to Log Rank (Mantel-Cox) test only ($p < 0,05$). In Cox regression method, there is a significant difference in survival time compared to lymph node ($p < 0,05$). There was a significant difference in terms of survival according to recurrence status, location of recurrence and type of metastasis ($p < 0,05$). According to the comparison of the tests used in Kaplan-Meier method, there was a significant difference in terms of survival according to recurrence status, recurrence site and metastasis type ($p < 0,05$). In Cox regression method, there was a significant difference in terms of survival time according to recurrence status, site of recurrence and type of metastasis ($p < 0,05$).

Conclusion: In our study, the applicability of survival analysis method on breast cancer patients was demonstrated. It yielded similar results in all three methods of survival analysis.

Key words: Survival analysis, Life table analysis, Kaplan-Meier analysis, Cox Regression analysis

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Bu tez çalışmasında; Sağkalım analiz yöntemini kullanarak, sağlık alanındaki uygulaması incelenmiştir. Bilindiği üzere Sağkalım analizleri özellikle tıp alanında yaygın bir şekilde kullanıldığı gibi diğer alanlarda da kullanıldığını görmekteyiz.

Sağ kalım analizi; bir araştırmada ele alınan herhangi bir olay veya durum gerçekleşinceye kadar geçen zaman aralığındaki verileri analiz etmek için kullanılmaktadır.

Sağkalım analizi zamana bağlı olarak bir olayın ya da hastalığın meydana gelmesi ve bu olayın sonucunda bu olayı etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve eldeki kesikli varyasyon değişkenlerine bağlı olarak ortalama yaşam sürelerinin tahmininde kullanılır. Sağkalım analizleri hastalık ve ömür ilişkilerinden ziyade zamana bağlı kalarak meydana gelen her olayda kullanılır. Bu nedenle, izleme analizi diye de adlandırılabilir.

Sağkalım analizleri medikal alanda yaygın bir şekilde kullanıldığı görülmüştür. Sağkalım analizi ile bu alanda hastalığın teşhisinden sonra uygulanan tedavi yöntemine göre hastanın ömrünün ne kadar olacağını tahmin edilmesi, tedavi yöntemi ve çevresel faktörlerin bu süreye etkilerinin belirlenmesinde kullanılan bir istatistik analiz metodudur.

İlgilenilen olayda insan, hayvan ve bitki kullanıldığı gibi aynı zamanda cansız nesnelere kullanılabilir. Ayrıca sağkalım analizini diğer istatistiksel analiz yöntemlerinden farklı kılan ise ele alınan sürecin tüm denek veya örnekler için tamamlanmış olma şartı olmamasıdır. (Sansürlenme Olgusu).

“Sağkalım analizleri son yıllarda oldukça büyük gelişmeler göstermiştir. Bu alandaki en önemli gelişmeler Kaplan-Meier’in 1958’de yaşam dağılımlarının tahmini için geliştirdiği yöntem, Mantel’in 1966’da geliştirdiği iki yaşam dağılımını karşılaştırmaya olanak sağlayan Log-Rank Testi, Cox’un 1972 yılında yaşam süresini etkileyen eş değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacı ile geliştirdiği oransal riskler modelidir (1).”

3. GENEL BİLGİLER

“Hayatta kalma analizi genellikle, sonuç değişkeninin ilgilenilen bir olayın oluşmasına kadar geçen süre olduğu verileri analiz etmek için bir dizi yöntem olarak bilinir. Olay, ölüm, hastalık oluşumu, evlilik, boşanma vb. olabilir. Olay veya hayatta kalma süresi günler, haftalar, yıllar vb. şeklinde ölçülebilir. Hayatta kalma süresi, bir kişinin kalp krizi geçirmesine kadar geçen yıllar olabilir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).”

Hayatta kalma analizinde, denekler genellikle belirli bir süre boyunca takip edilir ve odak ilgilenilen olayın gerçekleştiği zamandır (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Sağkalım analizinde ilgilenilen olayın meydana gelmesinde başından sonuna kadar tedavinin başarılı olup olmadığı ya da tedavi risklerinin ortaya konmasıyla klinik denemelerinde bir iyileşme, sonuç veya ölüm gibi sonuçların alınmasında geçen süredir.

Sağkalım analizi ilgilenilen olayda tedaviye yönelik sürenin analizi ile incelenen bir olayda hastalığa maruz kalan bireyin hastalığını tanımlar ve ona herhangi bir işlem (tedavi, kemoterapi, ameliyat vb) uygulandıktan sonra bu hastanın ne kadar süre yaşayacağı ve bu hastalığın tekrar nüks edip etmeyeceğini tahmin etmek ve diğer faktörlerin hastanın yaşam süresine olan etkisini araştırır (2,3,4).

Hayatta kalma analizi olay verileri için zamanın modellenmesini içerir ve birkaç on yıldır çok aktif bir araştırma olmuştur. Alanın tamamını uyaran önemli bir katkı Aalen (1975) tarafından verilen sayma işlemi formülasyonu idi (5). Bir esnekliği sayma işlemi, çoklu (veya tekrarlayan) olayların modellenmesine izin vermesidir. O zamandan beri hayatta kalma analizi ve sayma süreçleri üzerine çok sayıda ders kitapları yazılmıştır ve bazı referanslar Andersen ve ark. (1993) (6), Fleming ve Harrington (1991) (7), Kalbeisch ve Prentice (2002) (8) ve Lawless (2003) (9). Biyomedikal uygulama ile biyoistatistik topluluğu hedefleyen mükemmel metinler arasında motive edici faktör olarak Klein ve Moeschberger (1997) (10), Therneau ve Grambsch (2000) (11), Tableman ve Kim (2003)(12) ve Martinussen ve Scheike (2006) (13) yer almaktadır.

Birçok hastalık türü vardır ve hastalıkların kendine özel semptomları bulunur. Bu özel semptomların hepsi aynı kişide olan hastalık olarak gözlenmeyebilir. Bazı hastalıklara özgü semptomların dışında başka semptomlara da rastlanabilir. Bazı hastalıkların seyri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu hastalık bazılarında hafif olurken bazılarında da çok ağır olabilmektedir. Bu hastalığa yakalanan kişilerde sonuç çok farklı da olabilir. Hastaların bazıları iyileşirken bazıları da ölümlerle

sonuçlanabilir. Herhangi bir hastalığa yakalanan kişide olasılıklarla ne zaman öleceği, ne zamana kadar yaşayabileceği veya ne zaman iyileşeceği istatistiksel yöntemler yardımıyla bulunabilir (2,14).

“Hayatta kalma süreleri hakkındaki bilgiler eksik olduğunda gözlemler sansürlenmiş olur; en çok yaygın olarak karşılaşılan form doğru sansürlemedir. Diyelim ki hastalar 20 hafta boyunca bir çalışmada takip edildi. Çalışma süresince ilgi olayını yaşamamış olan bir hastaya doğru sansür uygulandığı söylenir. Bu kişi için hayatta kalma süresinin, en azından çalışmanın süresi olduğu sürece düşünülmektedir. Bir başka doğru sansür örneği, bir kişinin çalışma gözlem süresinin bitiminden önce çalışmadan ayrılması ve olayı tecrübe etmemesidir. Bu kişinin hayatta kalma süresi sansürlendi, çünkü bu kişi gözlem altındayken ilgi olayının gerçekleşmediğini biliyoruz. Sansür, hayatta kalma analizinde belirli bir eksik veri türünü temsil eden önemli bir konudur. Sağkalım analizinde yanlılığı önlemek için genellikle rastlantısal ve bilgilendirici olmayan sansür gereklidir(14).”

Sansür, gözlemler bir değişken için bazı bilgilere sahip olduğunda ancak bilgi tamamlanmadığında gerçekleşir. Bu bilgi eksikliği, bir değişkenin kesin olarak yalnızca belirli bir aralıkta ölçülebildiği zaman ortaya çıkar. Bu aralığın dışında, mevcut olan tek bilgi, belirli bir değerden daha büyük veya daha küçük olması veya iki değer arasında yer almasıdır. Sansürlü bir değişkeni analiz etmek, sansürü hesaba katmak için tasarlanmış prosedürler gerektirir. Bu bülten, sansürlemeyi, bunun gerçekleştiği bazı yaygın örnekleri ve bununla uygunsuz bir şekilde başa çıkmanın dezavantajlarını açıklamaktadır (16).

Üç ana sansür türü vardır: sağ, sol ve aralık. Örneğin, her ay annelere hala emzirip emzirmediklerini soran bir anket uygularken sansür olabilir. Doğru sansür, anneler son anketten sonra hala emzirirken meydana gelir, çünkü tam olarak ne kadar devam edeceklerini bilmiyoruz. Sol sansür anneler emzirmeyi bıraktıktan sonra çalışmaya girdiğinde oluşur. Emzirmeyi ne zaman bıraktıklarını tam olarak bilmiyoruz, ancak çalışmaya başlamadan önce olduğunu biliyoruz. Emzirme, son iki ay içinde emzirmenin bir yerde sona erdiğini söyleyebildiği için, ardışık iki anket arasında emzirmenin sona ermesi durumunda ara sansürleme gerçekleşir (16).

Sağkalım zamanı olarak adlandırdığımız bu değişken sağkalım analizinde önemli bir değişkendir ve bu değişkenimiz genellikle sansürlüdür (17).

Hayatta kalma yöntemleri, önemli model parametrelerinin tahmininde hem sansürlü hem de sansürsüz gözlemlerden elde edilen bilgileri doğru bir şekilde içerir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Sansürleme, bir olaya kadar geçen süreyi inceleyen hayatta kalma analizi nedeniyle muhtemelen en iyi bilinir. Çalışma sırasında olayı deneyimlemeyen bazı

kişiler genellikle vardır, bu nedenle olay vakti bu durumlar için eksiktir. Araştırmacı, ne kadar büyük olmasa da, bu kişilerin çalışıldığı sürenin uzunluğundan daha büyük olduğu biliniyor (16).

Ancak sansürleme başka durumlarda da gerçekleşir. Örneğin, bir konsere olan talep satılan bilet sayısı olarak kaydedildiğinde, veriler tükendiğinde veriler sansürlenir. Aynı şekilde, sansürleme, sağladığı ölçümde daha düşük veya daha yüksek bir eşik değerine sahip ekipman kullanımı veya hassaslaştırma eksikliği ile olur(16).

Tıp alanında birçok araştırmanın amacı yeni olarak bulunan bir ilacın, kullanılan ilaca göre daha iyi bir sonuç ortaya çıkıp çıkmamasını araştırır. İlgilenilen araştırmanın sonucunun kısa bir periyotta değerlendirilmesi yeterli gibi görünebilir ancak bazen uzun dönemlerde mortalite (ölüm) ve morbiditeler (hastalık) gibi sonuçları değerlendirmek daha doğru olacaktır(18).

Araştırmacılar, sansürlü verilerle uğraşmayı seçebilecekleri basit yaklaşımlar, sansürlü gözlemleri değişkenin gözlemlenmemiş değerinin sıfır veya minimum, minimum, maksimum, ortalama değer veya olası değerler aralığından rastgele atanan bir değerle değiştirmesini veya değiştirmesini sağlamaktır. Sansür az olduğunda, bu yaklaşımlardan birini kullanmak makul olabilir. Ancak, bu basit çözümler, tahminlerde ciddi önyargılara ve müteakip istatistiksel analizde elde edilen standart hatalara neden olabilir, potansiyel olarak önemli bilgileri atabilir ve çalışılan popülasyonu temsil etmeyen bir örnek oluşturabilir (16).

Hayatta kalma analizi, genel olarak sansürlü verilerle, yani olayla ilgili zamanın gözlemlenmediği durumlarla ilgilidir. Örnek olarak, bir ömür boyu sorunla karşılaştığımızda, ideal olarak konunun hem doğum hem de ölüm tarihleri bilinmektedir, bu durumda ömür boyu bilinmektedir. Sadece ölüm tarihinin bir tarihten sonra olduğu biliniyorsa, buna doğru sansür denir. Doğru sansürleme, doğum tarihi bilinen ancak izlemede kaybolduğunda veya çalışma bittiğinde hala hayatta olan deneklerde gerçekleşir. Bir öznenin ömrünün belirli bir süreden daha az olduğu biliniyorsa, ömrünün sansür edildiği söylenir. Ömür boyu bir eşğin altında olan nesnelere hiç gözlenmediği de olabilir: buna kısma denir. Kısaltmanın sol sansürden farklı olduğunu unutmayın, çünkü sol sansürlü veri için konunun var olduğunu biliyoruz, ancak kesilen bir veri için konunun tamamen farkında olmayabiliriz. Sözde gecikmeli giriş çalışmasında, denekler belli bir yaşa ulaşana kadar hiç gözlenmemektedir. Örneğin, insanlar okula girme yaşı gelinceye kadar gözlemlenmeyebilir. Okul öncesi yaş grubundaki vefat eden denekler bilinmeyecektir. Hayatta kalma analizi, güvenilir ve doğru bilgilerin elde edilebilmesi için olay sansürlü (eksik) verilere zaman ayıran bir istatistiksel prosedürler koleksiyonunu temsil eder.

Sıradan regresyon modellerinden farklı olarak, hayatta kalma yöntemleri, önemli model parametrelerinin tahmininde hem sansürlü hem de sansürsüz gözlemlerden elde edilen bilgileri doğru bir şekilde içerir. Hayatta kalma analizindeki bağımlı değişken iki bölümden oluşur: biri olayın zamanı, diğeri ise olayın gerçekleşip gerçekleşmediğini kaydeden olay durumu. Daha sonra, zamana, hayatta kalma ve tehlike fonksiyonlarına bağlı iki fonksiyon tahmin edilebilir. Hayatta kalma ve hazard fonksiyonları, olay zamanlarının dağılımını tanımlamak için hayatta kalma analizinde anahtar kavramlardır. Hayatta kalma fonksiyonları, her zaman için, o zamana kadar hayatta kalma (ya da olayı yaşamama) olasılığını verir. Hazard fonksiyonu, bir bireyin belirlenmiş bir saate kadar hayatta kalması koşuluyla, zaman birimi başına olayın gerçekleşeceği potansiyeli verir (15).

Bir tedavinin etkili olup olmadığı sağkalım süresinin analizi için çok büyük bir önem taşımaktadır. Bu tedavinin etkinliğini araştırırken geniş bir popülasyondan alınan birbirine benzer özellikler gösteren hastalar üzerinde tesadüfi hesaplamalar yapılabilir. Bu etkinliğini değerlendirdiğimiz hastaların sağ kalım süresi daha sonrası için yapılacak büyük popülasyonlar için tahmin vermektedir.

Hayatta kalma analizindeki bağımlı değişken iki bölümden oluşur: Biri olayın zamanı, diğeri ise olayın gerçekleşip gerçekleşmediğini kaydeden olay durumu. Daha sonra zamana, hayatta kalma ve tehlike fonksiyonlarına bağlı iki fonksiyon tahmin edilebilir. Hayatta kalma ve tehlike fonksiyonları, olay zamanların dağılımını tanımlamak için hayatta kalma analizinde anahtar kavramlardır. Hayatta kalma işlevi, her zaman için, o zamana kadar hayatta kalma (ya da olayı yaşamama) olasılığını verir. Tehlike işlevi, bir bireyin belirlenmiş bir saate kadar hayatta kalması koşuluyla, olay başına zaman birimi başına oluşacak potansiyeli verir. Bunlar genellikle doğrudan ilgi alanı olmakla birlikte, daha sonra birçok başka ilgi miktarının (örneğin medyan hayatta kalma), tehlike ya da hayatta kalma fonksiyonunu bildiği tahmin edilebilir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Yaş, cinsiyet, ırk vb. gibi çeşitli değişkenlerin varlığında, bir ilgi faktörü (örneğin tedavi) ile olay arasındaki ilişkinin tanımlanması, hayatta kalma çalışmalarında genellikle ilgi çekicidir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Sağkalım analizi, araştırması yapılacak çalışmalarda başarısızlık olarak ortaya çıkan bozulma, çürüme ve ölüm gibi karşımıza çıkacak olayların oluşmasına kadar geçen süre olarak adlandırılır. Sağkalım analizi sosyal bilimler, mühendislik ve tıp alanlarında önemli bir alan olduğu için yaygın bir şekilde kullanılır (19).

Sağkalım analizinde ilgilenilen konunun denekte görülmesi durumu “başarısızlık” olarak adlandırılır. Bu durum canlı olan varlıklar için hastalık ve ölüm, canlı olmayan varlıklar için de bozulma anlamına gelmektedir (20).

Başarısızlık süresine bir örnek verecek olursak, makine bileşenlerinin hayatta kalma süreleri, ekonomideki işsizlik, klinik deneyde hastanın hayatta kalma süresi ve deneğin bitirmesi planlanan zamanda görevini bitirmesi olabilir. Başlangıç zamanı her koşulda her birey ve birim için net olmalıdır. Başlangıç zamanı ile bitiş zamanını ölçmek için bunlara uygun bir zaman ölçeği bulundurulmalıdır ve izlem süresinin sona erdiği zaman tam olarak bilinmelidir (21).

Bir dizi yordayıcı değişkeninin hayatta kalma süresi ile ilişkisini analiz etmek için modellerin sayısı mevcuttur. Yöntemler parametrik, parametrik olmayan ve yarı parametrik yaklaşımları içerir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Parametrik yöntemler, hayatta kalma sürelerinin altında yatan dağılımın bilinen bazı olasılık dağılımlarını takip ettiğini varsayar. Popüler olanlar Üstel, Weibull ve Log normal dağılımlarını içerir. Hayatta kalma sürelerinin dağılımlarının ve dağılımlarındaki yordayıcıların bir işlevi olarak tanımlanması ilgi konusudur. Bu ayardaki model parametreleri genellikle uygun bir maksimum olasılık değişikliği kullanılarak tahmin edilir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Hayatta kalma işlevinin parametrik olmayan bir tahmincisi olan Kaplan-Meier yöntemi, hayatta kalma olasılıklarını zamanın bir fonksiyonu olarak tahmin etmek ve grafik oluşturmak için yaygın olarak kullanılır. Ortanca tahmin süresi de dahil olmak üzere, hayatta kalma verileri için tek değişkenli tanımlayıcı istatistikler elde etmek ve iki veya daha fazla denek grubu için hayatta kalma deneyimini karşılaştırmak için kullanılabilir. Erkekler veya kadınlar gibi iki veya daha fazla denek grubunun tahmini hayatta kalma eğrileri arasındaki genel farklılıkları test etmek için veya tedavi edilmemiş (kontrol) gruplarda karşılaştırıldığında tedavi gören, Log-rank testi de dahil olmak üzere birkaç test mevcuttur. Bir uygulama olan ki-kare testi, pratikte yaygın bir şekilde kullanılan bir test olarak motive edilebilir ve gerçekte her bir denek grubu için tahmin edilen Kaplan-Meier eğrilerini karşılaştırmak için bir yöntemdir (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Sağkalım verilerinin analizi için popüler bir regresyon modeli Cox orantılı riskler regresyon modelidir. İki veya daha fazla ilgilenilen grubun hayatta kalma sürelerindeki farklılıklar için test yapılmasına izin verirken, ilgilenilen eş değişkenleri ayarlamaya izin verir. Cox regresyon modeli, tipik parametrik yöntemlerden daha az varsayım yapan ancak yukarıda açıklanan parametrik olmayan

yöntemlerden daha fazla varsayım yapan yarı parametrik bir modeldir. Özellikle ve parametrik modellerin aksine, taban tehlike adı verilen fonksiyonun şekli hakkında hiçbir varsayımda bulunmaz (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf>, Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Meme kanseri hastalarının sağkalım sürelerinin belirlenmesinde pek çok faktörün etkili bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir: yaş, evre tanısı, tarama öyküsü, sistemik tedavi ve genetik faktörler vb. PH modeli sağkalım analizi çerçevesinde gelişim üzerinde derin bir etkiye sahiptir (23). Bununla birlikte, tehlikeler arasındaki oranın zaman içinde sabit olduğu varsayımına dayanır. Meme kanseri hastaları için gerekli olan uzun süreli takip nedeniyle, PH varsayımı genellikle ihlal edilmekte ve bu durum düşük modele neden olmaktadır.

Klinik sonuçlar çeşitli istatistiksel formlarda gelir. Bazıları sistolik kan basıncı gibi sürekli ve doğrusal regresyon ile kolayca analiz edilebilir. Mortalite veya miyokard enfarktüsü (MI) gibi diğerleri, belirgin olaylardır ve istatistiksel olarak analiz etmek için biraz daha karmaşık olan formlara sahiptir. Gözlenen klinik sonuç, bir hastanın MI geçirip geçirmediği gibi “ya-ya” ise, lojistik regresyon kullanılabilir. Bununla birlikte, MI zamanı hakkındaki bilgiler gözlemlenen sonuç ise, veriler, hayatta kalma analizi için istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilir. “Hayatta kalma analizi” ismine rağmen, bir hastanın bir MI geçirmesine kadar ya da hastanede yatma vakti gelene kadar herhangi bir olayla ilgili sonuçta kullanılabileceği belirtilmelidir. Bu tür çalışmalar, henüz bir olay yaşamamış olanların oranı olan olaysız hayatta kalmayı tartışacaktır.

Hayatta kalma analizi kullanarak olay zaman sonucunu araştırmanın önemli klinik ve istatistiksel nedenleri vardır. Örneğin, iki tedavi grubu arasında olayların gözlenen son oranının aynı olduğunu tespit eden bir çalışmayı düşünün. Bununla birlikte, eğer bir grup tüm olayları randomizasyondan kısa bir süre sonra meydana getirmişse, diğerinin takibin bitiminden hemen öncesine kadar bir etkinliği olmamasına rağmen, iki tedavinin de, izlemenin sonunda aynı oranlara rağmen, farklı klinik etkilere sahip olduğu düşünülecektir. Benzer şekilde, sonuçta ortaya çıkan ölüm oranı sonuç ise, yeterince uzun bir takip, herhangi bir grup arasında % 0'lık eşit sağkalım oranlarını ortaya çıkaracaktır. Bu gibi durumlarda, bir olaya kadar geçen süre, olayın meydana gelip gelmediğinden çok daha fazla klinik bilgi içerir. Hayatta kalma analizleri, lojistik regresyon gibi ikili sonuçlar için yöntemlerden önemli bir tedaviyi veya maruz kalma etkisini tespit etmek için daha fazla istatistiksel güce sahip olma eğiliminde olduğundan, çok daha fazla istatistiksel bilgi vardır.

Bu tür çalışmalarda, olayı bir çalışmanın bitiminden önce yaşamayan veya ilgilenilen bir olay çıkmadan önce bırakan bireylerin olması tipiktir. Bu konulara doğru sansür uygulandığı söylenir. Bunlar, olay zamanı gerçekte gözlemlenmediği

için eksik veri durumları gibi görünse de, bu konular, bir olayı deneyimlemeden belli bir süre geçtiği gözlemi oldukça bilgilendiricidir. Hayatta kalma yöntemlerinin en önemli özelliklerinden biri, iki (veya daha fazla) grubun hayatta kalma zamanlarını ve lineer regresyonu karşılaştırmak için t-testi (veya varyans analizi) gibi yöntemlerle göz ardı edilen sansürlü gözlemlerle başa çıkma yetenekleridir. Hayatta kalma analiz yöntemlerinin, bir kişinin araştırmaya kaydolduğu sırada olayı daha önce yaşadığı sol sansürleme ve sadece sansürleme gibi bilinen sansürleme gibi diğer sansür türleriyle başa çıkabileceğine dikkat etmek önemlidir.

Cox modelini genişletmenin en basit yollarından biri, eş değişkenli etki ve zaman arasındaki etkileşimi, doğrusal bir işlev veya başka bir çok işlevli işlev olarak dahil etmektir. Stratified modelleri de, orantılılık sağlamayan bir değişkenin çarpanlara ayrılabilirdiği çok faydalıdır (22). PH ihlalinin basit bir tedavisi için stratiasyon yöntemini kullanıyoruz. Gelecekteki iş olabilir tam zamanlı değişken etkileri hesaba katan gelişmiş modeller kullanır.

Oransal risk modeli (23), hayatta kalmayı etkileyen faktörleri araştırmak için güçlü bir araçtır. Bu model, herhangi bir belirlenmiş risk faktörü grubuna sahip bir birey için tehlike fonksiyonundaki oransal değişikliklerin bir tahminini sağlar. Regresyon katsayıları ve varyansları kısmi olabilirlik metodu ile tahmin edilmektedir (24). Bu metod için temel bir varsayım, tüm verilerin bağımsız olmasıdır. Bu, kümelenmiş veriler için bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır, çünkü bağımsızlık varsayımının ihlali, hatalı çıkarımlara yol açmakta, dolayısıyla hatalı çıkarımlara yol açabilmektedir. Kümelenmiş hayatta kalma verilerini analiz etmek için alternatif yöntemler geliştirilmiştir

Cox regresyon modeli, tehlike fonksiyonunun öngörücülerle ilişkisi ile ilgili bilgileri yorumlamak için kullanışlı ve kolaydır. Tehlike fonksiyonu ve öngörücüler arasında doğrusal olmayan bir ilişki olduğu varsayılırken, iki gözlemi karşılaştıran tehlike oranı, öngörücü değişkenlerin zaman içinde değişmediği ortamda gerçekte zaman içinde sabittir. Bu varsayıma oransal tehlikelerin varsayımı denir ve bu varsayımın karşılanıp karşılanmadığının kontrol edilmesi Cox regresyon analizinin önemli bir parçasıdır. Bu, hayatta kalma veri analizi için bugüne kadar kullanılan en popüler modeldir ve SAS, STATA, SPSS, ve JMP ve R da dahil olmak üzere çok sayıda istatistiksel yazım paketinde uygulanmaktadır (<https://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf> , Erişim tarihi: 15 Eylül 2019).

Yukarıdakiler sağ-sansürlü sağkalım verilerinin analizinde en basit ve en yaygın yöntemleri kapsar. Diğer analiz yöntemleri yanı sıra farklı tipte sansürleme ve zamanlama tahmin değişkenlerini işleyen yöntemler de mevcuttur (15).

3.1. Sağkalım Analiz Metotları

Belirli bir hastalığa yakalanan bireylerin, hastalığın teşhisi ile uygulanmaya başlanan tedavi yöntemleriyle yaşayabileceği süreyi tahmin etmek için veya çeşitli tedavi yöntemlerinin hayatta kalma süresine etkisini araştırmak için geliştirilmiş olan yöntemler bütünü “Sağkalım Analizi” olarak adlandırılır.

“Sağ kalım analizi, ilgilenilen bir olayın oluşmasına kadar geçen zamanın genellikle sonuç değişkeninin olduğu verileri analiz etmek için bir dizi yöntem olarak tanımlanır. Olay ölüm, bir hastalığın oluşumu, evlilik, boşanma vb. olabilir. Olay veya hayatta kalma süresi günler, haftalar, yıllar vs. şeklinde ölçülebilir. Örneğin, ilgilenilen olay kalp krizi ise, hayatta kalma süresi yıllara kadar geçen süre olabilir(15).”

Hastalık olgularında bireye herhangi bir müdahaleden (ilaç ile tedavi, ameliyat vb.) sonra hayatta kalma süreleri gün, ay ve yıldır. Hayatta kalma analiz yöntemleri yaşam sürelerini, yaşam olasılıklarına sahip diğer değişkenleri, ölüm olasılığını, ortalama hayatta kalma süresini, ortanca hayatta kalma süresini tahmin etmeye çalışan yöntemler birimidir (2).

Hayatta kalma analizinde, denekler ilgilenilen olayın meydana geldiği zamana kadar genellikle belirli bir süre boyunca izlenir (15).

Sağkalım analizinde öncelik gözlenen başarısızlık zamanı veya ne kadar ömrünün kaldığının araştırılması olduğundan bu değişkenlerin önemli bir şekilde açıklanmaları gerekir. İlgilenilen olay farklı bir şekilde vuku bulduğundan bu değişkenin önemli bir şekilde ölçülmesi için;

- Başlangıç zamanı hiçbir şüpheye sebep olmayacak şekilde birim ve bireyler için tanımlanmalıdır.
- Ölçülecek olan zamanın herhangi bir ölçekle ölçülmemesi gerekir (gün,ay, yıl vb.).
- İlgilenilen birim ya da bireyler için başarısızlık veya ömrün ne zaman sonlandığı net olarak bilinmelidir (25).

Sağkalım süresi ilgilenilen bireylerin yaşam sürelerinin ne kadar olduğu ile ilgilenmektedir (18).

Hayatta kalma veya olay zamanı verilerinin analizinde, tanımlanması gereken çok sayıda önemli ilgi alanı vardır. En önemli miktarlardan biri, belirli bir zamanda hayatta kalma olasılığını sağlayan hayatta kalma işlevidir.

20. yüzyılda başlamış olan sağkalım analiz çalışmaları, içinde bulunduğumuz yüzyıl boyunca önemli gelişmeler göstermeye devam etmiştir. Sağkalım analizinde önemli bir adım olan Cox tarafından 1972 de regresyon modeli geliştirilmiştir,

Kalbfleisch ve Prentice'nin katkılarıyla ve Cox'un görüş ve düşünceleri ile bugünkü yerini almıştır (26). “*Bu alandaki en önemli gelişmeler;*

- *Sağkalım fonksiyonunun tahmini için kullanılan ‘Kaplan-Meier Yöntemi’*
- *İki sağkalım dağılımının karşılaştırılması için kullanılan ‘Log-rank Test İstatistiği’*
- *Sağkalım süresi üzerinde açıklayıcı değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için kullanılan ‘Cox Regresyon Modeli’”*

Sağkalım analizi yalnızca insanlar ve hayvanlar üzerinde değil aynı zamanda farklı materyallerde dayanma sürelerine de uygulanır. Sağkalım analizinde ilgilenilen olaylar için belirli bir süre zarfında bireylerin sağkalımı incelenir ve uygun model tasarlanıp parametre tahmini yapılır.

3.1.1. Sağkalım Analizinde Veri Yapısı ve Türleri

“*Sağkalım verilerinde iki önemli özellik bulunur. Bunlar;*

- *Sağkalım verileri genellikle simetrik bir dağılım göstermez. Benzer özellik gösteren bir gruptaki bireylerle oluşturulan histogram pozitif yönde bir çarpıklık olduğunu verir. Veri dönüşümü, çarpık olan veriyi simetrik dağılımına dönüştürmek için uygulanır. Fakat bu dönüşüm yapılırken hesaplama kısmında dikkatli olunmalıdır. Gözlemlenen veriye uygun model tasarlanıp analiz yapılmalıdır.*
- *Sağkalım verileri genellikle sansürlü verilerden meydana gelir. Verilerde sansür sıklıkla karşımıza çıkar. Sansürlü veri iki şekilde olur. Ya takip edilen hasta takibinden çıkar veya takibi yapılan hastanın başka bir sebepten ötürü ölmüş olabilir. Bununla birlikte takip edilen birey gözlemci tarafından da çıkarılabilir (27).”*

Sağkalım verilerinde ki en önemli özellik verilerin sansürlü olmasıdır. Verilerin sansürlü olması durumunda ilgilenilen bireyin yaşam süresi hakkında net bir bilgi elde edilmez. İstatistiksel çalışmaların çoğunda ilgilenilen örneğin kitleden çekilip alındığı kabul edilir. Farklı bir kitleden çekilen örnek bizi çalışma hakkında yanlış yönlendirir. Ayrıca kitleden çekilen örnekler tesadüfi olarak ele alınmalıdır.

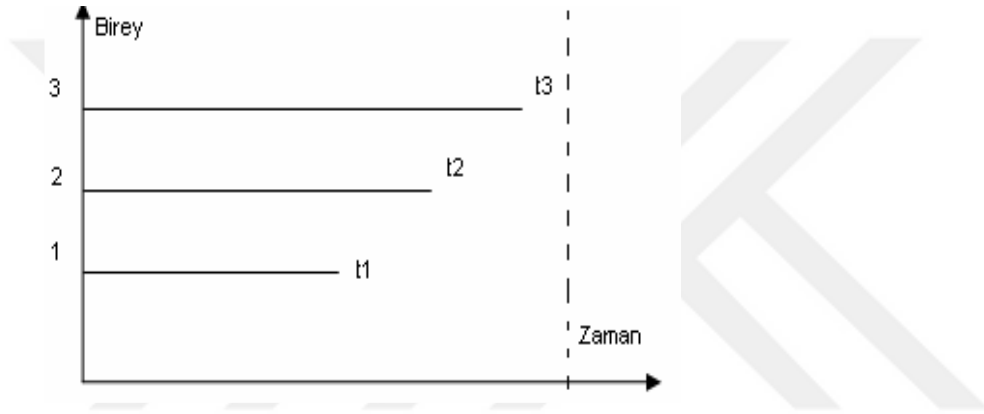
Benzer çalışmalarda, hastalar tamamen iyileşmemektedir ama takibi yapılan hastalarda aylar veya yıllar süren dönemin sonunda bir sonuç elde edilmektedir. Hastanın iyileşme sürecinde belirlenen zamana kadar veya hastanın ölümüne kadar takip edilir. Elde edilen veriler analiz edilir.

Takibi yapılan hastaların tedavi sürecinde başka bir hastalığa yakalanması, hastanın şehir değişikliği nedeniyle tedaviyi yarıda bırakması, tedavi edilen hastanın

hastalığının şiddetine göre geç cevap vermesiyle sistemden çıkması, hastaların farklı zaman dilimlerinde farklı bir hastalığa yakalanması, hastanın başka bir hastalığının oluşmasıyla tedavide kullanılan ilacın bırakılması veya hastanın başka bir hastalıktan ölmesi gibi durumlarda sağkalım sansürlü olmaktadır (17).

Bir araştırmada gözlemci bir süre belirleyebilir ve belirlediği bu süre içerisinde hastaların tamamı ölebilir ve gözlemci tarafından beklenen başarısızlık belirlenen zamanda gözlemlenebilir. Fakat gözleme alınan bireyleri birçok nedenden ötürü çalışmadan çıkar veya gözlem süresi içinde hayatta kalan hastalar olabilir. Oluşan bu verilere sansürlü veriler denir.

Aşağıda tamamlanmış bir veri tipi vardır;

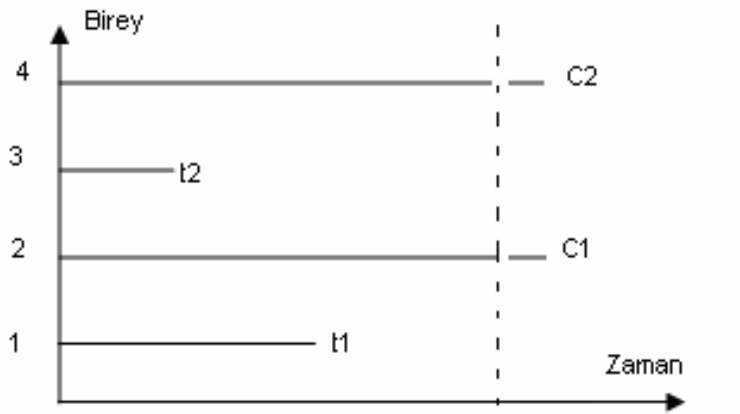


Şekil 1: Sansürlü veri örneği

Grafik 1'e baktığımızda, bütün bireyler belirlenen çalışma süresi içerisinde ölmüştür. Bu bireylerde gözlemlenmiş başarısızlık zamanları kesindir (20).

“Sağkalım verilerinin tamamlanmamış veri içermesi kaçınılmazdır. Burada sadece belli bir kısım bilgi bulunmakta ve bazı hastaların ölüm süresi tam olarak bilinmemektedir.”

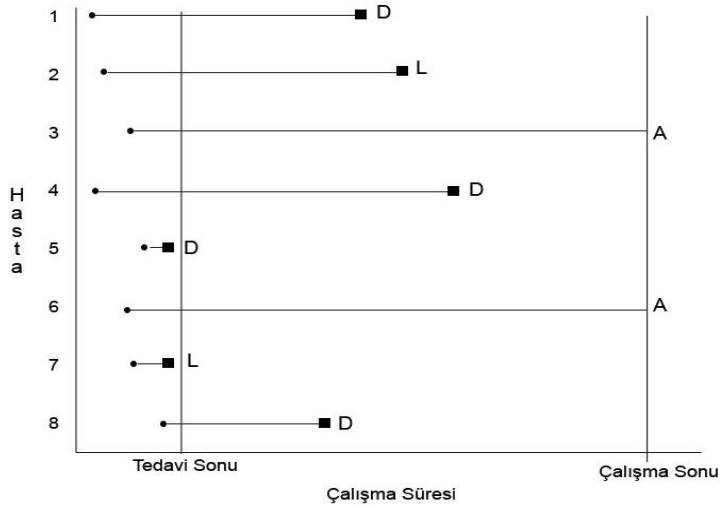
Aşağıdaki grafikte sansürlü veri örneği görülmektedir;



Şekil 2: Sansürlü Veri Örneği

Grafik 2'ye baktığımızda; 1(t1) ve 3(t2) bireylerin belirli zaman diliminde ölme olayı gerçekleşmiştir. Ama 2(c1) ve 4(c2) bireyler belirlenen sağkalım zamanının dışında yaşamlarını sürdürmeye devam etmektedir.

Grafik 3'de gösterilen şemada klinik denemede 8 bireyin çalışmaya giriş zamanı ve çalışma süresi gösterilmiştir. Bu bireylerden 1, 4, 5 ve 8 çalışma süresi içerisinde ölmüştür(D), ilgilendiğimiz bireylerden 2 ve 7 kayıp(L) ve bu çalışmanın sonuna dek 3 ve 6 hayatta(A) kalmıştır (29).



Şekil 3: Bir sağkalım çalışmasında 8 hastanın çalışma süresi

Ele alınan çalışmada bireyin bu çalışmaya giriş zamanı hesaplanır ve hasta süresi olarak geçer. Bu çalışmada bir bireyin başlangıçtan ölüme(D) kadar yaşam süresi olarak alınır ve birey 1 ve 4 için sansür yoktur.

Bazen veriler sansürlü veya sansürsüz olabilmektedir. Araştırmacı çalışmaya başladıktan sonra çalışma bitimine kadar olan zaman içerisinde birey ölüyorsa ya da değerlendirmeye alınan bireyleri ölçen alet bozuluyorsa sansürsüz gözlem olarak alınmaktadır. Bununla birlikte bireylerin ölüm süresi bilinmiyor ise bu gözlem sansürlü gözlem olmaktadır. Ele alınan çalışmada birey işlemde vazgeçmiş de olabilir (28).

Sağkalım analizlerinde yapılan araştırmaların çoğunda iki yöntemin tartışmalı olarak ele alındığı bilinir. Buna göre eğer verilerin dağılımı normal dağılıma sahip ise parametrik, değilse non-parametrik analiz uygulanır. Çıkarım yapılan bu varsayım sağkalım analizinde verilerin zamanları net bir şekilde biliniyorsa doğru olmaktadır. Aynı zamanda sağkalım analizindeki verilerin zamanları net bir şekilde bilinmiyorsa bu varsayım doğru değildir (29).

Araştırmaya alınan sağkalım verilerinde sansür yoksa eğer ele alınan verileri analiz etmek için standart regresyon modeli kullanılır.

“İlgilenilen bir araştırmada tam olarak belirlenemeyen sağkalım süreleri de olabilir. Örnek verecek olursak, böbrek nakli yapılan hastalar 2 yıllık bir takibin sonunda gözleme alınan 120 hastadan 20’si hayatta ise 20 hastanın sağkalım süresi sansürlüdür. Gözleme alınan hastaların sağkalım süresi 2 yıllık bir takipten sonra bulunmaktadır. Ama bu sürede 20 hasta gözlemden kaybolmuş da olabilir. 20 hasta sansürlü veri olarak alınır.”

3.1.1.1. Sansürlü Veri Çeşitleri

Sansürlü veriler genel olarak üç şekilde gruplandırılmaktadır. Bunlar;

- Sağdan Sansürlü Veri Tipleri
- Soldan Sansürlü Veri Tipleri
- Aralık Sansürlü Veri Tipleri

3.1.1.1.1. Sağdan Sansürlü Veri Tipleri

Sağdan sansürlü veri seti üçe ayrılır:

1. Tip Sansür

Gözlemcinin yaptığı çalışmaların bazılarında zaman ve maliyet açısından kısıtlı olabilmektedir. Gözleme alınmış gözlemlerin deney sonucunda gözlemden çıkması maliyet ve zaman açısından büyük bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun gibi

bir durum oluştuğunda önceden deney için zaman aralığı belirtilmelidir. Örneğin böbrek nakli yapılan hastalarda öncesinden gözlem süresini 1 yıl ayarlamak mümkündür. Gözlem süresi içinde bütün hastalar ölmüş olabilir. Böyle bir durumda sansür olmamaktadır. Fakat gözlem süresi içerisinde bazı hastalar başka nedenlerden dolayı gözlem dışında kalabilir veya gözlemden kaybolabilir. Bu tür veriler sansürlüdür. Sansürlü verilerde hayatta kalma süresi gözlem içerisinde kalma olarak kabul edilmektedir.

2. Tip Sansür

Araştırmacı bazı çalışmalarında ölüm oranı ekleyebilir. Gözleme alınan veriler ölüm oranına ulaşınca sağ kalan gözlemler sansürlü gözlem olarak alınır. Ama bu gözleme aldığımız verilerde herhangi bir nedenden dolayı kaybolmamışsa sansürlü gözlemlerin hayatta kalma süresi olarak sansürsüz gözlemden en uzun hayatta kalma süresi olarak alınır ve bununla ilgili gerekli hesaplama yapılır.

3. Tip Sansür

Araştırmacı bazı çalışmalarında gözlem süresini sabit tutar. Gözlem süresi içinde ele alınan bireyler farklı zaman aralıklarında gözleme dahil olabilirler. Bazı bireyler gözlem süresi içinde ölebilirler. Ölen bireyler için hayatta kalma süresi önceden belirlenmiştir. Bununla birlikte bazı bireyler gözlem dışı kalabilir, bazıları ayrılabilir. Bu ayrılan veya gözlem dışında kalan veriler kayıp verileri oluşturur. Ele alınan veriler için hayatta kalma süresi çalışmaya dahil olduktan sonra çalışmanın bitişine kadar geçen süre olarak alınır. Çalışmanın sonuna dek bazı hastalar sağ kalabilir. Böyle bir durumda bireyler için hayatta kalma süresi sansürlü olur ve hayatta kalma süresi çalışma başladıktan sonra bitene kadar geçen süre olarak ele alınır.

3.1.1.1.2. Soldan Sansürlü Veri Setleri

Bir araştırmada gözlemci sağkalım zamanını belirliyor ve bu süre içerisinde bireylerin belirlenen zamandan daha az bir süreleri kalmış ise bu verilere soldan sansürlü veri olarak adlandırılmaktadır.

3.1.1.1.3. Aralık Sansürlü Veri Setleri

Herhangi bir araştırmada ilgilendiğimiz olayla ilgili bireylerin belli bir zaman içerisinde başarısız olmaları aralık sansürlü veri olarak adlandırılmaktadır (27).

3.1.2. Yaşam Tablosu Analizleri

En eski istatistiksel tekniklerinden biri olan yaşam tabloları nüfus bilimcileri ve sigortacılar tarafından çeşitli alanlarda çok fazla kullanılmaktadır (23). Kullanılan yöntem sadece ölümlülüğün değil ölçülebilir süreçlerin analizinde de önemlidir. Ömür, ilgilenilen herhangi bir olayda başlama ve bitiş zamanı arasında ki süreyi kapsar. Çözümleme ise ilgilenilen olayda gözleme aldığımız verinin ömürlerini ele alır. Bunun gibi birçok olay oluşmaktadır. Örneğin, herhangi bir demografik çalışmada ele alınan bireylerin ömürlerinin incelenmesi veya evli olan çiftlerin evli kalma süreleri analizimizin bir parçası olabilmektedir (30).

İlgilenilen olayda bu yöntem sadece canlı birimler için değil aynı zamanda cansız olan birimler için de kullanılmaktadır. Ortamı ve sıcaklık dereceleri farklı olan motorların bozulma süreleri veya bir aletin bozulması örnek verilebilir.

Yaşam tablosu yöntemini ilk defa Berkson ve Gage (1950) tarafından başlatılan ve sonrasında Cutler ve Ederer (1958) tarafından uygulanan bu yöntemde hasta sayısının fazla olmasıyla birlikte uygulanır (31). Berkson ve Gage'nin metodolojilerinin temelinde olan sağkalım eğriler aktüerya ile aynı şekilde kullanıldığı için aktüeryal eğri olarak tanımlanır (18).

Tıbbi olan çalışmalar yaşam tablosu metodunda temel uygulama alanlarından biridir (32). *“Tıbbi kaynaklarda, yaşam tablosu yöntemi Cutler – Ederer (1958) yöntemi olarak da adlandırılmaktadır. Cutler – Ederer yönteminde hesaplamalar, gözlem süresinin aralıklara bölünmesiyle yapılmaktadır. Sağkalım süresinin bu yönteme göre hesaplanabilmesi için çizelge 1 de bir frekans dağılım tablosu verilmiştir. Çizelgenin ilk sütunu, gözlem süresindeki zaman aralıklarını göstermektedir. 2. sütunda, her aralığın başında o aralık boyunca izlenen hasta sayıları yer almaktadır. 3. sütun, aralıktaki takip edilemeyen, gözlemden çıkan (with drawn alive) veya gözlemden kayıp (lost to follow-up) hastaları yani sansürlü verileri, 4. sütun ise aralıktaki ölüm sayısını göstermektedir. Yaşam tablosu yöntemi aralık boyunca takip edilemeyen hastaların aralığın yarısı için ölüm riski altında olduklarını varsayar. Bu nedenle 5. sütunda, aralığın başlangıcındaki hasta sayısından, aralık boyunca takip edilemeyenlerin yarısının çıkarılması ile aralıktaki ölüm riski altındaki hastaların yaklaşık sayısı hesaplanır. 6. sütunda, her aralıktaki ölme olasılığı, o aralıktaki ölen hasta sayısı yine o aralıktaki risk altındaki kişi sayısına bölünerek hesap yapılmaktadır. Her aralıktaki gözlenen hastalarla, bu aralıktaki gözlemden çıkan ve kayıp hastaların aynı ölme olasılığına sahip oldukları kabul edilmektedir. 7. sütun, aralığın başlangıcındaki yaşayan hastalar için tahmin edilen sağkalım olasılığını vermektedir. 8. sütun, sağkalım dağılımının yaşam tablosu tahminini sağlamaktadır; burada her aralık için, gözlem süresinin başından*

o aralığa kadar olan kümülatif yaşama olasılığı, o aralıktan önceki aralıklardaki hayatta kalma olasılıklarının birbiriyle çarpılarak hesap yapılır.”

“Buradaki ölme olasılığı;

$$q_j = \lambda_j / (n_j - (1/2 w_j)) \text{ ‘dır;}$$

- j: zaman dilimi,
- λ_j : ölen hasta sayısı,
- n_j : o zaman aralığındaki toplam hasta sayısı,
- w_j : hayatta iken gözlemden çekilme ya da kaybolma sayısıdır.

j zaman aralığında bulunan sağkalım olasılığı p_j , q_j 1’den çıkartılarak ($p_j = 1 - q_j$) bulunur. Bulunan olasılık şartlı bir olasılık olup o zaman aralığına kadar hayatta kalanlar arasından bulunur.”

“Kümülatif olasılık, önceki zaman aralıklarının şartlı olasılıklarının çarpımıyla bulunur;

$$S_j = p_1 \times p_2 \times p_3 \times \dots \times p_{j-2} \times p_{j-1} \times p_j$$

Standart hata;

$$(SE) = S_j (\sum (q_j / n_j - \lambda_j - (1/2) w_j))(1/2)$$

Güven aralığı;

$$S_j \pm 1.96 (SE) (S_j)$$

formülü ile hesaplanır.”

“Hesaplanan yaşam tablosu yönteminde, veri ile ilgili iki varsayım kabul edilir. Birinci varsayım, geri çekilmelerin (w_j) olduğu belirli bir zaman aralığında rastlantı olmasıdır. Birinci varsayım için önemli olan kısa zaman periyodunda inceleme yapıldığında azalması; zaman aralığı geniş ise çekilmeler çok olabilir, bu önemli bir sapmaya sebep olabilir. İkinci varsayım ise ‘j’ belirli bir zaman aralığı içindeki sağkalım olasılığı (p_j)’nin bir önceki zaman aralıklarından bağımsız olduğudur.”

Tablo 1: Yaşam Tablosu

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Aralık sayısı (interval)	Aralık başında ki hasta sayısı (No alive begining of interval)	Aralıkta gözlemlenen çıkan veya kayıp olan hasta sayısı (No lost to follow up or with drawn alive during interval)	Aralıkta ki ölüm sayısı (No died during interval)	Aralıktaki risk altındaki hasta sayısı (No exposed to risk of dying during interval)	Aralıktaki ölme olasılığı (Proportion of dying)	Aralıktaki sağkalım olasılığı (proportion of surviving)	Kümülatif sağkalım (cumulative proportion surviving)
J	O_i	W_i	λ_i	O_i'	q_i	p_i	$(P_1 * P_2 * \dots * P_j)$
1	O_1	w_1	λ_1	O_1'	q_1	p_1	P_1
2	O_2	w_2	λ_2	O_2'	q_2	p_2	P_2
3	O_3	w_3	λ_3	O_3'	q_3	p_3	P_3
\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot
\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot	\cdot
n	O_n	w_n	λ_n	O_n'	q_n	p_n	P_n

3.1.3. Kaplan-Meier Yöntemi

Kaplan-Meier yöntemi, yaşam tablolarından farklı bir şekilde izlem sürelerinin eşit veya eşit olmayacak şekilde zaman aralıklarına bölmeden hayatta kalma ve ölüm olasılıklarının hesaplanmasına olanak sağlayan bir metottur. Bu metoda göre yaşam tablolarında çok az veri ile analiz yapılır ve nokta değerler tahmin edilir (2).

1958 yılında Kaplan ve Meier, Product – Limit metodunu sağkalım ilişki fonksiyonunu geliştirmişlerdir. Bilgisayar kullanımının gelişmesiyle birlikte bu metot küçük, orta ve büyük örneklem için kullanılmaya başlanmıştır (29). Güven aralıkları yaşam olasılığı için de hesaplanabilir. Kaplan-Meier metodu ile sağkalım eğrisi, medyan sağkalım süresinde de tahmin edilebilir (33).

Kaplan-Meier yöntemi genellikle hayatta kalma olasılığını tahmin etmek için uygulanır (39).

Kaplan-Meier yöntemi için varsayımlar:

- Sansür ile sonuç arasında bir ilişki yoktur. Kaplan-Meier yöntemi, sansür olasılığının ilgi sonucuyla ilişkili olmadığını varsaymaktadır. Bu geçerli olabilir veya olmayabilir.
- Hayatta kalma olasılıkları çalışmaya erken ve geç katılan katılımcılar için aynıdır. Sağkalımı etkileyebilecek durumların (daha iyi veya farklı tedaviler), bir grup olarak hastalarda sağkalım temel riskini değiştirdiği varsayılmaz.
- Olaylar belirtilen zamanlarda meydana geldi. Ancak, bazen bir etkinliğin kesin tarihi bilinmeyebilir ([https://www.ajodo.org/article/S0889-5406\(17\)30606-6/pdf](https://www.ajodo.org/article/S0889-5406(17)30606-6/pdf), Erişim tarihi: 2 Ekim 2019).

Bu metotta N birim için izlem (yaşam süreleri) $t_1 < t_2 < t_3 < t_4 < \dots < t_n$ olmak üzere yaşam fonksiyonu eşitlik (1.1) verilmiştir. Yaşam fonksiyonu (Y(t)), standart hatası (SE(Yt)) ve eklemeli ölüm fonksiyonu ($\Lambda(t)$) sırasıyla (1.2) ve (1.3) de verilmiştir (34).

$$Y(t) = \prod [(N-i+1 - \delta_i) / (N-i+1)] \quad (1.1)$$

$$SE(Y_t) = Y_t \left[\sum (\delta_i / ((N-i)(N-i+1))) \right]^{0.5} \quad (1.2)$$

$$\Lambda(t) = -\ln Y(t) \quad (1.3)$$

Ayrıca farklı olan grupların karşılaştırılmasında farklı yaşam fonksiyonları ve buna bağlı olarak farklı yaşam süresi, bu metot ile farklı tedavi yöntemleri elde edilmiştir. Bu testlerin karşılaştırılması için dört test vardır. Bunlar Tarone-Ware testi, Breslow-Wilcoxon testi, Log-Rank testi ve Mantel-Cox testidir.

3.1.4. Cox Regresyon Yöntemi

Cox regresyon yöntemi verilerde bağımlı değişken (hayatta kalma süresi) ve bağımsız değişkenler (ırk, yaş, tedavi yöntemi vb.) arasında olan neden ve sonucu belirler. Cox regresyon yönteminde iki varsayım vardır. Birincisi bağımsız değişkenlerin bağımlı olan değişkenler üzerine etkisi log linear olmaktadır. İkincisi ise bağımlı olan değişkenlerin log linear fonksiyonu ile bağımlı değişken arasındaki çarpımsal ilişkidir (2).

Sağkalım analizi yöntemleri içerisinde güçlü bir istatistiksel yöntem olan Cox Regresyon Yöntemi ölüm risklerinin ortaya çıkmasını sağlar (35).

Cox regresyon analizinde ilgilenilen değişkenin modele katkısı olup olmadığına bakılır. B değerinin pozitif veya negatif çıkması ilgilenilen değişkenin sağkalım süresine göre riskini ifade eder. B değerinin pozitif çıkması daha çok risk olduğunu gösterirken negatif değer çıkması da daha az risk olduğunu ifade eder. Hazard fonksiyonunu, $Exp(\beta)$ değeri ifade etmektedir. “ $Exp(\beta)$ değeri, ele alınan modelde önemli olan düzeyin referans kategorisine göre ne kadar riskli olduğunun yorumlanması için kullanılmaktadır.”

Cox Regresyon Modeli belirli bir zaman diliminde izlem içerisinde olan bir sonucun ortaya çıkması ile olguların değerlendirilip, bu sonucun meydana gelmesine katkıda bulunduğu ikiden fazla değişkenin etkilerinin araştırıldığı modeldir (17).

Cox orantılı tehlikeler modeli, hayatta kalma verilerini modellemek için muhtemelen en yaygın kullanılan yöntemdir. Açıklayıcı bir değişkene sahip veriler için, örneğin, bir değişken, parametrik olmayan Kaplan-Meier sağkalım olasılıklarının çizilmesi gibi yöntemler, karşılaştırılan gruplar makul derecede benzerse yeterli olabilir. Ancak çoğu zaman, karşılaştırılan gruplar birçok bakımdan farklıdır. Farklı yaş dağılımları, kadın ve erkeklerin farklı oranları, farklı sigara içme alışkanlıkları vb. olabilir. Bu farklılıklar gerçekten ilgilendiğimiz ortak değişkenlere ek olarak gelir ve analiz bu diğer farklılıkları telafi etmek için ayarlanmalıdır; aksi takdirde analizi karışabilir. Cox orantılı tehlike modeli, hayatta kalma verilerini saptamak için yarı parametrik bir modeldir (23).

Cox’un çalışmasında; hayatta kalma sürecinde bireylerin karakteristik özellikleri araştırılır ve bu özellikler ele alınır (17).

“Cox Regresyon Modeli, sağkalım analizinde en fazla kullanılan bir regresyon modelidir. 1972 yılında Cox tarafından geliştirilen regresyon modeli sağkalım analizinde önemli bir gelişme göstermiş ve Cox’un önerileri Kalbfleisch ve Prentice’in katkıları ile şimdiki yerini almıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Cox Regresyon Modeli zamana bağlı açıklayıcı değişkenleri ve sabit açıklayıcı değişkenleri içeren Cox Regresyon Modeline genişletilmiştir (21).”

Tehlike fonksiyonu, hayatta kalma analizinde çok önemli bir rol oynar. En yaygın kullanılan hayatta kalma regresyon modeli olan Cox orantılı tehlikeler modeli, öngörülerin ve zaman-olay ilişkisini tehlike fonksiyonu aracılığıyla araştırır. Tahmin edicilerin tehlike üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu ve bu etkinin zaman içinde sabit olduğu varsayılmaktadır.

Sağkalım analizinde bu regresyon yapıldığında bağımlı değişkene etki eden bağımsız değişkenin sayısına bağlı regresyon eşitliği değişir ve bu eşitlikler (1.4) ve (1.5) verilmiştir.

Tek bağımlı değişken olması halinde

$$h(t) = [h_o(t)]e^{\beta x_1} \quad (1.4)$$

Çoklu bağımlı değişken olması halinde

$$h(t) = [h_o(t)]e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)} \quad (1.5)$$

Bu eşitliklerde, (X_1, X_2, \dots, X_p) ortak değişkenlerdir, z bağımsız değişken vektörü, t yaşam süresi ve β ise regresyon katsayı vektörü, $h_o(t) z=0$ olduğunda temel ölüm fonksiyonudur. β regresyon katsayısının önem testinde ise üç farklı test vardır, Wald testi, Benzerlik Oranı testi ve Score testidir (25).

Cox modelleri büyük bir popülerlik kazanmıştır, çünkü araştırmacının veriler için belirli bir hayatta kalma dağılımını üstlenmesini gerektirmezler. Bunun yerine, bu modeller bir tehlike işlevi kullanır. Temel tehlike fonksiyonunu tahmin ederken, bir Cox modeli, kümülatif tehlike fonksiyonunun parametrik olmayan Nelson-Aalen tahmincisinin bir genellemesi olan Aalen-Breslow tahmincisi kullanır (<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. Erişim tarihi: 10 Mart 2019). Hayatta kalma dağılımının parametrik bir formunun olmaması Cox

modeline diğ er adını, semiparametrik modelini verir, çünkü modelde tahmin edilebilecek tek parametre tahmincilerin tehlikeyi nasıl etkilediğini açıklayan parametrelerdir.

Cox modelinin uygulanmasında kolay görünmesine rağmen, kontrol edilmesi gereken önemli bir varsayım var. Cox modeli, altta yatan tehlikenin zaman içinde nasıl değiştiğine bakılmaksızın tahmincilerin değerleri arasında orantılı tehlikeler olduğunu varsaymaktadır (kuşkusuz, zamanla değişen değişkenlerin eklenmesi bu varsayımı etkiler). Oransal risk modeli tamamen bu varsayım etrafında inşa edildiğ inden, belirli bir veri setindeki bir dizi belirleyici için geçersiz olması durumunda, o zaman Cox modeli bu veri setinde kullanılmamalıdır ve herhangi bir sonuç sorgulanabilir(1). Bu konunun bir yolu, temel tehlikenin stratumdan stratuma farklı olabileceğ i, zamana bağı lı değişkenleri içeren bir modele uyması için tabakalı bir Cox modeline uymakta ve dümdüz ileri olmayacaktır.

Cox modelinde test edilen tüm tahminciler için orantısal risk varsayımını incelemek önemlidir. Sürekli bir tahminci için orantılı tehlikeleri değerlendirmenin bir yolu, Schoenfeld kalıntılarını zamana karşı çizmektir. Eğer orantısal tehlikelerin varsayımı geçerliyse, Schoenfeld kalıntıları sıfıra yakın rastgele bir dağ ınık gibi görünmelidir(10). Bir tıbbi tedavi veya hastalık durumu gibi kategorik bir belirleyici incelenirken, Kaplan-Meier'in log log dönüşümünü karşılaşt ırmak en kolay yöntemdir. Farklı kategoriler için hayatta kalma eğ rileri. Orantılı tehlikeler altında, eğ riler yaklaşık olarak paralel olmalı ve zamanla kesişmemelidir. Erken zaman noktalarındaki bir miktar geçişin, hayatta kalma tahminlerinde bir gürültü ürünü olabileceğ ine ve orantısal tehlikelerin varsayılmasının ihlal edilmediğ ine dikkat edin. Hem Schoenfeld artıkları hem de Kaplan-Meier tahminleri SAS gibi istatistiksel yazılımlardan kolayca elde edilebilir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2017 yılı ile 2018 yılı arasında son bir yılda Dicle Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde tedavi gören 334 meme kanseri hastasına ait veriler kullanılmıştır. Hastanın sağkalımı üzerinde etkili olan değişkenler belirlenmeye çalışılmıştır. Araştırmada incelenen değişkenler; Cinsiyet, Yaş, BMI, Menopoz, Tümör çapı, Histoloji, Lenf nodu, Grade, Östrojen, Progesteron, C-ERB 2, Ki67, Nüks durumu, Nüks yeri, Metastaz şekli, Takip süresi, Evre ve Sağkalım'dır. Önemli bulunan değişkenler sırayla; Lenf nodu, Nüks durumu, Nüks yeri ve Metastaz şekli olarak bulunmuştur. Önemli bulunan değişkenler kullanılarak Yaşam Tablosu, Kaplan – Meier ve Cox Regresyon Yöntemleri ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Kullanılan yöntemlerin tanımlayıcısı olan istatistikler sunulmuştur.

Kullanılan istatistikler tıbbi tanımlardan ziyade onkoloji hastalarının sağkalım yöntem sonuçlarını ve bu yöntemlerin birbirlerine göre farkları gösterilmiştir.

Log Rank (Mantel-Cox) testi, iki örneğin sağkalım dağılımlarını karşılaştıran bir hipotez testidir. Parametrik olmayan bir test olup, veriler doğru, çarpık ve sansürlü olduğunda kullanıma uygundur (teknik olarak sansür bilgilendirici olmamalıdır). Ölçüm, olayın zamanı geldiğinde (ilk tedaviden kalp krizine kadar geçen süre gibi), kontrol tedavisine kıyasla yeni bir tedavinin etkinliğini belirlemek için klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılır. Bu test bazen Nathan Mantel ve David Cox'un adını taşıyan Mantel-Cox testi olarak adlandırılır. Logrank testi aynı zamanda zaman katmanlı bir Cochran-Mantel-Haenszel testi olarak da görülebilir.

Breslow (Generalized Wilcoxon), hayatta kalma dağılımlarının eşitliğini karşılaştıran için bir test çeşididir. Zaman noktaları, her zaman noktasında risk altındaki vakaların sayısına göre ağırlıklandırılır. Her zaman noktası diğeriyle aynı öneme sahipse, sağkalım eğrilerini karşılaştırmak için genellikle log-rank testi kullanılır. Nadir durumlarda, bazı araştırmacılar, daha fazla sayıda deneğin bulunduğu zaman noktasına daha fazla ağırlık vermekle ilgilenebilirler. O zaman log sıralaması uygun değildir. Breslow Genelleştirilmiş Wilcoxon sıra toplamı testi gibi diğer yöntemler bu durumda kullanılır. Bu yöntem Gehan ve Breslow testi olarak da bilinir. Risk altındaki deneklerin sayısına göre ağırlıklandırıldığı için bu yöntem başlangıç zaman noktalarına daha fazla ağırlık verir.

Tarone-Ware testi logrank testinin bir çeşididir. Sağkalım analizinde iki farklı sağkalım dağılımını karşılaştırmak için kullanılır. Tarone-Ware testi, aşağıdaki çeşitli durumları karşılaştırmak için kullanılabilir:

- Tıbbi bir çalışmada iki tedavi grubu,
- Bir dizi çarpışma testinde iki farklı otomobil modelinde sürücüler,

- Arka plan yeri ve test yeri arasında yer altı sularına uyumu karşılaştıran bir proje kullanılabilir.

Tarone-Ware Testinin Varsayımları; Tarone-Ware testini kullanmak için, iki popülasyonunuzun aynı dağıldığını ve aynı zamanda değişkenlik gösterdiğini varsaymalısınız. Ayrıca, geçici stabilite (zaman içinde şiddetli bir değişiklik yok) ve mekansal değişkenlik (test bölgesi üzerinde tutarlı veriler) olmadığını varsaymanız gerekir. Tarone-Ware testi çok küçük numuneler için ideal değildir; Genellikle 8 ila 10 ölçüm önerilir. Veri kümesinde normallik gerektirmez.

Bu testler, gruplar arasındaki olayın zaman içindeki farklılıklarının istatistiksel önemini değerlendirmek için kullanılabilir. Bu testlerin çoğunun sadece oldukça büyük numune boyutlarında güvenilir sonuçlar vereceğini belirtmek önemlidir. Belirli bir durumda hangi testin kullanılacağına ilişkin geniş çapta kabul görmüş bir kılavuz yoktur. Gehan–Breslow–Wilcoxon yöntemi erken zaman noktalarında ölümlere daha fazla ağırlık verir, bu da mantıklıdır. Bununla birlikte, hastaların büyük bir kısmı erken sansürlendiğinde sonuçlar yanıltıcı olabilir. Buna karşılık, log-rank testi tüm zaman noktalarına eşit ağırlık verir ve orantılı tehlike varsayımı doğruysa iki testten daha güçlüdür. Oransal tehlikeler, tehlike fonksiyonlarının (zaman başına ölüm) oranının tüm zaman noktalarında aynı olduğu anlamına gelir. Dolayısıyla, kontrol grubundaki ölümler tüm zaman noktalarında tedavi edilen gruptaki hızın iki katı oranında meydana gelirse, oransal tehlike varsayımı doğrudur. Bu nedenle, genelleştirilmiş Wilcoxon testlerinin iki sağkalım eğrisindeki erken farklılıkları saptaması daha olasıdır, oysa log-rank testi doğru kuyruklardaki farklılıklara daha duyarlıdır. Kaplan-Meier hayatta kalma eğrileri kesişirse, bu orantısız bir tehlikeye işaret eder, bu durumda Peto Peto Prentice, Tarone-Ware veya Fleming-Harrington testleri gibi log-rank testine alternatiflerin kullanılması gerekebilir.

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan verilerde ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri verildi. Veriler sağkalım değişkenine göre iki gruba ayrıldı. Bu gruplara normallik testi uygulandı. 310 kişilik sağ kalan grupta takip süresi değişkeni Kolmogorov-Smirnov'a göre veriler normal dağılmıştır ($p=0,058$). 19 kişilik ölen grupta ise takip süresi değişkeni Shapiro-Wilk testine göre veriler normal dağılmamıştır ($p=0,003$).

Veri setindeki değişkenlerin farklı ölçütlere ya da belirli bir amaca göre iki ya da çok yönlü çapraz tablo biçiminde sınıflandırılması halinde değişkenlerin belirlenen özellikleri arasında bir bağımlılığın olup olmadığına kategorik değişkenlerin sağkalım üzerine etkisine bakmak için Ki-kare testi (Chi-Square test) uygulandı.

Genel sağkalım, hastalısız sağkalım, genel sağkalıma hastalığın evresinin etkisi ve hastalısız sağkalım evrenin etkisine bakmak için Kaplan-Meier testi uygulandı.

Araştırmada elde edilen değişkenler kullanılarak Yaşam Tablosu, Kaplan – Meier ve Cox Regresyon Yöntemleri ile karşılaştırmalar yapılmıştır ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi dikkate alınmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçları değerlendirmek ve istatistiksel analizleri yapmak için, SPSS 24,0 for Windows programı kullanılmıştır. Çalışmada sonuçlar değerlendirilirken %95’lik güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi dikkate alınmıştır.



5. BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan veri setinde 334 meme kanserli hastanın sağkalım analiziyle üç farklı yöntemi kıyaslanmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması $47,9 \pm 10,8$ olarak hesaplandı.

Tablo 2.1: Klinik ve demografik bulgular

Yaş	n	%
<19	9	2,7
20-39	83	24,9
40-59	122	36,5
60>	120	35,9
Cinsiyet	n	%
Kadın	332	99,4
Erkek	2	0,6
BMI değeri	n	%
<30	210	62,9
>30	124	37,1
Menopoz	n	%
pre-menopoz	208	62,3
post-menopoz	126	37,7

Hastaların 332(%99,4)'si kadındı. BMI değeri <30 olanlarda 210(%62,99) , 30> olanlarda ise 124(%37,1) tür. Menopoza baktığımızda ise premenopoz oranı 208(%62,3), postmenopoz 126(%37,7) dir (**Tablo2.1**).

Tablo 2.2: Patolojik bulgular

Histoloji	n	%	ER	n	%
Duktal	275	82,3	Pozitif	195	58,4
Lobüler	37	11,1	Negatif	139	41,6
Medüller	11	3,3			
Papiller	11	3,3			
Tümör çapı			PR		
T0	15	4,5	Pozitif	198	59,3
T1	62	18,6	Negatif	136	40,7
T2	223	66,8			
T3	29	8,7			
T4	5	1,5			
Lenf Nodu			C-ERB 2 reseptörü		
n ₀	146	43,7	Pozitif	160	47,9
n ₁	98	29,3	Negatif	147	44,0
n ₂	59	17,7	Bilinmiyor	27	8,1
n ₃	31	9,3			
Evre (TNM)			Ki 67		
0	2	0,6	<14	33	9,9
1	21	6,3	>14	58	17,4
2	156	46,7			
3	39	11,7			
4	5	1,5			
Grade					
1	50	15,0			
2	211	63,2			
3	71	21,3			

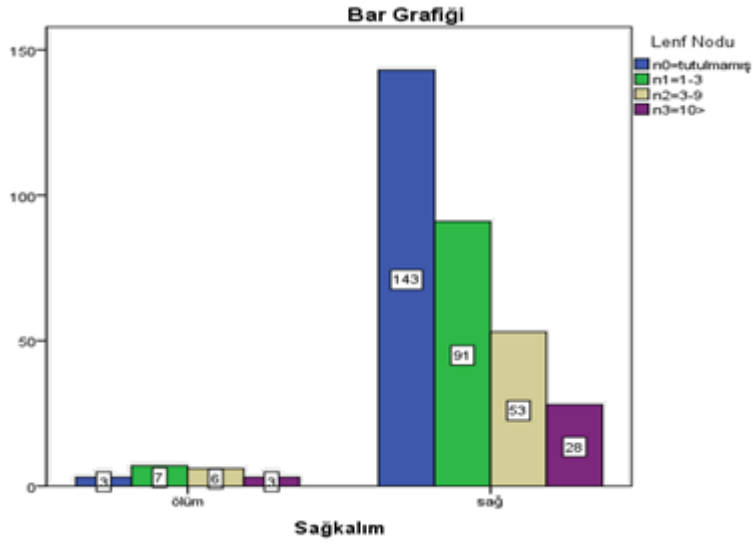
Histopatolojik değerlendirmede en sık invaziv duktal karsinom 275(%82,3) saptandı. Hastaların çoğuna tümör boyutu T2 (n=223 , %66,8) aşamasında tanı konuldu. Hastaların sadece 146(%43,7)'sında lenf nodu tutulumu yoktu. Olguların TNM evresine bakıldığında 334 hastadan sadece 223 hastanın evresine ulaşıldı. 2 olgu evre 0, 21 olgu evre I, 90 olgu evre IIA, 66 olgu evre IIB, 31 olgu evre IIIA, 3 olgu evre IIIB, 5 olgu evre IIIC, 5 olgu evre IV olarak bulundu. Olgu sayılarının istatistiksel analiz yapılmasına imkân vermemesi sebebiyle olgular evre 0(%0,6), I(%6,3), II(%46,7), III(%11,7), IV(%1,5) şeklinde gruplandırılmıştır. TNM evreleme sistemine göre yarıya yakını Evre 2 (n=156 , %46,7) idi. Çalışmamızda ER 195'i pozitif (%58,4), PR 198'i pozitif (%59,3) ve C-ERB 2 reseptörü 160'ı pozitif (%47,9) bulundu. Olguların 91'inde Ki 67 değerine ulaşıldı. 91 olgudan 33(%9,9) tanesi 14'ten küçük, 58(17,4) tanesi 14'ten büyüktür. Tümör dokusunun malignite derecesi ve farklılaşması olan Grade olgularından 211'i (%63,2) orta derecededir (**Tablo2.2**).

Tablo 3: Kategorik değişkenlerin sağ kalım üzerine etkisi (Ki-kare testi)

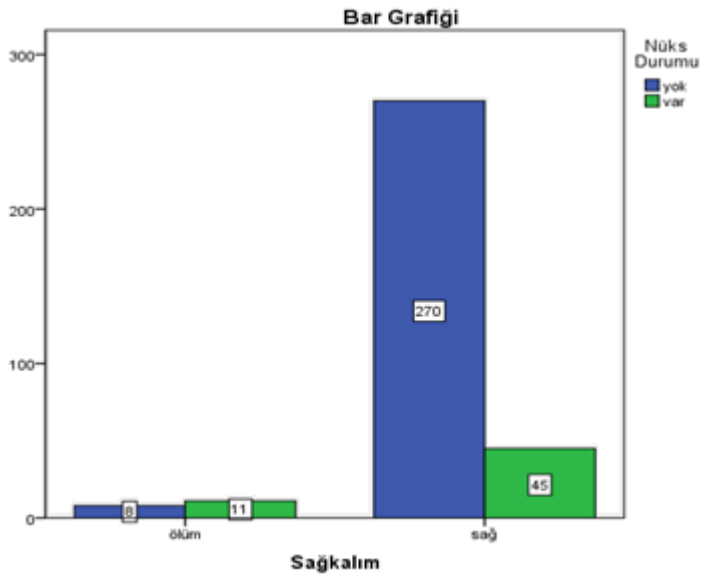
	Sağkalım		χ^2	p
	Sağ	Ölü		
BMI değer				
<30	199	11	0,214	0,64
>30	116	8		
Menopoz				
Pre-menopoz	198	10	0,798	0,37
Post-menopoz	117	9		
Tümör çapı				
T1	73	4	0,045	0,83
T2	242	15		
Histoloji				
Duktal	261	14	1,037	0,31
Lobüler	54	5		
Lenf nodu				
N1	234	10	4,268	0,03
N2	81	9		
Grade				
1	116	5	0,893	0,34
2	197	14		
ER				
Pozitif	182	13	0,835	0,36
Negatif	133	6		
PR				
Pozitif	188	10	0,369	0,54
Negatif	127	9		
C-ERB 2 reseptörü				
Pozitif	149	11	0,806	0,36
Negatif	166	8		
ER,PR,C-ERB 2				
Triple negatif	42	1	1,049	0,30
Pozitif	272	18		
Nüks durumu				
Yok	270	8	24,41	0,001
Var	45	11		
Nüks yeri				
Yok	278	12	11,11	0,001
Kemik	34	7		
Metastaz şekli				
Yok	280	12	10,79	0,001
Lokal	35	7		

Veri setindeki kategorik değişkenlerin belirlenen özellikleri arasındaki bağımlılık incelendiğinde; BMI değeri, menopoz, tümör çapı, histoloji, lenf nodu, grade, er, pr, c-erb 2 reseptörü gibi değişkenlerin sağ kalıma etkilerinin olmadığı gözlemlendi. Ama; lenf nodu, nüks durumu, nüks yeri ve metastaz şeklinin sağ kalıma etkisi olduğu gözlemlendi (**Tablo 3**).

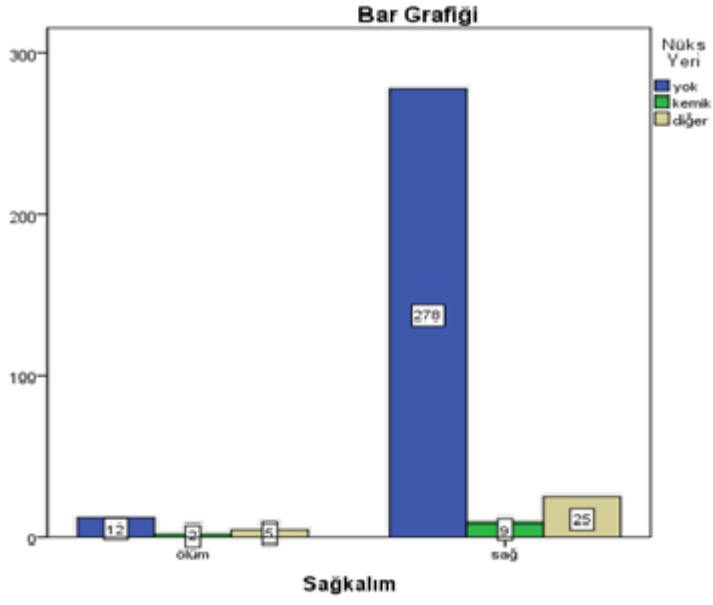
Sağkalım'a etkisi olan değişkenlerin bar grafikleri;



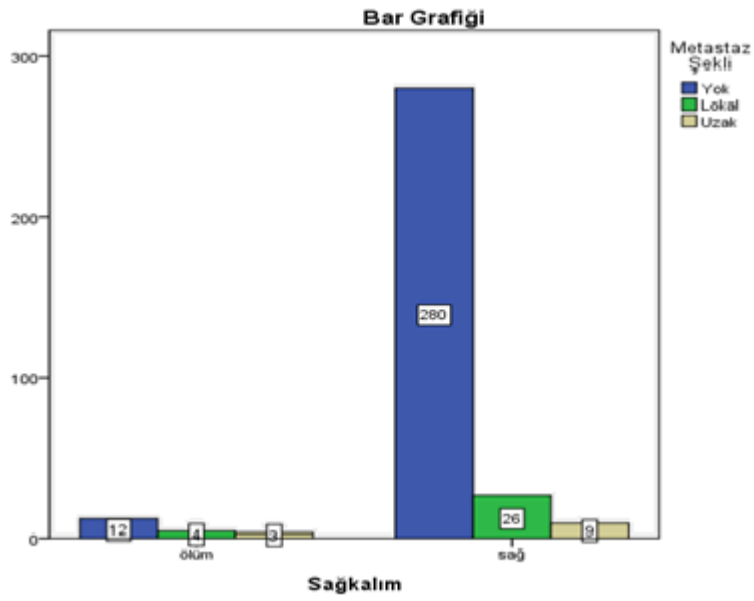
Şekil 4.1: Lenf nodu için sağkalım grafiği



Şekil4.2: Nüks durumu için sağkalım grafiği



Şekil4.3: Nüks yeri için sağkalım grafiği



Şekil 4.4: Metastaz şekli için sağkalım

- **Genel sağkalım**

Olgulardan elde edilen veriler Genel Sağkalım (GSK) açısından istatistiksel olarak incelendiğinde; tahmini ortanca (hayatta kalma) 248,87±28,17 aydır. Beş hasta takip dışı kalmıştır bu sebeple bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiş, analizler 329 olgunun verisiyle gerçekleşmiştir. Olgulardan 329 hastanın 19'u ölümlle sonuçlandı. Ölen hastaların ortanca (hayatta kalma) 63,45±40,08 aydır.

Tablo 4.1: Demografik faktörler ve GSK analizi

	Olgu sayısı (%)	Ex (%)	GSK(Ay)	p değeri
Yaş				
<19	9(2,7)	0(0,0)	68,29	0,06**
20-39	83(24,9)	3(0,9)	72,67	
40-59	122(36,5)	6(1,8)	72,98	
60>	120(35,9)	10(3,0)	86,18	
BMI				
<30	210 (62,9)	11(3,3)	79,93	0,20*
30>	124 (37,1)	8 (2,4)	73,57	
Menopoz				
pre-menopoz	208(62,3)	10(3,0)	73,55	0,038*
post-menopoz	126(37,7)	9(2,7)	84,0	

*:Bağımsız Student-t Test, **:Tek Yönlü Varyans Analizi

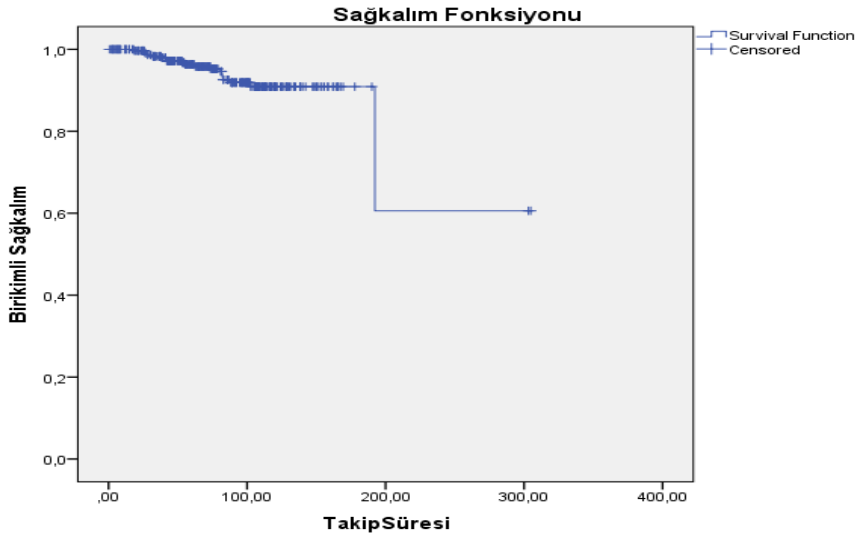
Tablo 4,1 incelendiğinde, kişisel özelliklerin GSK üzerindeki etkisine bakıldığında, Menopoz'un ortalama GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulundu (**p=0,038**).

Tablo 4.2: Patolojik faktörler ve GSK analizi

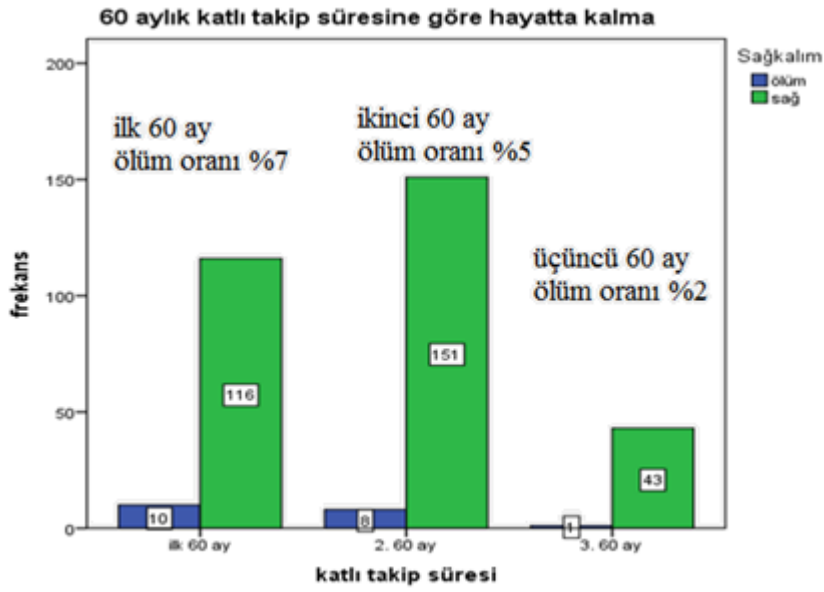
	Olgu sayısı(%)	Ex(%)	GSK(Ay)	p değeri
Tümör çapı				
tyok	15(4,5)	0(0,0)	74,70	0,097**
t1	62(18,6)	4(1,2)	72,83	
t2	223(66,8)	13(3,9)	81,66	
t3	29(8,7)	2(0,6)	61,25	
t4	5(1,5)	0(0,0)	54,97	
Histoloji				
duktal	275(82,3)	14(4,2)	77,46	0,979**
lobüler	37(11,1)	3(0,9)	77,77	
medüller	11(3,3)	0(0,0)	74,19	
papiller	11(3,3)	2(0,6)	82,34	
Lenf Nodu				
n ₀	146(43,7)	3(2,1)	80,00	0,507**
n ₁	98(29,3)	7(7,1)	79,04	
n ₂	59(17,7)	6(10,2)	69,82	
n ₃	31(9,3)	3(9,7)	76,09	
KI67				
<14	33(36,3)	2(6,1)	66,68	0,94*
>14	58(63,7)	6(10,3)	66,12	
Grade				
gr1	50(15,0)	3(6,0)	83,51	0,007**
gr2	213(63,8)	14(6,6)	80,99	
gr3	71(21,3)	2(2,8)	62,75	
ER				
pozitif	195(58,4)	13(6,7)	80,05	0,229*
negatif	139(41,6)	6(4,3)	74,09	
PR				
pozitif	198(59,3)	10(5,1)	81,77	0,036*
negatif	136(40,7)	9(6,6)	71,33	
HER2				
pozitif	160(47,9)	11(6,9)	75,58	0,352**
negatif	147(44,0)	7(4,8)	77,63	
bilinmiyor	27(8,1)	1(3,7)	89,16	
Nüks Durumu				
yok	278(83,2)	8(2,9)	76,29	0,249*
var	56(16,8)	11(19,6)	83,85	
Nüks Yeri				
yok	293(87,7)	14(4,1)	76,99	0,820**
kemik	11(3,3)	2(18,2)	79,73	
diğer	30(9,0)	5(16,7)	82,20	
Metastaz Şekli				
yok	292(87,4)	12(4,1)	76,66	0,375**
lokal	30(9,0)	4(13,3)	79,23	
uzak	12(3,6)	3(25,0)	94,78	
Evre				
evre 0	2(0,9)	0(0,0)	68,77	0,471**
evre 1	21(9,4)	1(4,8)	65,11	
evre 2A	90(40,4)	3(3,3)	79,22	
evre 2B	66(29,6)	3(4,5)	81,94	
evre 3A	31(13,9)	2(6,5)	89,26	
evre 3B	3(1,3)	0(0,0)	73,59	
evre 3C	5(2,2)	0(0,0)	64,44	
evre 4	5(2,2)	1(20,0)	57,45	

*:Bağımsız Student-t Test, **:Tek Yönlü Varyans Analizi

Tablo 4,2 incelendiğinde; patolojik özelliklerin GSK üzerindeki etkisine bakıldığında, Grade'in ve Progesteron'un ortalama GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulundu ($p_1=0,007$, $p_2=0,036$).



Şekil 5.1: Genel sağkalım grafiği



Şekil 5.2: Genel sağkalım katlı takip süresi

- **Hastaliksız sağkalım**

Olgulardan elde edilen veriler Hastaliksız Sağkalım (HSK) açısından istatistiksel olarak incelendiğinde; ortanca(hayatta kalma) 226,7±12,90 aydır. Beş hasta takip dışı kalmıştır bu sebeple bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiş, analizler 329 olgunun verisiyle geręekleřmiřtir. Olgulardan 329 hastadan 55'inde nüks olduğu saptandı.

Tablo 5.1: Demografik faktörler ve HSK analizi

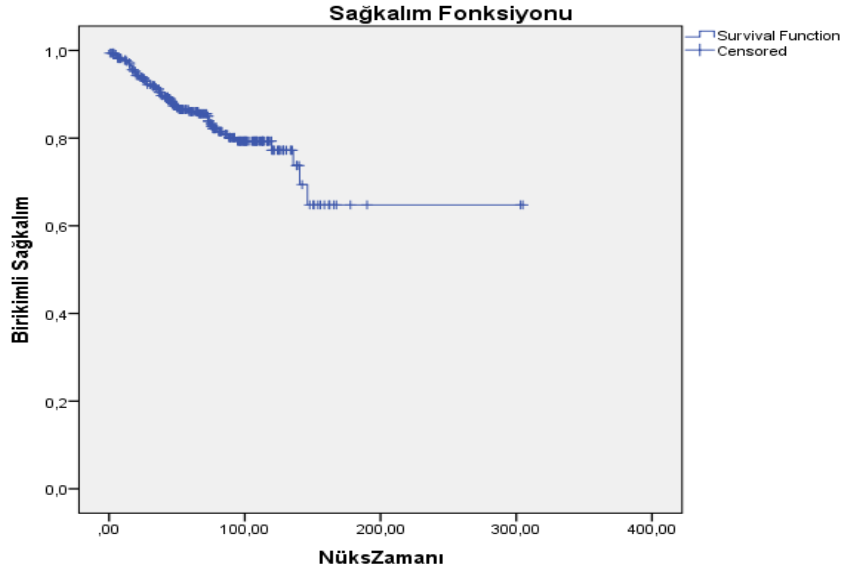
	Olgu sayısı (%)	Nüks (%)	HSK(Ay)	p değeri
Yaş				
<19	9(2,7)	1(11,1)	67,11	0,06
20-39	83(24,9)	18(21,7)	64,28	
40-59	122(36,5)	18(14,8)	66,56	
60>	120(35,9)	19(15,8)	79,39	
BMI				
<30	210 (62,9)	32(15,2)	74,98	0,02
30>	124 (37,1)	24(19,4)	63,36	
Menopoz				
pre-menopoz	208(62,3)	38(18,3)	66,52	0,03
post-menopoz	126(37,7)	18(14,3)	77,34	

Tablo 5,1 incelendiğinde; kişisel özelliklerin HSK üzerindeki etkisine bakıldığında, BMI (**p=0,02**) ve Menopoz (**p=0,03**) ortalama HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulundu.

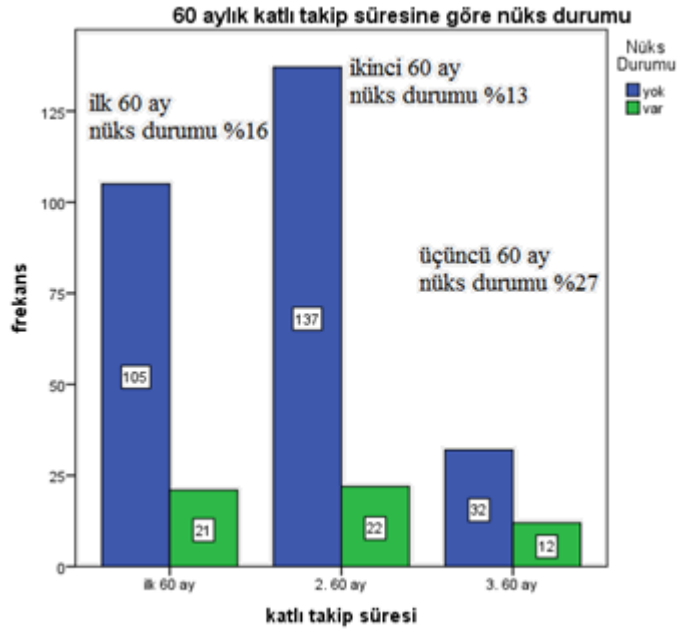
Tablo 5.2: Patolojik faktörler ve HSK analizi

	Olgu sayısı(%)	Nüks(%)	HSK(Ay)	p değeri
Tümör çapı				
Tyok	15(4,5)	4(7,1)	65,60	0,04
t1	62(18,6)	4(7,1)	69,23	
t2	223(66,8)	40(71,4)	74,56	
t3	29(8,7)	8(14,3)	48,83	
t4	5(1,5)	0(0,0)	54,97	
Histoloji				
duktal	275(82,3)	46(16,7)	70,34	0,86
lobüler	37(11,1)	7(18,9)	72,04	
medüller	11(3,3)	2(18,2)	64,41	
papiller	11(3,3)	1(9,1)	80,02	
Lenf Nodu				
n ₀	146(43,7)	18(12,3)	74,77	0,17
n ₁	98(29,3)	17(17,3)	71,06	
n ₂	59(17,7)	15(25,4)	59,36	
n ₃	31(9,3)	6(19,4)	71,46	
Kİ67				
<14	33(36,3)	4(12,1)	62,23	0,35
>14	58(63,7)	15(25,9)	54,22	
Grade				
gr1	50(15,0)	4(8,0)	80,17	0,003
gr2	213(63,8)	41(19,2)	73,57	
gr3	71(21,3)	11(15,5)	55,10	
ER				
pozitif	195(58,4)	33(16,9)	73,07	0,24
negatif	139(41,6)	23(16,5)	67,28	
PR				
pozitif	198(59,3)	35(17,7)	74,86	0,03
negatif	136(40,7)	21(15,4)	64,49	
HER2				
pozitif	160(47,9)	24(15,0)	69,60	0,38
negatif	147(44,0)	27(18,4)	69,71	
bilinmiyor	27(8,1)	5(18,5)	82,30	
Nüks Yeri				
Yok	293(87,7)	15(5,1)	75,58	0,001
Kemik	11(3,3)	11(100,0)	21,43	
Diğer	30(9,0)	30(100,0)	41,22	
Metastaz Şekli				
Yok	292(87,4)	17(5,8)	75,07	0,001
Lokal	30(9,0)	27(90,0)	40,20	
Uzak	12(3,6)	12(100,0)	40,74	
Evre				
evre 0	2(0,9)	0(0,0)	68,77	0,07
evre 1	21(9,4)	4(19,0)	52,10	
evre 2A	90(40,4)	11(12,2)	76,02	
evre 2B	66(29,6)	6(9,1)	76,62	
evre 3A	31(13,9)	5(16,1)	78,39	
evre 3B	3(1,3)	1(33,3)	57,35	
evre 3C	5(2,2)	0(0,0)	64,44	
evre 4	5(2,2)	4(80,0)	29,53	

Tablo 5,2 incelendiğine; Patolojik özelliklerin HSK üzerindeki etkisine bakıldığında, Tümör çapı (**p=0,04**), Grade (**p=0,003**), Pr (**p=0,03**), Nüks yeri (**p=0,001**) ve Metastaz şekli (**p=0,001**)'inde ortalama HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulundu.



Şekil 6.1: Hastalısız sağkalım grafiği



Şekil 6.2: Hastalısız sağkalım katlı takip süresi

- Genel sağkalıma hastalığın evresinin etkisi

Tablo 6.1: Genel sağkalım istatistikleri

	Gözleme alınan birey sayısı	Ölen birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan	Standart Hata	%95 Güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Sağkalım	334	19	315	94,3	54,81	40,08	44,12	82,76

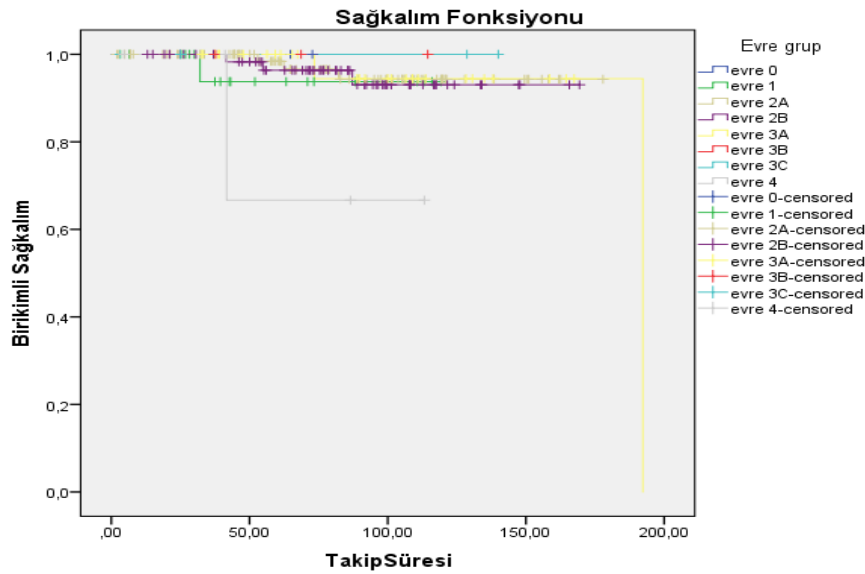
Tablo 6,1 incelendiğinde hasta sayısı 334 iken bu hastaların 19'u ölmüştür. Bireylerin %94,3'ü (315) sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

GSK'a hastalığın evresinin etkisini karşılaştırmak için hesaplanan Kaplan – Meier Analizinde üç test değeri bulunmaktadır.

Tablo 6,2 incelendiğinde sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel sağ kalıma hastalığın evresinin etkisi yoktur ($p_1=0,542$, $p_2=0,258$, $p_3=0,380$).

Tablo 6,2: Genel sağkalım için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırması

	Testin değeri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	5,980	0,542
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,933	0,258
Tarone-Ware	7,492	0,380



Şekil 7: Evrelere göre sağkalım grafiği

- **Hastaliksız sağkalıma evrenin etkisi**

Tablo 7,1: Hastaliksız sağkalım istatistikleri

	Gözleme alınan birey sayısı	Nüks olan birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan	Standart hata	%95 Güven Aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Nüks	334	56	278	83,2	54,81	40,08	44,12	82,76

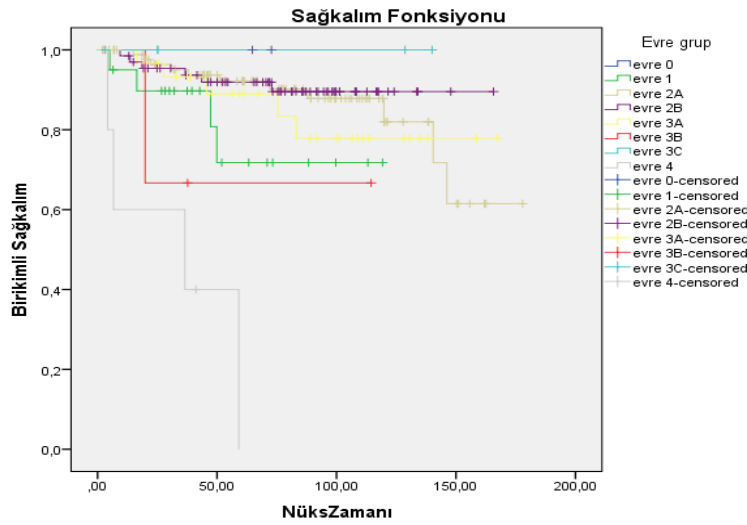
Tablo 7,1 incelendiğinde hasta sayısı 334 iken bu hastaların 56'sı nüks olmuştur. Bireylerin %83,2 (278)'si sansürlü veriyi oluşturmaktadır.

Hastaliksız sağkalıma evrenin etkisinin olup olmadığını karşılaştırmak için hesaplanan Kaplan – Meier Analizinde üç test değeri bulunmaktadır.

Tablo 7,2 incelendiğinde sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaliksız sağkalıma evrenin etkisi vardır ($p_{1,2,3}=0,001$).

Tablo 7.2: Hastaliksız sağkalım için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırması

	Testin değeri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	50,87	0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	47,28	0,001
Tarone-Ware	49,04	0,001



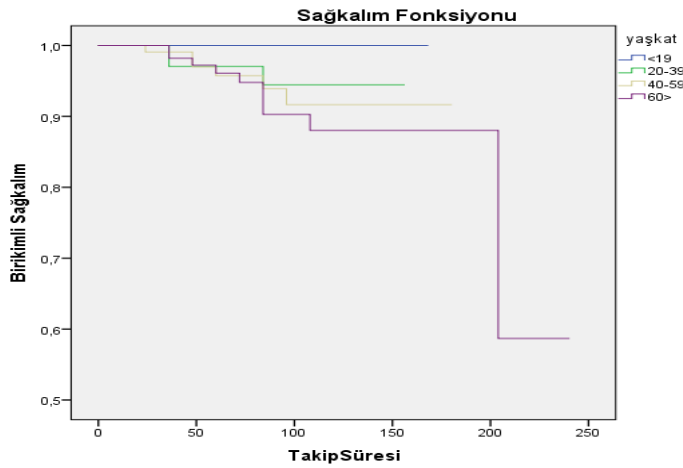
Şekil 8: Hastaliksız sağkalıma evrenin etkisi grafiği

- Yaşam Tablosu Analizi

Tablo 8.1: Yaş kategorilerine göre Yaşam tablosu sonuçları

Yaş kategorileri	Medyan değerleri (ay)	Wilcoxon (Gehan) testi	p değeri
<19	156	0,579	0,901
20-39	144		
40-59	168		
60>	240		

Tablo 8,1 incelendiğinde yaş kategorilerine göre sağkalım süresi medyanı 19 yaşından küçüklerde 156 ay, 20-39 yaşlarda 144 ay, 40-59 yaşlarda 168 ay, 60 yaşından büyüklerde 240 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden yaş kategorileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,901).



Şekil 9.1: Yaş kategorilerine göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği

- Kaplan-Meier Analizi

Tablo 8.2: Yaş kategorilerine göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Yaş kategorileri	Gözleme alınan birey sayısı	Ölen birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan (ay)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
<19	9	0	9	100	156	18,31	26,05	110,52
20-39	83	3	80	96,3	144	4,43	63,84	81,50
40-59	122	6	116	95,1	168	3,71	65,63	80,33
60>	120	10	110	91,6	240	4,49	77,28	95,07
Toplam	334	19	315	94,3	156	2,44	72,74	82,36

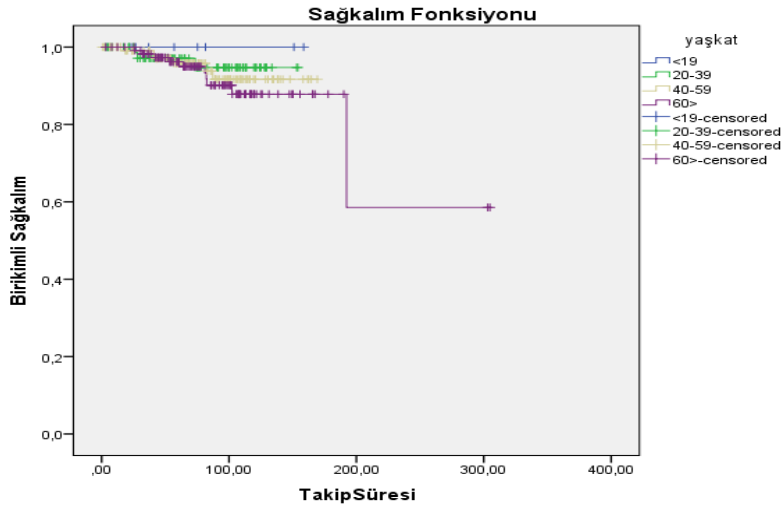
Tablo 8,2 incelendiğinde, yaş kategorilerine göre gözleme alınan birey sayısı 19 yaşından küçükler grubunda 9 birey varken ölen birey sayısı 0 sansürlü bireylerin sayısı 9 (%100), 20-39 yaş grubunda 83 birey varken ölen birey sayısı 3 sansürlü bireylerin sayısı 80(%96,3), 40-59 yaş grubunda 122 birey varken ölen birey sayısı 6 sansürlü birey sayısı 116(%95,1), 60 yaşından büyükler grubunda 120 birey varken ölen birey sayısı 10 sansürlü birey sayısı 110(%91,6) bulunmuştur.

19 yaşından küçüklerde sağkalım süresi medyanı 156 ay, 20 ve 39 yaş aralığında sağkalım süresi medyanı 144 ay, 40 ve 59 yaş aralığında sağkalım süresi medyanı 168 ay ve 60 yaşından büyüklerde sağkalım süresi medyanı ise 240 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 8.3: Yaş kategorileri için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması

	Test değerleri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,215	0,749
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,641	0,887
Tarone-Ware	0,891	0,828

Tablo 8,3 incelendiğinde Kaplan-Meier analizinde bulunan üç yöntemde sağkalım süresi yönünden yaş kategorileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p_1=0,749$, $p_2=0,887$, $p_3=0,828$).



Şekil 9.2: Yaş kategorilerine göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği

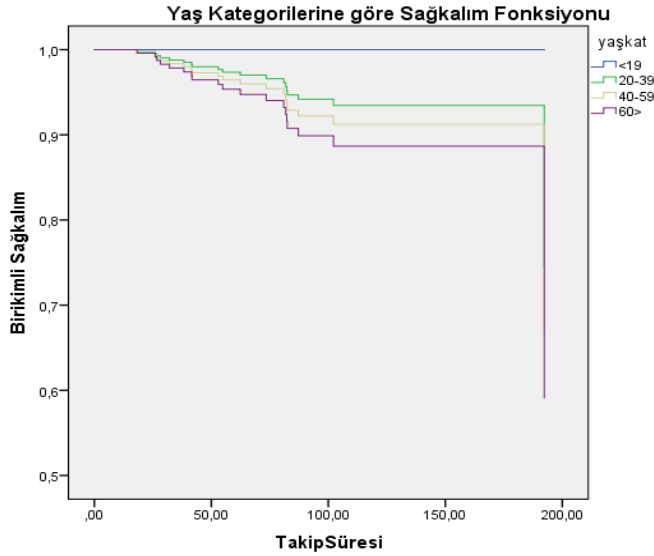
- **Cox Regresyon**

Tablo 8.4: Yaş kategorilerine göre Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Test değeri ve Önemlilik			%95 Güven aralığı		
	B	Wald	Sig	Exp (β)	Alt sınır	Üst sınır
Yaş kategorileri	2,093	1,215	0,749	8,113	0,000	4,346E+48

Tablo 8,4 incelendiğinde; hastanın yaş kategorilerinin sağkalım süresi üzerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,749).

B istatistiğinin pozitif işaret taşıması hastanın yaş kategorileri açısından sağkalım sürelerinin arttığı yönünde bilgi vermektedir. Exp (β) değerine bakıldığında; ilerleyen yaş kategorilerinde bir birimlik artış olduğunda, risk 8,113 kat artar.



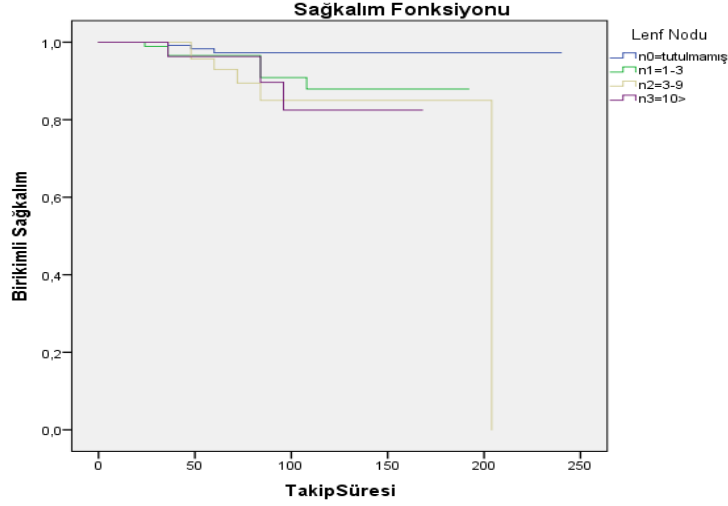
Şekil 9.3: Yaş kategorileri için Cox Regresyon sağkalım grafiği

- **Yaşam Tablosu Analizi**

Tablo 9.1: Lenf nodu için Yaşam tablosu sonuçları

Lenf nodu	Medyan değerleri (ay)	Wilcoxon (Gehan) testi	p değeri
n₀=tutulmamış	240	4,433	0,218
n₁=1-3	180		
n₂=4-9	196		
n₃=10>	156		

Tablo 9,1 incelendiğinde lenf noduna göre sağkalım süresi medyanı n_0 240 ay, n_1 180 ay, n_2 196 ay ve n_3 156 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden lenf noduna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,218$).



Şekil 10.1: Lenf nodu için Yaşam tablosu sağkalım grafiği

- **Kaplan-Meier Analizi**

Tablo 9.2: Lenf nodu için Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Lenf nodu	Gözleme alınan birey sayısı	Ölen birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan (ay)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
n_0	146	3	143	97,9	240	4,09	71,91	88,08
n_1	98	7	91	92,8	180	4,16	70,77	87,31
n_2	59	6	53	89,8	196	4,89	60,02	79,62
n_3	31	3	28	90,3	156	8,05	59,64	92,54
Toplam	334	19	315	94,3	156	2,44	72,74	82,36

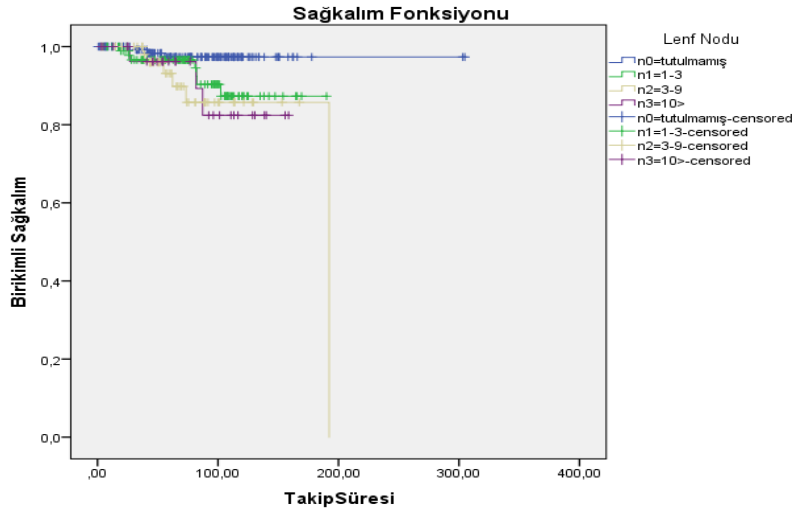
Tablo 9,2 incelendiğinde, lenf nodu için gözleme alınan birey sayısı n_0 grubunda 146 birey varken ölen birey sayısı 3 sansürlü bireylerin sayısı 143 (%97,8), n_1 lenf nodunda 98 birey varken ölen birey sayısı 7 sansürlü bireylerin sayısı 91(%92,8), n_2 lenf nodunda 59 birey varken ölen birey sayısı 6 sansürlü birey sayısı 53(%89,8), n_3 lenf nodunda 31 birey varken ölen birey sayısı 3 sansürlü birey sayısı 28(%90,3) bulunmuştur.

Lenf nodu için dört farklı kategoriye el aldık. Lenf nodunda n_0 tutulmamış olan hastaların sağkalım süresi medyanı 240 ay, n_1 1 ve 3 aralığında olan hastaların sağkalım süresi medyanı 180 ay, n_2 4 ve 9 aralığında olan hastaların sağkalım süresi medyanı 196 ay ve n_3 10'dan büyüklerde olan hastaların sağkalım süresi medyanı 156 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 9.3: Lenf nodu için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması

	Test değerleri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	7,941	0,047
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,467	0,215
Tarone-Ware	5,662	0,129

Tablo 9,3 incelendiğinde Kaplan-Meier analizinde bulunan üç yöntemin karşılaştırılması yapılmıştır. Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware testlerinde sağkalım dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,215$, $p=0,129$). Ama buna karşın Long Rank (Mantel-Cox) testinde sağkalım dağılımları açısından anlamlı bir fark vardır ($p_1=0,047$).



Şekil 10.2: Lenf nodu için Kaplan-Meier sağkalım grafiği

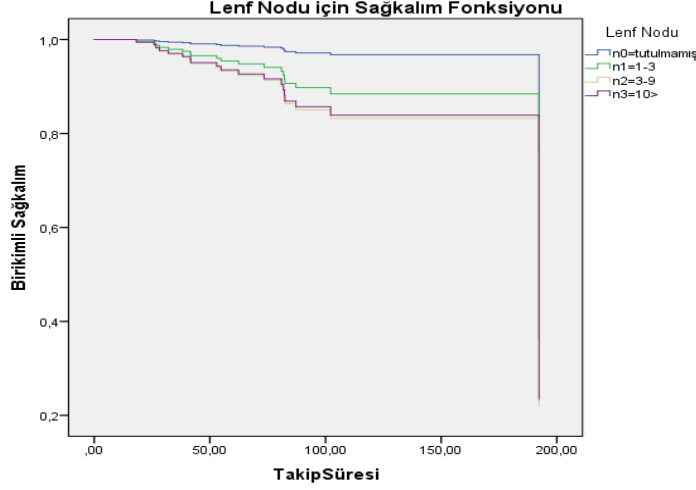
- **Cox Regresyon**

Tablo 9.4: Lenf nodu için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	B	Test değeri ve önemlilik		Exp (β)	%95 Güven aralığı	
		Wald	Sig		Alt sınıır	Üst sınıır
Lenf nodu	1,214	7,941	0,047	3,368	1,118	10,15

Tablo 9,4 incelendiğinde; hastanın lenf noduna göre sağkalım süresi üzerinde anlamlı bir fark vardır($p=0,047$).

B istatistiğinin pozitif işaret taşıması hastanın lenf nodu açısından sağkalım sürelerinin arttığı yönünde bilgi vermektedir. Exp (β) değerine bakıldığında; hastanın lenf noduna göre bir birimlik artış olduğunda, risk 3,368 kat artar.



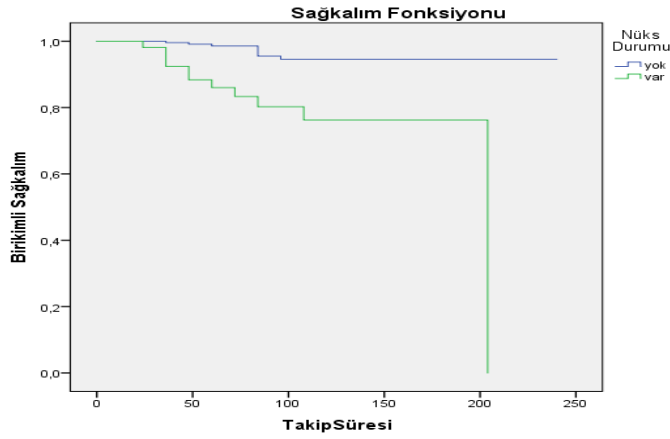
Şekil 10.3: Lenf nodu için Cox Regresyon sağkalım grafiği

- Yaşam Tablosu Analizi

Tablo 10.1: Nüks durumuna göre Yaşam tablosu sonuçları

Nüks durumu	Medyan değerleri (ay)	Wilcoxon (Gehan) testi	p değeri
Yok	240	23,02	0,001
Var	196		

Tablo 10,1 incelendiğinde nüks durumuna göre sağkalım süresi medyanı yok olanlarda 240 ay, var olanlarda ise 196 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,001$).



Şekil 11.1: Nüks durumuna göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği

- **Kaplan-Meier Analizi**

Tablo 10.2: Nüks durumuna göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Nüks durumu	Gözleme alınan birey sayısı	Ölen birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan (ay)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Yok	278	8	270	97,1	240	2,66	71,05	81,53
Var	56	11	45	80,3	196	6,17	71,47	96,23
Toplam	334	19	315	94,3	156	2,44	72,74	82,36

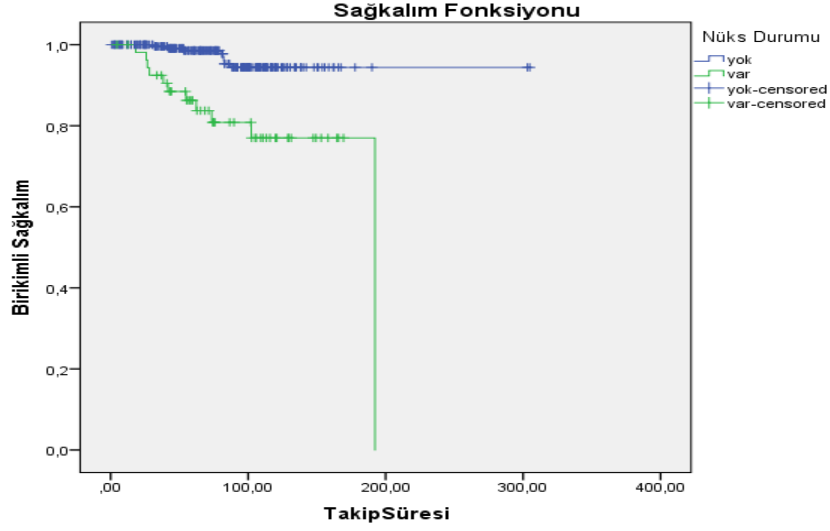
Tablo 10,2 incelendiğinde, nüks durumu için gözleme alınan birey sayısı yok olan grupta 278 birey varken ölen birey sayısı 8 sansürlü bireylerin sayısı 270 (%97,1), var olan grupta 56 birey varken ölen birey sayısı 11 sansürlü bireylerin sayısı 45(%80,3) olarak bulunmuştur.

Nüks durumu için nüks olmayan hastalarda sağkalım süresi medyanı 240 ay, nüks olan hastalar için sağkalım süresi medyanı ise 196 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 10.3: Nüks durumu için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması

	Test değerleri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	19,693	0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	22,160	0,001
Tarone-Ware	20,819	0,001

Tablo 10,3 incelendiğinde Kaplan-Meier analizinde bulunan üç yöntemde sağkalım süresi yönünden nüks durumuna göre anlamlı bir fark vardır ($p_{1,2,3}=0,001$).



Şekil 11.2: Nüks durumuna göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği

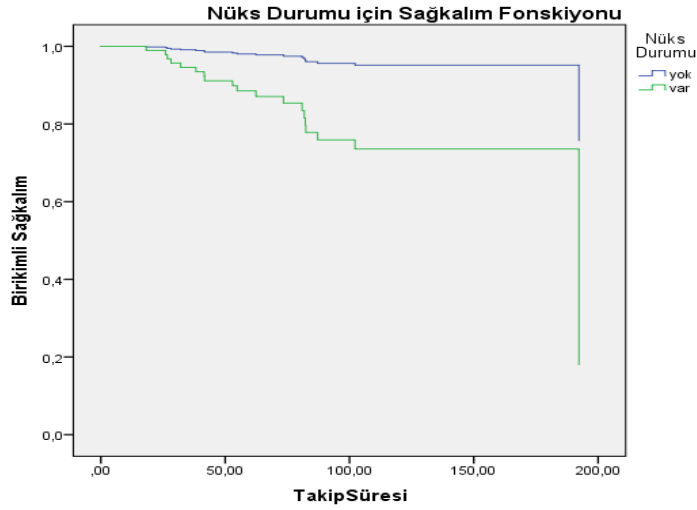
- **Cox Regresyon**

Tablo 10.4: Nüks durumu için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	B	Test değeri ve önemlilik		Exp (β)	%95 Güven aralığı	
		Wald	Sig		Alt sınıır	Üst sınıır
Nüks durumu	1,286	16,69	0,001	3,617	1,894	6,906

Tablo 10,4 incelendiğinde; hastanın nüks durumuna göre sağkalım süresi yönünden anlamlı bir fark vardır ($p=0,001$).

B istatistiğinin pozitif işaret taşıması hastanın nüks durumu açısından sağkalım sürelerinin arttığı yönünde bilgi vermektedir. Exp (β) değerine bakıldığında; hastanın nüks durumuna göre bir birimlik artış olduğunda, risk 3,617 kat artar.



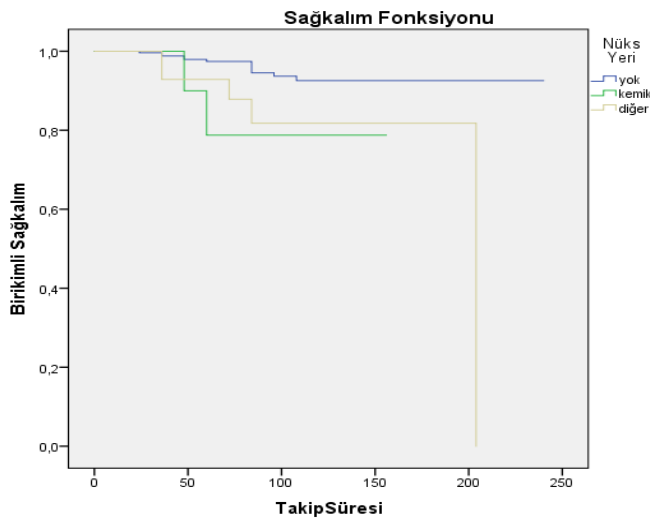
Şekil 11.3: Nüks durumu için Cox Regresyon sağkalım grafiği

- Yaşam Tablosu Analizi

Tablo 11.1: Nüks yerine göre Yaşam tablosu sonuçları

Nüks yeri	Medyan değerleri (ay)	Wilcoxon (Gehan) testi	p değeri
Yok	240	9,539	0,008
Kemik	144		
Diğer	196		

Tablo 11,1 incelendiğinde nüks yerine göre sağkalım süresi medyanı yok olanlarda 240 ay, kemik olanlarda 144 ay, diğer olanlarda ise 196 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden nüks yerine göre anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,008$).



Şekil 12.1: Nüks yerine göre Yaşam Tablosu sağkalım grafiği

- **Kaplan-Meier Analizi**

Tablo 11.2: Nüks yerine göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Nüks yeri	Gözleme alınan birey sayısı	Ölen birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan (ay)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Yok	290	12	278	95,8	240	2,63	71,95	82,32
Kemik	11	2	9	81,8	144	10,56	55,83	103,64
Diğer	30	5	25	83,3	196	8,80	64,20	100,21
Toplam	331	19	312	94,3	156	2,44	72,83	82,53

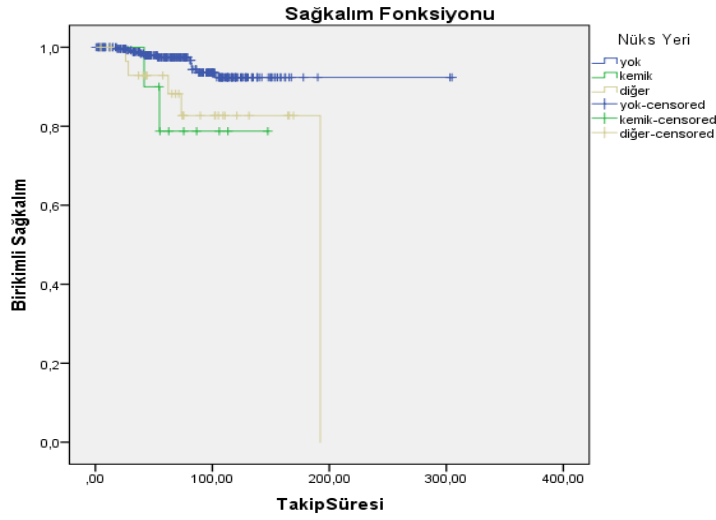
Tablo 11,2 incelendiğinde, nüks yeri için gözleme alınan birey sayısı yok olan grupta 290 birey varken ölen birey sayısı 12 sansürlü bireylerin sayısı 278 (%95,8), kemik olan grupta 11 birey varken ölen birey sayısı 2 sansürlü bireylerin sayısı 9 (%81,8), diğer olan grupta ise 30 birey varken ölen birey sayısı 5 sansürlü bireylerin sayısı 25 (%83,3) olarak bulunmuştur.

Nüks yeri için üç farklı kategoriyi ele aldık. Nüks olmayan hastaların sağkalım süresi medyanı 240 ay, nüks yeri kemik olan hastalarda sağkalım süresi medyanı 144 ay, nüks yeri kemik olmayan diğer gruptaki hastaların sağkalım süresi medyanı ise 196 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 11.3: Nüks yeri için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması

	Test değerleri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	9,021	0,011
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,945	0,011
Tarone-Ware	8,789	0,012

Tablo 11,3 incelendiğinde Kaplan-Meier analizinde bulunan üç yöntemde sağkalım süresi yönünden nüks yerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p_1=0,011$, $p_2=0,011$, $p_3=0,012$).



Şekil 12.2: Nüks yeri için Kaplan-Meier sağkalım grafiği

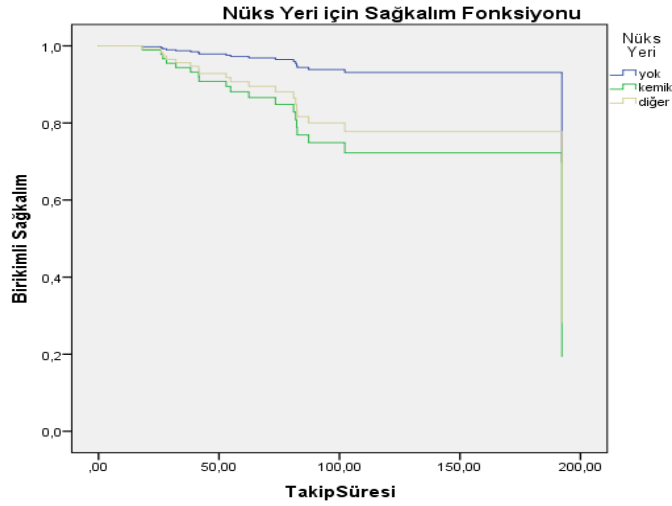
- **Cox Regresyon Analizi**

Tablo 11.4: Nüks yeri için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	B	Test değeri ve önemlilik		Exp (β)	%95 Güven aralığı	
		Wald	Sig		Alt sınır	Üst sınır
Nüks yeri	0,888	9,021	0,011	2,429	1,146	5,150

Tablo 11,4 incelendiğinde; hastanın nüks yerine göre sağkalım süresi üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur (**p=0,011**).

B istatistiğinin pozitif işaret taşıması hastanın nüks yeri açısından sağkalım sürelerinin arttığı yönünde bilgi vermektedir. Exp (β) değerine bakıldığında; hastanın nüks yerinde bir birimlik artış olduğunda, risk 2,429 kat artar.



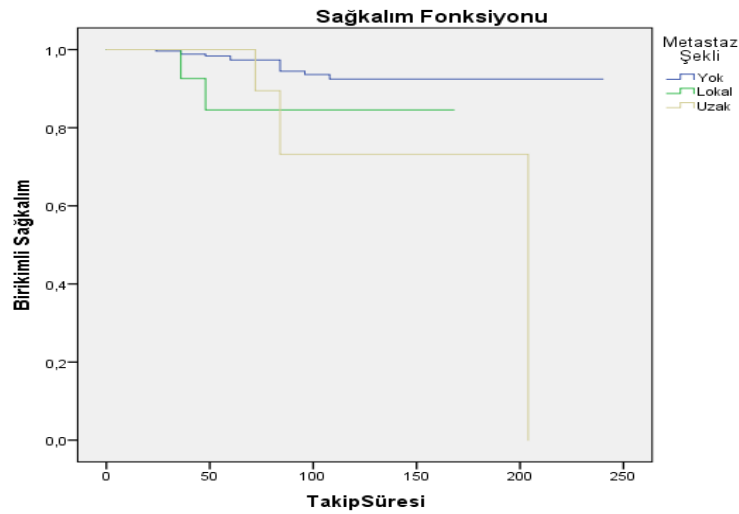
Şekil 12.3: Nüks yeri için Cox Regresyon sağkalım grafiği

- Yaşam Tablosu Analizi

Tablo 12.1: Metastaz şekline göre Yaşam tablosu sonuçları

Metastaz şekli	Medyan değerleri (ay)	Wilcoxon (Gehan) testi	p değeri
Yok	240	9,688	0,008
Lokal	156		
Uzak	195		

Tablo 12,1 incelendiğinde; metastaz şekline göre sağkalım süresi medyanı metastaz olmayanlarda 240 ay, lokal olanlarda 156 ay, uzak olanlarda ise 195 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi yönünden metastaz şekline göre anlamlı bir fark vardır ($p=0,008$).



Şekil 13.1: Metastaz şekline göre Yaşam tablosu sağkalım grafiği

- **Kaplan-Meier Analizi**

Tablo 12.2: Metastaz şekline göre Kaplan-Meier yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Metastaz şekli	Gözleme alınan birey sayısı	Ölen birey sayısı	Sansürlü veri		Medyan değerlerine ilişkin istatistikler			
			Sansürlü birey sayısı	Sansürlü bireylerin yüzdesi %	Medyan (ay)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Yok	292	12	280	95,9	240	2,60	71,54	81,79
Lokal	30	4	26	86,6	156	8,12	62,60	95,87
Uzak	12	3	9	75	195	14,42	63,02	126,53
Toplam	334	19	312	94,3	156	2,44	72,74	82,36

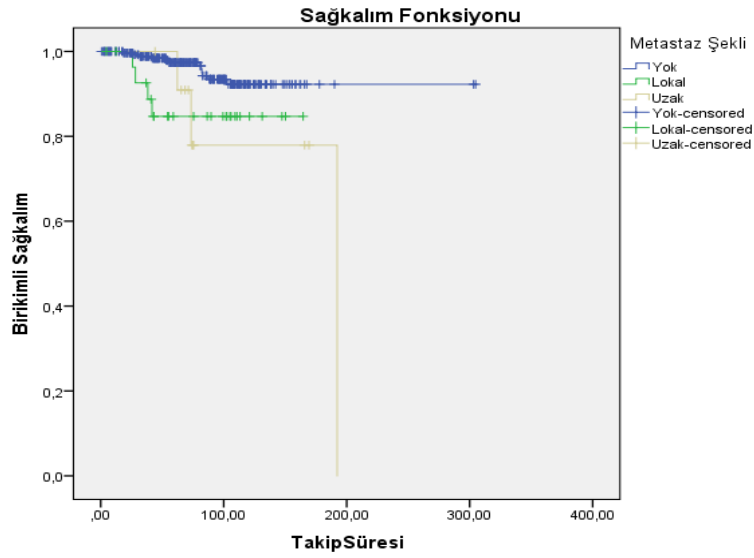
Tablo 12,2 incelendiğinde, metastaz şekli için gözleme alınan birey sayısı metastaz olmayan grupta 292 birey varken ölen birey sayısı 12, sansürlü bireylerin sayısı 280 (%95,9)'dir. Lokal olan grupta 30 birey varken ölen birey sayısı 4, sansürlü bireylerin sayısı 26 (%86,6)'dır. Uzak olan grupta ise 12 birey varken ölen birey sayısı 3, sansürlü bireylerin sayısı 9 (%75) olarak bulunmuştur.

Metastaz şekli için üç farklı kategoriye ele aldık. Metastaz olmayan hastaların sağkalım süresi medyanı 240 ay, metastaz şekli lokal olan hastaların sağkalım süresi medyanı 156 ay, metastaz şekli uzak olan hastaların sağkalım süresi medyanı 195 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 12.3: Metastaz şekli için Kaplan-Meier yönteminde kullanılan testlerin karşılaştırılması

	Test değerleri	p
Log Rank (Mantel-Cox)	8,403	0,015
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,366	0,009
Tarone-Ware	8,273	0,016

Tablo 12,3 incelendiğinde Kaplan-Meier analizinde bulunan üç yöntemde sağkalım süresi yönünden metastaz şekline göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p_1=0,015$, $p_2=0,009$, $p_3=0,016$).



Şekil 13.2: Metastaz Şekli için Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği

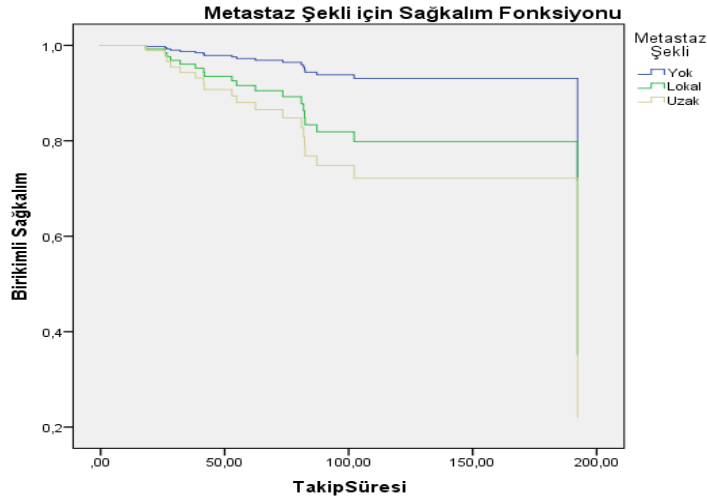
- **Cox Regresyon Analizi**

Tablo 12.4: Metastaz şekli için Cox Regresyon yöntemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	B	Test değeri ve önemlilik		Exp (β)	%95 Güven aralığı	
		Wald	Sig		Alt sınır	Üst sınır
Metastaz şekli	1,071	8,403	0,015	2,919	1,127	7,564

Tablo 12,4 incelendiğinde; hastanın metastaz şekline göre sağkalım süresi yönünden anlamlı bir fark bulunmuştur (**p=0,015**).

B istatistiğinin pozitif işaret taşıması hastanın metastaz şekline göre sağkalım sürelerinin arttığı yönünde bilgi vermektedir. Exp (β) değerine bakıldığında; hastanın metastaz şekline göre bir birimlik artış olduğunda, risk 8,113 kat artar.



Şekil 13.3: Metastaz şekli için Cox Regresyon sağkalım grafiği

Tablo 13.1: Cox Regresyon analizinin modeli

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	%95 Güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
Lenf nodu		5,539	0,136			
Lenf nodu(1)	1,238	4,664	0,031	3,448	1,121	10,60
Lenf nodu(2)	-0,419	0,625	0,429	,658	0,233	1,859
Lenf nodu(3)	0,342	0,582	0,446	1,408	0,584	3,394
Nüks durumu	1,551	11,64	0,001	4,716	1,935	11,49
Nüks yeri		0,300	0,861			
Nüks yeri(1)	-0,474	0,295	0,587	0,622	0,112	3,444
Nüks yeri(2)	0,006	0,000	0,993	1,006	0,235	4,304
Metastaz şekli		0,052	0,974			
Metastaz şekli(1)	0,046	0,002	0,963	1,047	0,148	7,409
Metastaz şekli(2)	0,143	0,048	0,827	1,154	0,320	4,168

Tablo 13,1 incelendiğinde, Cox Regresyonda değişkenler tek tek ele alınırken sağkalım süresi yönünden anlamlı olduğunu görmekteyiz. Fakat Cox Regresyonda model olarak hepsini tek seferde ele aldığımızda sadece Lenf nodu ($p_1=0,003$) ve Nüks durumu ($p_2=0,001$) anlamlı çıkmıştır.

6. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında Dicle Üniversitesi Onkoloji Hastanesinden meme kanserli 334 hastanın geriye dönük hayatta kalma süreleri üç farklı sağkalım analiz yöntemiyle incelenmiştir.

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olmakla birlikte akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme neden olan bir kanser türüdür (<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. Erişim tarihi: 10 Mart 2019). Meme kanserinde yaş önemli bir risk faktörü olup tanı yaşı sağkalımı etkilemektedir (36). Genellikle 40 yaş altı meme kanseri görülme sıklığı %5-7 görülmesine rağmen 25-39 yaş aralığındaki kadınlarda çok sık görülmektedir (36-37).

Kadınlarda en sık rastlanan kanser tipi meme kanseridir ve kadınlardaki kanser oranlarının tümünün %24'ünden ve kanserle bağlantılı ölümlerin %14'ünden sorumludur (39).

Sağlık Bakanlığı'nın verilerini göz önüne aldığımızda, Türkiye de meme kanserinin görülme olasılığı oranı kadınlar arasında 35/100.000'dir (40).

Çalışmamızdaki 334 hastanın %5,7 (19) hasta ölümlerine , %94,3'ü (315) ise hayattadır. Hastaların % 99,4'ü (332) kadın ve %0,6'sı (2) erkektir. Hastaların %1,5'i (5) hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmada klinik ve demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, BMI ve menopoz ele alınmıştır. Patolojik bulgulardan ise histoloji, tümör çapı, evre, grade, er, pr, c-erb 2, ki 67, nüks durumu, nüks yeri, metastaz şekli, takip süresi ve son olarak da sağkalım değişkenleri ele alınmıştır.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $47,9 \pm 10,8$ olarak bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmede en sık invaziv duktal karsinom 275(%82,3) saptandı. Hastaların çoğuna tümör boyutu T2 (n=223 , %66,8) aşamasında tanı konuldu. Hastaların sadece 146(%43,7)'sında lenf nodu tutulumu yoktu. Olguların TNM evresine bakıldığında 334 hastadan sadece 223 hastanın evresine ulaşıldı. TNM evreleme sistemine göre yarıya yakını Evre 2 (n=156 , %46,7) idi. Çalışmamızda ER 195'i pozitif (%58,4), PR 198'i pozitif (%59,3) ve C-ERB 2 reseptörü 160'ı pozitif (%47,9) bulundu. Olguların 91'inde Ki 67 değerine ulaşıldı. 91 olgudan 33(%9,9) tanesi 14'ten küçük, 58(%17,4) tanesi 14'ten büyüktür.

Bu çalışmamızda genel sağkalım, hastalısız sağkalım, genel sağkalıma hastalığın evresinin etkisine ve hastalısız sağkalım da evrenin etkisinin olup olmadığına da bakılmıştır.

Genel sağkalım da tahmini ortanca hayatta kalma $248,87 \pm 28,17$ aydır. Beş hasta takip dışı kalmıştır bu sebeple bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiş, analizler 329 olgunun verisiyle gerçekleşmiştir. Çalışmada 329 hastanın 19'u ölümlle sonuçlandı. Ölen hastaların ortanca hayatta kalma süresi $63,45 \pm 40,08$ aydır. Ele aldığımız değişkenlerin GSK üzerine etkisine bakıldığında Menopoz, Grade ve Progesteron 'un istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulundu.

Hastaliksız sağkalım da ortanca $226,7 \pm 12,90$ aydır. Beş hasta takip dışı kalmıştır bu sebeple bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiş, analizler 329 olgunun verisiyle gerçekleşmiştir. Çalışmada 329 hastadan 55'inde nüks olduğu saptandı. Ele aldığımız değişkenlerin HSK üzerine etkisine baktığımızda BMI, Menopoz, Tümör çapı, Grade, Progesteron, Nüks yeri ve Metastaz şeklinde ortalama HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulundu.

Genel sağkalımda, hastalığın evresinin etkisine bakıldığında hasta sayısı 334 iken bu hastaların 19'u ölmüştür. Bireylerin %94,3'ü (315) sansürlü veriyi oluşturmaktadır. GSK'a hastalığın evresinin etkisini karşılaştırmak için hesaplanan Kaplan – Meier Analizinde üç test değeri bulunmaktadır. Sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel sağ kalıma hastalığın evresinin etkisi yoktur.

Hastaliksız sağkalımda, evrenin etkisinin olup olmadığını karşılaştırmak için hesaplanan Kaplan-Meier Analizinde üç test değeri bulunmaktadır. Sağkalım dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaliksız sağkalıma evrenin etkisi vardır.

BMI değeri, menopoz, tümör çapı, histoloji, lenf nodu, grade, er, pr, c-erb 2 reseptörü gibi değişkenlerin sağ kalıma etkilerinin olmadığı gözlemlendi. Ama lenf nodu, nüks durumu, nüks yeri ve metastaz şeklinin sağ kalıma etkisi olduğu gözlemlendi ve bu belirlediğimiz değişkenlere Yaşam Tablosu Analizi, Kaplan-Meier ve Cox Regresyon Analizi uygulandı.

Yaş kanser açısından değiştirilemeyen bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda Yaşam boyu risk %12,56 (8 de bir)'dir ve bunlar %25-30 premenopozal, %70-75 postmenopozal'dır(http://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/MemeKanseri_KETEM.pdf Erişim tarihi: 5 Ekim 2019).

Yaş kategorilerinde 19 yaşından küçükler, 20-39, 40-59 ve 60 yaşından büyükler olacak şekilde dört farklı grup oluşturulmuştur. Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan – Meier Log rank (Mantel – Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone Ware ve Cox Regresyon Analizi testlerine göre sağkalım süresi yönünden dört grup içinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda lenf nodu tutulumu olan hastaların birçoğunda 10 yıllık süre içinde kemik metastazının oranında artma görülmektedir (41). Bu oran da ilk üç

yıl için %8,9, 5 yıl için %11,2 ve 10 yıl içinde %14,4 oranında olup gittikçe artmaktadır. Hastalığın ileri evresinde %70 oranında kemik metastazı görülebilmektedir (42).

Lenf nodu için; n_0 tutulmamış, n_1 1 ve 3 arası, n_2 4ve 9 arası, n_3 ise 10'dan büyük olanları kapsayan kategoriler ele alınmıştır. Lenf nodu için Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan-Meier Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testlerine göre sağkalım dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ama Kaplan-Meier Log Rank (Mantel-Cox) testi ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım dağılımı açısından anlamlı bir fark vardır.

Nüks durumu var ve yok şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Nüks durumu için; Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan-Meier Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testi ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım dağılımı açısından anlamlı bir fark vardır.

Yapılan çalışmalarda nükslerin takibi açısından şu sürelerde takip edilmesi önerilmektedir: İlk 2 yılda 3-4 ayda bir takip önerilirken, 3. ve 5. yıllar arasında 6 ayda bir takip ve 5 yıldan sonra yılda bir defa takip önerilmektedir (<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf> Erişim tarihi: 10 Ekim 2019).

Nüks yeri yok, kemik ve diğer şeklinde üç kategoriye ayrılmıştır. Nüks yeri için; Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan-Meier Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testi ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım dağılımı açısından anlamlı bir fark vardır.

Metastaz şekli yok, lokal ve uzak şeklinde üç kategoriye ayrılmıştır. Metastaz şekli için; Yaşam Tablosu Wilcoxon, Kaplan-Meier Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testi ve Cox Regresyon Analizine göre sağkalım dağılımı açısından anlamlı bir fark vardır.

Cox Regresyonda değişkenler tek tek ele alınırken sağkalım süresi yönünden anlamlı olduğunu görmekteyiz. Fakat Cox Regresyonda model olarak hepsini tek seferde ele aldığımızda sadece Lenf nodu ($p_1=0,003$)ve Nüks durumu ($p_2=0,001$) anlamlı çıkmaktadır.

7. SONUÇ

Hayatta kalma analizi, riskin zaman içinde değiştiği farklı tedaviler veya gruplarla ilişkili ölüm risklerini (veya başka bazı olayların) karşılaştırması için gereken özel teknikler sağlar. Hayatta kalma süresinin ölçülmesinde başlangıç ve bitiş noktaları açıkça tanımlanmalı ve sansürlü gözlemlere dikkat edilmelidir. Kaplan-Meier, hayatta kalma eğrisini tahmin etmek için bir yöntem sunar, log sıralama testi, iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasını sağlar ve Cox'un orantılı tehlike modeli, ek değişkenlerin dahil edilmesine izin verir.

Kaplan-Meier'de yapılan hesaplamalarda sansürlü veri göz önüne alırken Yaşam Tablosunda yapılan hesaplamalarda alınmaz. Değişkenlerin zaman içerisindeki değişim süreci Cox Regresyon Analizinde dikkate alınır ama Yaşam Tablosu ve Kaplan-Meier Analizlerinde dikkate alınmaz. Matematiksel olarak sağkalım modelinin anlamlılığı Cox Regresyon Analizinde test edilmektedir. Kaplan-Meier Analizinde o anda ortaya çıkan zamana göre inceleme yapılırken Yaşam Tablosu Analizlerinde ele alınan zaman belli aralıklara ayrılıp inceleme yapılır. Bu nedenler dikkate alındığında üç analizde de farklı sonuçlar çıkmaktadır.

Bu çalışmada meme kanserli hastalar üzerinde sağkalım analiz yöntemi olumlu sonuçlar vermektedir. İleriki çalışmalarda bu alanda daha fazla çalışma yapılması ve farklı veriler üzerinden sağkalım analiz yönteminin uygulanması önerilmektedir. Sağkalım analiz yönteminin bu tür çalışmaları başarı ile uygulanabilirliği gösterilmiştir.

8. KAYNAKÇA

- 1-**Kalbfleisch JD and Prentice RL.,The Statistical Analysis of Failure Time Data, John Wiley & Sons, 2011; 360.
- 2-**Özdamar K, Spss Ile Biyoistatistik. Eskişehir: 4.Baskı, Kaan Kitabevi; 2001: 343-60.
- 3-** Elandt-JohnsonRegina C.,Survival Models and Data Analysis. John Wiley & Sons, 1980; 110.
- 4-**Mahesh KB Parmar, Valter Torri, and Lesley Stewart. Extracting Summary Statistics to Perform Meta-Analyses of the Published Literature for Survival Endpoints, Statistics inmedicine,1998, 17,2815-34.
- 5-**Aalen OO. (1975). Statistical inference for a family of counting processes. PhDthesis, Univ. of California, Berkeley.
- 6-** Graham JW and Donaldson SI. (1993). Evaluating interventions with differential attrition: The importance of nonresponse mechanisms and use of follow-up data. Journal of Applied Psychology, 78, 119-128.
- 7-** Crowe Jr JP, Gordon NH, Hubay CA, et al. (1991). Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. Surg GynecolObstet, 173, 273-278.
- 8-** Schafer JL. (2002). Analysis of Incomplete Multivariate Data. London: Chapman and Hall.
- 9-**Span PN, Bussink J, Manders P, et al. (2003). Carbonic anhydrase-9 expression levels and prognosis in human breast cancer: association with treatment outcome. BRITISH JOURNAL OF CANCER, 89, 271-276.
- 10-**Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 2003.
- 11-** Therneau T and Grambsch P. (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer-Verlag New York.
- 12-**Tableman M and Kim JS. (2003). Survival Analysis Using S. Chapman and Hall/CRC.
- 13-**Martinussen T and Scheike TH. (2006). Dynamic Regression Models for Survival Data. Springer, New York.

- 14-**Sümbüloğlu, K. ve Sümbüloğlu, V., 2000, Biyoistatistik, Hatipoğlu Yayınları, Ankara, 269 s.
- 15-**Kleinbaum D.G., Survival Analysis, a self learning text, Springer-Verlag, 1996.
- 16-**Cornell University, Cornell Statistical Consulting Unit, StatNews#67, Censored Data, February 2005.
- 17-**Ersoy, E., 2005, Sağkalım Analizinde Parametre Tahmin Problemlerine Katkılar, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
- 18-** Aktaş Ö, A., 1994, Hayatta Kalabilme Analizi Yöntemleri, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- 19-**Tamam G (2008). Tam ve Sansürlü Örneklem Durumlarında Weibull Dağılımı için Bazı İstatistikî Sonuç Çıkarımları. 8-12.
- 20-**Nelson W. Applied Life Data Analysis. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1982.
- 21-**Sertkaya D, Ata N, Sözer MT (2005). Yaşam Çözümlemesinde Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenli Cox Regresyon Modeli. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 58: 153-158.
- 22-**Eide GE, Omenaas E, Gulsvik A. (1996). The semiparametric proportional hazards model revisited: Practical reparametrisations. Statistics in Medicine, 15, 1771-1777.
- 23-**Cox DR (1972): Regression models and life tables (with discussion). J R Stat SOC Ser B 26:187-220.
- 24-**Cox DR (1975): Partial likelihood. Biometrika 62:269-276.
- 25-**Cox, D. R. and Oakes, D., 1984, Analysis of Survival Data: Chapman and Hall, London, 201 p.
- 26-** Karasoy, D., 2008, Cox Regresyon Modeli ve Akciğer Kanseri Verileri ile Bir Uygulama, İstatistikçiler Dergisi, 16-22.
- 27-** Saygı, H., 2007, Su Ürünleri Araştırmalarında Yaşam Modelleri ve Kullanılan İstatistiksel Yöntemler, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- 28-**Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. London: Chapman & Hall/CRC; 2003.
- 29-** Lee, E. T., 1992, Statistical Methods for Survival Data Analysis, USA: John Willey, 534p.

- 30-** Menken, J. Trussel, I., Stempel, D. and Babakol, O., 1981, Proportional Hazards Life Table Models: An Illustrative Analysis of Socio- Demographic Influences on Marriage Dissolution in The United States, *Demography*, 18, 181-220.
- 31-** Matthews, D. E., Farewell, V.T., 1988, *Using and Understanding Medical Statistics*, Switzerland.
- 32-**Başar, E., 1993, yaşam Tabloları Analizinde Kullanılan Bazı İstatistiksel Tekniklerin Böbrek Nakli Verilerine Uygulanması, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- 33-**Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG (2003). *Survival Analysis Part I: Basic Concepts and First Analyses*. *British Journal of Cancer*, 89: 232-238.
- 34-**Özdamar K (2003). *SPSS ile Biyoistatistik*, 5. Baskı. Kaan Kitabevi,506 s, Eskişehir.
- 35-**Bal, C., 1997, Tedavi Sonrası İzlem Verilerinin Cox Regresyon Aracılığı ile İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- 36-**Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World Journal of Surgical Oncology* 2015;13:33-44.
- 37-**Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Research* 2010;12:212-22.
- 38-** Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:57-81.
- 39-**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *BreastCancer*, 2009. www.nccn.org. Erişim tarihi: 10 Nisan 2019.
- 40-** Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies. In: Tuncer M eds. *Cancer Control in Turkey*, Onur Press, Health Ministry Publication; 2008.p.5-9.
- 41-**Coleman SJ, Rubens RD. The clinical course of bone metas- tasis from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55:61–66
- 42-**Crippa F, Seregni E, Agresti R, Bombardieri E, Buraggi GL. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten years follow up study. *J Nucl Biol Med* 1993; 37:57–61

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hatice	Soyadı	ORTAÇ
Doğum Yeri	D.Bakır/Silvan	Doğum Tarihi	21.06.1990
Uyruğu	TC	Tel	05537102108
E-posta	haticeortac21@gmail.com	Adres	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD	2017-
Lisans	Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü	2009-2013
Lise	Konya Erbil Kuru Lisesi	2004-2007

Yabancı Dil Sınav Notu	YÖKDİL
	67,5

	Sayısal
ALES Puanı	67,23

ORJİNALLİK RAPORU

Survival Analysis in Breast Cancer Patients

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 10	% 3	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 7
2	diposit.ub.edu İnternet Kaynağı	% 1
3	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
6	wcssr.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
9	mirandahallot.com İnternet Kaynağı	<% 1

10	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
11	www.nature.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	biistatistik.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
16	Submitted to Balıkesir Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
17	Chai Bin Park. "Partitioning the Effect of Infant and Child Death on Subsequent Fertility: An Exploration in Bangladesh", Population Studies, 11/1/1998 Yayın	<% 1
18	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
19	www.ktu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

20	www.gulhanesbhk2019.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
22	ASLAY, Işık, ACUNAŞ, Gülden, CANTÜRK, Zafer, ARIBAL, Erkin, OKTAY, Ayşenur and HAYDAROĞLU, Ayfer. "Meme kanserinde izlem", Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, 2007. Yayın	<% 1
23	www.egeklınleritipdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	Submitted to University of Glamorgan Öğrenci Ödevi	<% 1
25	vantipdergisi.yyu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
27	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	<% 1
28	Submitted to Indian Institute of Management, Bangalore Öğrenci Ödevi	<% 1
29	www.rgb-onkologie.de İnternet Kaynağı	<% 1

30	cocukergen2020.com İnternet Kaynağı	<%1
31	CAN, Nalan, KAPUCU, L. Özlem, ÜNER, Aytuğ and ÜNLÜ, Mustafa. "İleri evre meme kanserinin takibinde 18F- FDG PET/ BT'nin katkısı", Akademi Doktorlar Yayınevi, 2008. Yayın	<%1
32	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
33	KALYONCU, Ayhan, KORFALI, Gülsen, YAVAŞCAOĞLU, Belgin and BAYKARA, Mehmet. "Propofol ve deksmedetomidin sedasyonunun göz içi basıncı üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması", Uludağ Üniversitesi, 2008. Yayın	<%1
34	studylib.es İnternet Kaynağı	<%1
35	www.phdermegi.org İnternet Kaynağı	<%1
36	Submitted to Higher Education Commission Pakistan Öğrenci Ödevi	<%1

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

EKLER

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

30

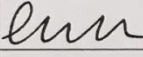
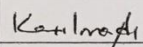
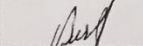
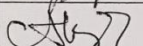
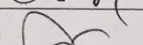
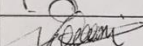
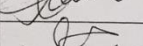

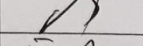
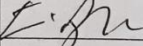
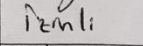
KARAR

Prof. Dr. Ömfer SATICI, Hatice ORTAÇ, Doç. Dr. Muhammed Ali KAPLAN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Meme kanserli hastalarda sağ kalım analizi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Survival analysis in breast cancer patients" planned by Ömer SATICI, Hatice ORTAÇ, Muhammed Ali KAPLAN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 22.11.2018	Saat (Hour): 14:00-15:00			
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM				
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	



DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN
FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

ADI VE SOYADI	Hatice ORTAÇ
ÖĞRENCİ NO	17854001
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2019-2020
YARIYIL	<input checked="" type="checkbox"/> Güz <input type="checkbox"/> Bahar
ANABİLİM DALI/BİLİM DALI	
PROGRAM	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
TEZ BAŞLIĞI	Meme Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi

İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	58
BENZERLİK ORANI	% 12
RAPORLAMA TARİHİ	14/01/ 2020

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 61 sayfalık kısmına ilişkin, 14/ 01/ 2020 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 12 ‘dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- Kabul/Onay,Beyan,Teşekkür,İçindekiler,Kısaltma ve Simgeler,Şekil,Resim Tabloları sayfa hariç,
 Kaynakça hariç
 Alıntılar hariç
 Diğer

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

ÖĞRENCİ: Hatice Ortaç
14/01/2020

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğumu bilgilerinize arz ederim.

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ömer SATICI
14/01/2020