

T.C.
Osmangazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyostatistik Anabilim Dalı

111515

TEDAVİ SONRASI İZLEM VERİLERİNİN
COX REGRESYON
ARACILIĞI İLE İNCELENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

CENGİZ BAL

Danışman : Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ocak 1997

111515

KABUL VE ONAY SAYFASI

Cengiz BAL'ın YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı "Tedavi Sonrası İzlem Verilerinin Cox Regresyon Aracılığı İle İncelenmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

15 / 01 / 1997

ÜYE : Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR

K. Özdamar

ÜYE : Doç. Dr. Selma METİNTAŞ

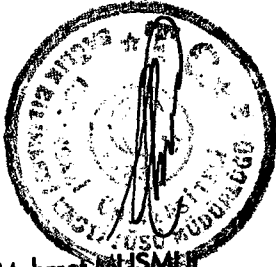
S. Metintaş

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. K. Setenay ÖNER

K. Setenay Öner

Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
23.01.1997 gün ve 375/860 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ASLI GİBİDİR



Mehmet MÜSMEL
Enstitü Sekreteri

İMZA
Prof. Dr. Neş'e TUNCEL
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET	III
SUMMARY.....	V
ÇİZELGE DİZİNİ.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Tedavi Sonrası İzlem Verilerinin Yapısı.....	7
2.2. Yaşam Analizi Yöntemleri.....	10
2.2.1. Yaşam Tablosu (LT) Yöntemi.....	10
2.2.2. Kaplan-Meier (KM) Yöntemi.....	14
2.2.3. Cox Regresyon Yöntemi.....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. Veri Türetimi.....	25
3.2. Veri Çözümleme Yöntemleri.....	37
3.3. Cox Regresyon Yöntemi İle Regresyon Katsayılarının Tahminlenmesi	37
3.4. Cox Regresyon Yönteminde Zaman-bağımlı Ortakdeğiş- kenler (Time-dependent Covariates).....	45

İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
4. BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	47
4.1. Otuz Birimlik Gruplarda (N30E, N30W ve N30N) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	47
4.2. Elli Birimlik Gruplarda (N50E, N50W ve N50N) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	53
4.3. Yüz Birimlik Gruplarda (N100E, N100W ve N100N)) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	59
4.4. İkiyüz Birimlik Gruplarda (N200E, N200W ve N200N) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	66
4.5. Üçyüz Birimlik Gruplarda (N300E, N300W ve N300N) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	72
4.6. Dörtüyük Birimlik Gruplarda (N400E, N400W ve N400N)Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	78
4.7. Beşyüz Birimlik Gruplarda (N500E, N500W ve N500N) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	84
4.8. Bin Birimlik Gruplarda (N1000E, N1000W ve N1000N) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	89
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	96
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	109
ÖZGEÇMİŞ.....	114

ÖZET

Günümüzde Yaşam Analizi, hastalıkların ölüm riskleri ve bu riskler üzerine etkide bulunan prognostik faktörleri saptamak amacıyla tıbbın çeşitli dallarında sıklıkla uygulanan bir analiz yöntemidir.

Yaşam analizi, belirli bir hastalığa tutulan ve bu hastaya uygulanan tedaviden sonra, hastalığın nüks etme ya da kişinin beklenen yaşam süresinin tahmin edilmesi ve tedavi tiplerinin etkinliklerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yaşam analizi yöntemleri içinde Cox regresyon yöntemi ölüm risklerinin ortaya konması açısından güçlü bir istatistiksel yöntemdir.

Bu araştırmada, her bir veri grubunda 7 değişkenin bulunduğu 30, 50, 100, 200, 300, 400, 500 ve 1000 birimden oluşan veriler türetilmiş ve bu örneklerde YAŞ değişkeni sırasıyla Üssel, Weibull ve Normal dağılım gösterecek biçimde ele alınmıştır. Veri setleri tekdeğişkenli, çokdeğişkenli, aşamalı ve zaman-bağımlı Cox regresyon yöntemleri ile analiz edilmiştir.

Bu analizlerde birim sayısı az iken $n \leq 100$ elde edilen parametre tahminlerinin standart hatalarının büyük olması nedeniyle prognostik değişkenlerin yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili olmadığı, $n > 100$ durumunda ise değişkenlerin prognostik faktörler olarak yaşam süresi üzerinde etkin rol oynadıkları saptanmıştır. Yaş değişkeninin Üssel ve Weibull dağılım gösterdiği örneklerde Normal dağılıma göre değişkenin yaşam süresi üzerindeki önemlilik derecesi artmıştır. İzlem süresi içinde izlenen birim sayısı

artıkça ele alınan değişkenlerin prognostik faktör olarak nitelenme olasılıklarının arttığı gözlenmiştir.

İzlem süresi değişmeksizin veri setindeki birim sayısı arttıkça zamanın bir prognostik değişken olarak modelde yer alması olasılığı artmış ve diğer prognostik değişkenlerle olan etkileşimlerinin de modelde yer alma olasılıkları artmıştır.

Cox modelleri aracılığı ile veri analizinde veri setinde ortak değişkenlerin belirli teorik dağılımlara uygun olarak yer almasının ve model kurarken değişkenlerin izlem süresi içinde homojen ve ardışık bir sıralama içinde yer almasının tahminlerin etkinliği yönünden önemli olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Aşamalı Cox Regresyon, Cox Regresyon, ortakdeğişken, ölüm riski, prognostik değişken

SUMMARY

Survival Analysis, today is used for describing relationship between hazard risk and prognostic factors of diseases in the several branches of medicine.

The aims of Survival Analysis are to determine the estimator of survival time of patients, the most effective type of treatment and recurrence time of diseases.

Cox Regression is a powerful statistical method in respect to the estimation of hazard risk in the survival analysis methods.

In each data group that were consisted of 30, 50, 100, 200, 300, 400, 500 and 1000 units, there were 7 variables. Those groups were randomly generated. In these groups. AGE variable had Exponential, Weibull and Normal distribution in different groups. These groups were analyzed by using Univariate, Multiple, Stepwise and Time-dependent Cox Regression Methods.

In the results of analysis, prognostic variables were determined insignificance in the small groups ($n \leq 100$), since those estimated standard error of parameters were very high. In contrast, significance was seen in the prognostic factors of large sample groups ($n > 100$). According to the groups having Normal distribution, the levels of significance of the covariate age on the survival time were increased in the groups having Exponential and Weibull distributions. It was seen that probability levels of the covariates taking place in the model were increased when the number units in the groups were increased in the follow-up studies in a definite time.

In the constant follow-up time, there was an increasing probability of time, taking place in the model as a prognostic variable when the number of units were increased in the data set.

It was concluded that the presence of covariates as a definite theoretical distribution in the data set, and the presence of covariates as homogeneous and orderly during the model describing, were important in the efficiency of estimates in the analysis with Cox Models.

Key Words : Stepwise Cox Regression, Cox Regression, covariate, hazard rate, prognostic variable

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. N30E, N30W ve N30N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	27
Çizelge 3.2. N50E, N50W ve N50N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	27
Çizelge 3.3. N100E, N100W ve N100N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	28
Çizelge 3.4. N200E, N200W ve N200N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	28
Çizelge 3.5. N300E, N300W ve N300N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	29
Çizelge 3.6. N400E, N400W ve N400N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	29
Çizelge 3.7. N500E, N500W ve N500N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	30
Çizelge 3.8. N1000E, N1000W ve N1000N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri	30
Çizelge 3.9. Türetilen farklı gruplarda sürekli değişkenlerin belirtici istatistikleri	31
Çizelge 4.1. N30E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	48
Çizelge 4.2. N30E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları.....	49
Çizelge 4.3. N30W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	50
Çizelge 4.4. N30W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	51

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

Sayfa

Çizelge 4.5. N30N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	52
Çizelge 4.6. N30N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	53
Çizelge 4.7. N50E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	54
Çizelge 4.8. N50E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	55
Çizelge 4.9. N50W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	56
Çizelge 4.10. N50W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları.....	57
Çizelge 4.11. N50N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları.....	58
Çizelge 4.12. N50N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	59
Çizelge 4.13. N100E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	60
Çizelge 4.14. N100E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	61
Çizelge 4.15. N100W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	62
Çizelge 4.16. N100W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	63
Çizelge 4.17. N100N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	64

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.18. N100N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	65
Çizelge 4.19. N200E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	66
Çizelge 4.20. N200E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	67
Çizelge 4.21. N200W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	68
Çizelge 4.22. N200W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	69
Çizelge 4.23. N200N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	70
Çizelge 4.24. N200N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	71
Çizelge 4.25. N300E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	72
Çizelge 4.26. N300E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları.....	73
Çizelge 4.27. N300W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	74
Çizelge 4.28. N300W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	75
Çizelge 4.29. N300N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	76
Çizelge 4.30. N300N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	77
Çizelge 4.31. N400E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	78

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.32. N400E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	79
Çizelge 4.33. N400W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	80
Çizelge 4.34. N400W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	81
Çizelge 4.35. N400N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	82
Çizelge 4.36. N400N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	83
Çizelge 4.37. N500E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	84
Çizelge 4.38. N500E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	85
Çizelge 4.39. N500W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	86
Çizelge 4.40. N500W grubunun zaman-bağımlı Cox analizi sonuçları	87
Çizelge 4.41. N500N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	88
Çizelge 4.42. N500N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	89
Çizelge 4.43. N1000E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	90
Çizelge 4.44. N1000E grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	91
Çizelge 4.45. N1000W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	92

ÇİZELGE DİZİNİ (Devam)

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.46. N1000W grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	93
Çizelge 4.47. N1000N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox Regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları	94
Çizelge 4.48. N1000N grubunun zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları	95



ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 : Hastaların izlem süresi içinde maruz kaldıkları riske karşı cevap zamanları	9
Şekil 3.1. Türetilen 30 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	32
Şekil 3.2. Türetilen 50 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	33
Şekil 3.3. Türetilen 100 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	33
Şekil 3.4. Türetilen 200 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	34
Şekil 3.5. Türetilen 300 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	34
Şekil 3.6. Türetilen 400 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	35
Şekil 3.7. Türetilen 500 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	35
Şekil 3.8. Türetilen 1000 birimlik örneklerdeki YAŞ değişkeninin dağılımı	36

1. GİRİŞ

Günümüzde sağlık alanında alınacak kararların istatistik yöntemlere dayandırılması büyük önem taşımaktadır. Toplumda hastalıkların tür ve oranlarının doğru olarak saptanması, farklı yaş, cins, sosyal sınıf ve ekonomik düzeydeki gruplarda görülme sıklığının saptanması, toplumun sağlık düzeyinin ölçülmesi, değişik yer ve zamanda gözlenen hastalıkların yer ve zamana göre salgın özellikte olup olmadığının saptanması, ülkenin çeşitli kesimlerinde sağlık düzeyindeki farklılıkların ortaya çıkarılması ve sağlık sorunlarının ortaya konulmasında sayısal bilgilere gereksinim duyulmaktadır. Bu sorunlara ilişkin kararlar alırken de istatistik yöntemlere başvurmak gerekmektedir (7, 29).

Sağlık personelinin görevlerini başarılı bir biçimde yürütebilmesi, verdiği kararlarda isabetli olabilmesi, hizmetlerini etkin ve uygun biçimde planlayabilmesi, yaptığı araştırmaları bilimsel bir temele oturtabilmesi için güvenilir verilere ve istatistik yöntemlere gereksinim vardır (37).

Her hastalığın kendine has semptomları vardır. Bu semptomların tümü aynı hastalığa yakalanan kişilerde gözlenmeyebilir. Hastalığa özgü semptomlara ek olarak başka semptomlarda görülebilir. Aynı hastalığa yakalanan kişilerde hastalığın seyri aynı biçimde olmayabilir. Bazı bireylerde hastalık çok ağır, bazı bireylerde ise orta şiddette ya da hafif seyredebilir. Aynı hastalığa yakalanan kişilerde hastalığın sonucu da farklı olabilir. Hastaların bir kısmı iyileşirken, bir kısmı ölebilir. Yine bir kısım hasta kısa sürede ölürken, diğerleri uzun süre hayatta kalabilir. Bir hastalığa yakalanan kişinin ne olasılıkla iyileşeceği, ne olasılıkla öleceği ya da ne olasılıkla ne zaman öleceği istatistiksel yöntemler kullanılarak tahmin edilebilir (16, 29, 37).

Bir hastalığın tedavisinde hangi tedavi yönteminin uygulanacağına, uygulanan tedavi yönteminin etkin olup olmadığına, tedavi yöntemine ne zaman başlanacağına, ne kadar süreceğine ve ne zaman kesileceğine istatistiksel yöntemler kullanılarak karar verilir. Hastalıkların insanın yaşam biçimi ve yaşam süresi üzerine etkilerini özel istatistiksel yöntemlerle incelemek gerekir (12, 38).

İnsan sağlığını etkileyen etmenlerin yaşam süresi üzerine etkileri, Yaşam Analizi (Survival Analysis) adı verilen istatistiksel yöntemlerle incelenmektedir. Yaşam Analizi çeşitli konularda risk etkenlerini, prognostik öğeleri, tedavi başarılarını vs. ortaya koymayı amaçlamaktadır. Belirli bir hastalığa yakalananların yaşam sürelerinin analizini kapsayan prosedürlerin bütününe Yaşam Analizi adı verilmektedir. Yaşamlarının herhangi bir zamanında belirli bir ameliyat ya da uygulamaya tabi kişilerin bir ölüm riskleri varsa, bu kişilerin yaşam uzunluğunu incelemek için Yaşam Analizi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Yaşam Analizinde; bir tıbbi görüşle tedaviye alınan bireyin incelenen özel bir konuma erişmesi (ya da erişmeden eski özelliklerini sürdürmesi) durumuna ilişkin beklenen süre ve olasılıkları hesaplamak amaçlanır. Bu özel konum ölüm olabileceği gibi, tedaviye yanıt vermek, remisyona girmek, tümörsüz geçen süre gibi diğer özellikler de olabilir (12, 31, 38).

Yaşam Analizi, sağlık bilimlerinin değişik uygulama alanlarında farklı hastalıkların sağıtımında yararlanılan yöntemlerin değerlendirilmesini yapmak amacıyla da yararlanılan bir yöntemdir. Sağlık bilimlerinin temel amaçlarından birisi, insanların olabildiğince uzun bir süre sağlıklı ve mutlu bir yaşam sürmelerini sağlamaktır. Bu amaçla bireylerin sağlıklarının korunması, hastaların sağlıklı bir yaşama kavuşmaları ve uzun süre yaşamalarını sağlayıcı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmaları her geçen gün artmaktadır. Bu

çalışmalarda, elde edilen sonuçların objektif yaklaşımlarla değerlendirilmesi için diğer bilim alanlarında geliştirilen yöntemlerden yararlanmak doğru kararların alınması için gerekli olmaktadır. Yaşam Analizi, uygulanan tedavi yöntemlerinin çeşitliliğini, prognostik değişkenlerin değişim yapılarını ve birçok ortakdeğişkeni de kapsayan modeller geliştirilmesi çalışmalarını kapsamaktadır. Değişik modellerin geliştirilmesi ve sağlık alanında uygulanan özgün yöntemlere uyarlanması çalışmaları her geçen gün artarak sürmektedir (12, 37).

Bir nedene maruz kalan bireyin, bu nedene maruz kaldıktan sonra yaşadığı süreye yaşam süresi (survival time) adı verilir. n bireyden alınan yaşam süreleri dikkate alınarak, X nedenine ilişkin parametre tahminleri yapmak, prognostik değişkenlere göre koşullu olasılık tahminleri yapmak Yaşam Analizinin temel amaçlarından biridir. Örneğin; Kansere yakalanan n kişinin T zaman süresi izlenerek, yaşadıkları süreler yıl, ay, gün ya da saat olarak kaydedilir. Bu veriler, Yaşam Analizi ile analiz edilerek kanserden yaşama olasılığı, ortalama yaşam uzunluğu, yaşam ve ölüm fonksiyonlarının olasılık ve yığılımlı olasılık dağılımları belirlenir. Bu dağılımlar aracılığı ile izleme sürelerine bağlı olarak bir bireyin tıbbi tedavi ya da girişime maruz kaldıktan sonraki yaşamının t_i zamanında taşıdığı ölüm riski/remisyon riski belirlenmeye çalışılır. Ayrıca Yaşam Analizi ile yaşam süresi üzerine etkide bulunan ve etkide bulunduğu varsayılan değişkenlerin etki düzeyleri ortaya konulabilir. Etkenler kategorilere ayrılarak, etken varken ve yokken elde edilen yaşam fonksiyonları birbirleriyle karşılaştırılarak, etkenin yaşam süresi üzerindeki etki düzeyleri belirlenebilir. Özellikle Cerrahi, Kardiyolojik, Nöroşirürjik ve Hematolojik tedavi yöntemlerine tabi tutulmuş hastaların prognozunda hastalıkla ilgili değişkenlerin girişim öncesi ve girişim sonrası (girişimsel ya da tıbbi tedavi) izlem süresi içindeki değişimleri önemli yer tutmaktadır. Bu değişkenlerin istatistiksel dağılım formları ve hastalık üzerinde

yarattıkları risk tipleri ve düzeyleri, tedavi türü ve yaşam süresi üzerinde büyük önem taşımaktadır (6, 12, 27, 31).

Yaşam Analizi sadece hastalık ve yaşamı etkileyen faktörlerin analizinde yararlanılan bir yöntem değildir. Bozulma riski taşıyan ve kullanıma bağlı olarak dayanma süreleri farklılaşan materyallerin bozulma zamanlarının (failure time) analizinde de yararlanılmaktadır (12).

Tedavi sonrası izlem araştırmalarında, ölçülen değişkenlerin dağılım tipleri ve yaşam süresi üzerinde oluşturdukları risk yanında bu değişkenlerin zaman-sabit (time-constant) ve zaman-bağımlı (time-dependent) olmalarına göre de incelenmesi önem taşımaktadır. Araştırmanın seyrinde bir ortakdeğişken (covariate), zaman ile birlikte değişim göstermiyorsa bu değişkene zaman-sabit (time-constant) ortakdeğişken, zaman ile birlikte değişim gösteren bir değeri kapsıyorsa bu değişkene zaman-bağımlı ortakdeğişken (time dependent covariate) denir. Örneğin; yaş, zaman-bağımlı bir ortakdeğişkendir. Tedaviye alınan hastaların fizyolojik ya da laboratuvar ölçümleri izleme süresi içinde iki ve daha fazla kez ölçüldüğünde değişkenler zaman-bağımlı değişken olarak ele alınabilirler. Eğer hasta çalışma esnasında birden fazla tedaviye alınırsa zaman bağımlı ortakdeğişkenleri dikkate almak gerekir (27).

Tedavi sonrası izlem verilerinin, zaman-bağımlı, zaman-sabit değişkenleri dikkate alınarak değişik modeller aracılığı ile incelenmesi, uygulanan sağıtım yönteminin etkinliğini doğru biçimde ortaya koymayı kolaylaştırmaktadır. Değişkenlerin dağılım formlarının modele katılması; geçerli, tutarlı, etkin ve minimum varyanslı parametre tahminlerinin yapılmasını sağlamaktadır. Uygulanan sağıtım yöntemlerinin geçerliliğinin analizinde değişik modellerin sınanması ve bu modellerin parametre tahminlerinin geçerli

istatistik yöntemlerle yapılması tutarlı kararların alınması bakımından büyük önem taşımaktadır (12, 31).

Bu çalışma;

- Türetilmiş verilerde Cox regresyon modellerini hesaplamak,
- Uygun değişkenleri zaman-bağımlı ve zaman-sabit formlara dönüştürerek Cox modelleri ile analiz etmek, zaman sabit ve zaman bağımlı değişkenlerin yaşam sürelerine etkilerini incelemek.
- Prognostik değişkenlerin dağılım türlerinin yaşam fonksiyonları üzerine etkilerini belirlemek,
- Örneklerdeki birim sayılarının (n) etkisini test etmek,

amaçlarını gerçeklemek üzere yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Yaşam Analizi, n sayıda izlenen birimden elde edilen yaşam sürelerinin dağılımını açıklayarak, yaşam süresini etkileyen ve etkilemesi olası değişkenleri içeren modeller kurarak, bu modellere göre parametre tahminleri yapmayı amaçlamaktadır (10-12, 38).

Yaşam Analizinin açıklanmasında yararlanılan bazı kavram ve gösterimler, Yaşam Analizinde yararlanılan test yöntemleri ve modeller aşağıda kısaca açıklanmıştır (7-9, 37, 38).

- **Yaşam süresi** : Bir bireyin etkene maruz kaldıktan sonra ölümüne kadar geçen süreye yaşam süresi (survival time) adı verilmekte ve t_i ile gösterilmektedir.
- **Yaşam fonksiyonu** (Survivor function, survival curve, yaşam dağılımı, yaşam eğrisi) : Yaşam sürelerinin olasılık dağılımına, yaşam dağılımı fonksiyonu ya da yaşam eğrisi adı verilmektedir. Fonksiyon yaşamsal verilerin genel eğilimini matematiksel bir modelle ifade etmektedir. Yaşam fonksiyonu bir olasılıktır ve $Y(x)$ ile gösterilmektedir.
- **Yaşam yoğunluk fonksiyonu** : Sağ olan bir kişinin t zamanı için daha ne kadar yaşayabileceğini ortaya koyan olasılıklardır. Bu olasılıklar, belirli t_i zamanları için birlikte hesaplanmakta ve p ile gösterilmektedir.

- **Anlık ölüm olasılığı** (Hazard function, hazard rate) : Sağ olan bir kişinin, belirli bir zamanda (anda) ölüm olasılığı, taşıdığı ölüm riskidir ve λ ile gösterilir
- **Ölüm yoğunluk fonksiyonu** : Sağ olan bir kişinin t zamanındaki ölüm riskini ortaya koyan olasılıklardır. Bu olasılıklar, belirli t_i zamanları için birlikte hesaplanmaktadır ve f_i ile gösterilir.
- **Yığılımlı yaşam fonksiyonu** (Yığılımlı yaşam olasılığı, cumulative survivor density function) : T zamanı içinde belirli bir t zamanı (anı) için hesaplanmış olan yaşam olasılıklarının yığılımlı fonksiyonudur ve Y_i ile gösterilir.
- **Yığılımlı ölüm fonksiyonu** (Yığılımlı ölüm olasılıkları, cumulative hazard function) : T zamanı içinde belirli bir t zamanı (anı) için hesaplanmış olan ölüm olasılıklarının yığılımlı fonksiyonudur ve $\Lambda(t)$ ile gösterilir.

2.1. TEDAVİ SONRASI İZLEM VERİLERİNİN YAPISI

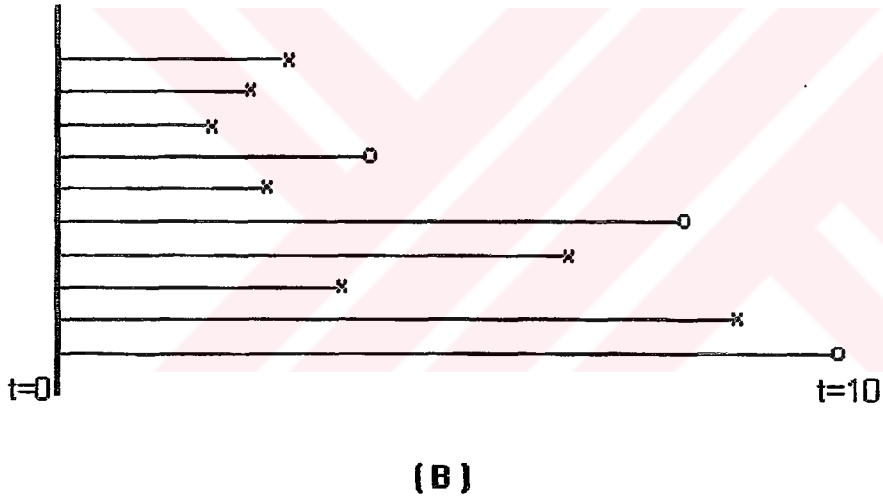
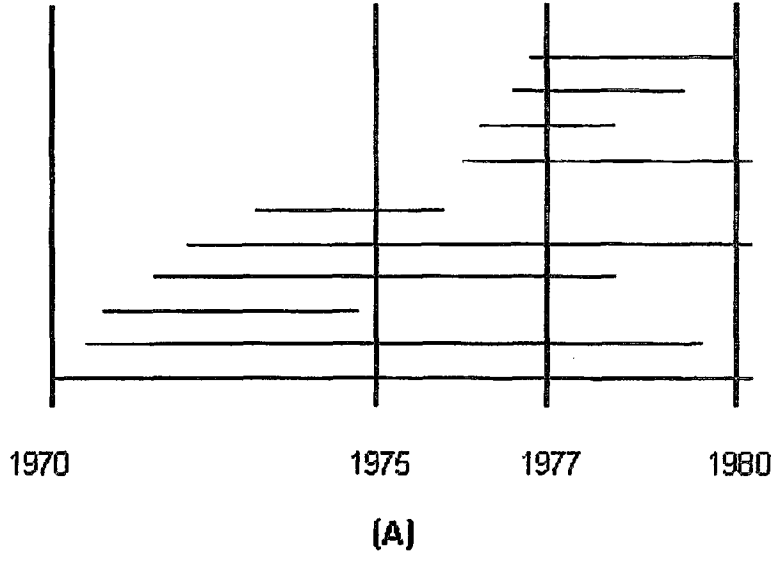
Yaşam Analizinde veriler, diğer istatistiksel analiz yöntemlerinde ele alınan veriler gibi tamamlanmış (complete) değildir. Belirli bir T zamanında hastalanan ve tedaviye alınan kişilerin bazıları ölmüş iken diğerleri ölmemiş olurlar. Ayrıca izlem süresi içinde bazı hastaların hastalık seyri ve hastanın durumu (sağ, ölü) hakkında kesin bilgiler elde edilebilirken, bazıları takip edilemedikleri ya da başka bölgelere nakil oldukları için ölmüş ya da yaşıyor oldukları konusunda kesin bilgi olmayabilir. İzlenen hasta incelenen neden dışında başka bir nedenden de ölmüş olabilir. Böyle bir olgu araştırmacı tarafından izlem dışı bırakılabilir. Bu nedenle, yaşam süreleri ile ilgili izlem

verilerinin bazıları, kesin ölüm zamanına ilişkin iken; bazıları, diğer nedenlerden olguların araştırma dışı bırakıldıkları zaman olarak belirlenir. Bu nedenle, Yaşam Analizine konu teşkil eden yaşam süreleri ölüm anına ilişkin veriler tamamlanmış veriler (complete, event) ve ölüm zamanına ilişkin olmayan veriler ise tamamlanmamış veriler (kısıtlı, eksik, censored, incomplete) olarak nitelendirilirler. Böylece izlem verilerinin ifade ettiği zaman süresinin durumu ikiye ayrılır (7, 12, 37, 38).

T zaman süresi içinde planlanan bir araştırmada izlenen n hastanın araştırmaya girme zamanları ve izleme süreleri şematik olarak Şekil 2.1 (A) ve (B)'de gösterilmiştir. Bu grafikte örnek olarak 1970-1980 araştırma periyodunda izlenen 10 hastanın izleme alınma ve izlem süreleri yer almaktadır.

Şekil 2.1(A) hastaların 1970-1980 periyodunda araştırmaya girdikleri tarihleri, izlenme sürelerini ve izlemden çıkış tarihlerini şematize etmekte, Şekil 2.1(B) ise 10 hastanın analize alınacak izlenme sürelerini göstermektedir. Bu şekillerde; x ölüm olayını; 0 ise kısıtlı (censored) veriyi göstermektedir (2, 12, 38).

Verilere Yaşam Analizi uygulanırken, verinin kısıtlı olma şartının bireyin yaşam süresi ile ilgili olmadığı varsayılmaktadır. Bu varsayım, takibe alınan hastaların izlenmesi ve izlemden çıkışlarının rasgele koşullar altında gerçekleştiğini, kasıtlı bir durum olmadığını kabul etmeyi gerektirmektedir (6, 12).



Şekil 2.1 : Hastaların izlem süresi içinde maruz kaldıkları riske karşı cevap zamanları.

2.2. YAŞAM ANALİZİ YÖNTEMLERİ

Yaşam Analizi, tedavi sonrası elde edilen yaşam sürelerine dayalı olarak bu süreleri etkileyen etmenleri, değişkenleri dikkate alarak değişik dağılım formları ve modeller aracılığı ile parametre tahminleri yapmayı amaçlamaktadır. Bu işlevlerin yerine getirilmesinde yararlanılan ve bu güne kadar geliştirilmiş birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler farklı varsayımlar altında; yaşam ve ölüm dağılımları türetimini yapmakta ve bu fonksiyonlara göre parametre tahminleri hesaplamaktadır. Bu yöntemler kısaca aşağıda açıklanmıştır.

Yaşam Analizi için hesaplanan yaşam ve ölüm fonksiyonlarının hesaplanmasında yaygın olarak kullanılan üç yöntem vardır. Bu yöntemler;

1. Yaşam Tablosu Yöntemi (Actuarial Life Table Method)
2. Kaplan-Meier Yöntemi (Product Limit Method)
3. Cox Regresyon Yöntemi (Cox Proportional Hazards Regression Models) dir (2, 27).

2.2.1. Yaşam Tablosu (LT) Yöntemi:

Yaşam Tablosu (LT) yöntemi yaşam süresi verilerini zaman aralıklarına göre tablolaştırarak ele almayı ve bu aralıklarda yaşam fonksiyonlarını hesaplamayı amaçlayan bir yöntemdir (2, 27, 31).

LT yöntemi, ölüm düzeylerinin ölçülmesi ve belirli bir yılda doğan kuşağın (kohort) herhangi bir yaşta, beklenen yaşam süresini tahmin etmek için

geliştirilmiştir. Sonraları uygulama alanı genişleyen yaşam tablosu yöntemi, nüfus yapısı ve özellikleri, iş gücü, eğitim süresi, bekar-evli-dul-öksüz kalma süreleri, çalışma süresi, sağlıklı ve hastalıklı yaşam süresi, tedaviden sonra hastanın kaç yıl yaşayacağı gibi konularda tahmin ve projeksiyon aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır (2, 37).

LT yöntemi, araştırmadan elde edilen yaşam sürelerini, araştırmacı tarafından belirlenen zaman aralıklarına göre gruplayarak değerlendiren bir yöntemdir. Belirli aralıklar içinde değerlendirme yapmanın getirdiği bazı önkabul sakıncalarına karşın, olgu sayısının 100'den büyük olduğu ($n \geq 100$) durumlarda yaşamsal verilerin analizinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir (38).

LT yönteminde yaşam ve ölümlerle ilgili fonksiyonların, parametre tahminlerinin hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır.

Yaşam Fonksiyonunun Hesaplanması:

LT yöntemi Yaşam fonksiyonunu hesaplarırken i . aralığa, aynı ölüm riskine maruz kalan eşit sayıda hastanın katıldığını kabul eder ve i . aralıktaki hasta sayısı,

$$r_i = n_i - 0.5 \cdot c_i \quad (1)$$

şeklinde bulunur.

Burada;

n_i = i . aralığa giren hasta sayısını

c_i = i . aralıkta yaşayan hasta sayısını (takipten çıkan, kayıp hastalar dahil) belirtir.

LT yönteminde her aralıktaki hastaların buldukları aralığa eşit olarak (uniformly distributed) dağıldığı varsayılır. Bu varsayıma göre, yaşayan kişilerin aralığın yarısında riske maruz kaldıkları varsayılır (2, 38).

i. aralıktaki kişilerin taşıdığı ölüm riski q_i ;

$$q_i = d_i / r_i \quad (2)$$

şeklinde hesaplanır. Burada d_i , i. aralıkta ölen kişilerin sayısıdır.

Yaşam olasılığı p_i ;

$$p_i = 1 - q_i \quad (3)$$

şeklinde hesaplanır. i. aralıktaki yığılımlı yaşam olasılığı Y_i ise

$$Y_i = p_i * Y_{i-1} \quad (4)$$

şeklinde hesaplanır.

Bu yaklaşım, i. aralıkta yaşayanların (i+1). aralığa canlı olarak geçeceği gerçeğine dayanır. Burada $Y_1=1$ olarak alınır.

Y_i 'nin standart hatası ise,

$$s.e.(Y_i) = Y_i \sqrt{\sum_{j=1}^i \frac{q_j}{r_j p_j}} \quad (5)$$

şeklinde hesaplanır (2, 38).

Ölüm olasılığı yoğunluk fonksiyonu;

$$f_i = \frac{Y_i - Y_{i+1}}{h_i} \quad (6)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. f_i , i. aralığın ortasındaki ölüm olasılığını vermektedir. h_i , seçilen aralığın genişliğidir ve standart hatası ise;

$$s.e.(f_i) = \frac{Y_i q_i}{h_i} \sqrt{\sum_{j=1}^{i-1} \frac{q_j}{(r_j p_j)} + \frac{p_i}{(r_i q_i)}} \quad (7)$$

şeklinde hesaplanır (38).

Hazard ve Olasılık Yoğunluk Fonksiyonları:

Sağ olan bir kişinin belirli bir zamanda ölme riski, ölüm oranı olasılığıdır. LT yönteminde Hazard fonksiyonu aşağıdaki formülle tahmin edilir ve

$$\lambda_i = \frac{2q_i}{h_i(1+p_i)} \quad (8)$$

biçiminde hesaplanır. Burada h_i seçilen aralığın genişliğidir.

λ 'nin standart hatası (s.e.(λ));

$$s.e.(\lambda_i) = \lambda_i \sqrt{\frac{1 - (h_i \lambda_i / 2)^2}{r_i q_i}} \quad (9)$$

şeklinde hesaplanır. Burada r_i , i. aralıktaki hasta sayısıdır.

Ölüm ve yoğunluk fonksiyonları, verileri açıklamak için seçilecek modelleri belirleme imkanı veren ve yaşamsal veriler için alternatif açıklamalar yapmayı kolaylaştıran fonksiyonlardır (2, 12, 38).

Ortanca yaşam süresi:

Sağkalım değerlendirmelerinde uç değerlerle karşılaşma şansının yüksek olması nedeniyle "ortalama yaşam süresi" hesaplamalarından kaçınılarak yerine "ortanca yaşam süresi" nin hesaplanılmasına gidilir ve

$$\theta_{50} = t_i + \frac{Y_{i-1} - 0.5}{f_i} \quad (10)$$

şeklinde hesaplanır.

t_i : Yiğilimli yaşam olasılığı 0.5'ten küçük olan ilk aralığın başlangıç zaman birimidir.

Y_{i-1} : t_i ile belirlenmiş aralıktan önceki yiğilimli yaşam olasılığıdır ve 0.5'ten büyüktür.

f_i : t_i ile belirlenmiş dönemin ölüm yoğunluk fonksiyonudur (38).

2.2.2. Kaplan-Meier (KM) Yöntemi:

Kaplan-Meier (KM) Yöntemi; yaşam sürelerine ilişkin, verileri zaman aralıklarına bölmeden yaşam ve ölüm fonksiyonlarının hesaplanmasını sağlayan bir yöntemdir (2, 38).

LT ve KM yöntemleri yaşam ve ölüm fonksiyonlarını hesaplamada benzerlikler ve farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. KM yönteminde az sayıda bireyle çalışılabilir. LT yönteminde aralıklara düşen birim sayısının azalması tahminleri etkilemektedir. Çok sayıda birey olduğunda LT ve KM yöntemi benzer sonuçlar vermektedir. LT yöntemi çok sayıda izlenen birim bulunduğu takdirde tercih edilmelidir. KM yönteminde, izleme süresini belirli zaman dilimlerine (gruplarına) ayırmaya gerek duyulmamaktadır (31).
2. KM yönteminde tekrarlı ölçüm zamanlarına ilişkin olasılıklar hesaplanmaz. İzlem zamanlarının küçükten büyüğe doğru dizildiği serilerde ($t_1 < t_{i+1} < \dots < t_{i+k}$) tekrarlı ölçüm az ise KM, LT'ye tercih edilir.
3. KM yönteminde kayıplar, eksik veriler dikkate alınmaz, sadece ölümler üzerinden yaşam olasılığı hesaplanır. Yaşam olasılığı ise ölüm olayının gerçekleştiği ana ilişkin olarak hesaplanır.
4. KM yönteminde kesin ölüm tarihi kullanıldığı için, nokta yaşam olasılığı bulunur. LT yöntemi ise yaklaşık bir olasılık verir. Çünkü izleme aralığı gruplara ayrılmaktadır (37, 38).

Yaşam Fonksiyonunun Hesaplanması:

N birimin gözlenen yaşam süreleri $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_N$ biçiminde sıralanmış olsun. N bireyin yaşam fonksiyonu;

$$Y(t) = \prod_{i < t} \frac{N-i+1-\delta_i}{N-i+1} \quad (11)$$

şeklinde hesaplanır. Bu formülde;

$$\delta_i = \begin{cases} 1 & \text{eğer } t_i \text{ ölüm zamanı ise} \\ 0 & \text{eğer } t_i \text{ canlı izleme zamanı ise (censored)} \end{cases}$$

şeklinde belirlenir.

Y(t)'nin standart hatası;

$$s.e. Y(t) = Y(t) \sqrt{\sum \frac{\delta_i}{(N-i)(N-i+1)}} \quad (12)$$

biçiminde hesaplanır.

Y(t), her cevap zamanı için değişebilen aşamalı bir fonksiyondur. t zamanı değiştikçe Y(t) fonksiyonu da kademeli olarak değişim gösterir. Benzer izlem zamanına sahip gözlemler (tied observations) bulunması durumunda, hesaplanan değer, dizideki canlı gözlemi ifade eden sıradaki değerden bir önceki ölümü belirten birime ilişkin olarak hesaplanır (12, 31, 38).

Yığılımlı Ölüm Fonksiyonu (Cumulative Hazard Function):

Yığılımlı ölüm fonksiyonu ($\Lambda(t)$), tahmin edilen Y(t) yaşam fonksiyonunun eksi işaretli tabii logaritması olarak hesaplanır ve Peterson tahmincisi olarak bilinir.

$$\Lambda(t)=-\ln Y(t) \quad (13)$$

biçiminde hesaplanır (27).

Ortalama Yaşam Süresi (Mean Survival Time):

İzlenen n birimin ortalama yaşam süresini belirtir. Örneğin izlenen hastalardan ölenlerin sayısı D tane ve bunların ölüm zamanlarında $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_D$ olarak sıraya dizilmiş olsun. Bu dizide ortalama yaşam süresi tahmini (μ);

$$\mu = t_1 + \sum_{i=1}^{D-1} Y(t_i)(t_{i+1} - t_i) \quad (14)$$

şeklinde belirlenir.

Yukarıdaki $Y(t_i)$, t_i 'deki tüm verilere dayalı olarak hesaplanan Kaplan-Meier yaşam olasılığıdır.

μ 'nün varyansı $Var(\mu)$;

$$Var(\mu) = \left[\sum_j \frac{s_j^2}{(n-j)(n-j+1)} \right] \left[\frac{D}{D-1} \right] \quad (15)$$

formülü ile elde edilir. Burada s_j ;

$$s_j = \sum_{i=j}^{D-1} Y(t_i)(t_{i+1} - t_i) \quad (16)$$

biçiminde hesaplanan değerdir.

Çeyrek Değerler (Quantils):

KM yöntemine göre yapılan hesaplamalarda, $t(q)$, q . çeyrek değerlerin tahminini belirtir. $q=0.5$ medyan değeri, $q=0.25$ 1.çeyrek değeri, $q=0.75$ ise 3. çeyrek değeri ifade eder. t_i zamanındaki yaşam fonksiyonu tahmini $Y(t_i)$ olarak alındığında çeyrek değerler;

$$\begin{aligned} t(q) &= \inf \{ t_i | Y(t_i) \leq q \} \quad \text{ve} \\ u(q) &= \sup \{ t_i | Y(t_i) \geq q \} \end{aligned} \quad (17)$$

alınarak, $t(q)$ 'daki olasılık yoğunluk fonksiyonu tahmini hesaplanabilir.

Eğer, $u(q+0.05)=t(q-0.05)$ ise, olasılık yoğunluk fonksiyonu

$$f[t(q)] = \frac{Y[u(q+0.05)] - Y[t(q-0.05)]}{t(q-0.05) - u(q+0.05)} \quad (18)$$

olarak ve varyansı;

$$\text{Var}[t(q)] = \left[\frac{1}{f[t(q)]} \right] \text{var}[Y[t(q)]] \quad (19)$$

olarak hesaplanır.

Bazı durumlarda aynı hastalığa yakalanan bireyler iki ya da daha fazla gruba ayrılarak her gruba farklı bir tedavi yöntemi uygulanabilir (Örneğin; farklı ilaç, farklı ameliyat vb.). Farklı yöntemlerle tedavi edilen hastalar için birden fazla yaşam fonksiyonu hesaplanabilir. Bu yaşam fonksiyonlarının birbirleriyle olan farklılıkları test edilebilir (12, 31, 37).

Farklı gruplara göre elde edilen yaşam fonksiyonlarının karşılaştırılmasını yapmak için yaygın olarak kullanılan dört test yöntemi vardır. Bunlar;

- 1- Mantel-Cox Testi
- 2- Log-Rank Testi
- 3- Breslow-Wilcoxon Testi
- 4- Tarone-Ware Testi

olarak sayılabilir (6, 12, 27, 31, 38).

2.2.3. Cox Regresyon Yöntemi:

(Ortakdeğişkenler İle Yaşam Analizi : Cox Modelleri)

Regresyon analizleri, bağımlı değişkenler üzerinde etkide bulunduğu varsayılan açıklayıcı değişkenlerin, etki düzeylerini ve etki biçimlerini matematiksel olarak ortaya koymayı amaçlayan yöntemlerdir (27, 29).

Bir izlem araştırmasında incelenen bağımlı değişken (sonuç değişken), bir hastalığa yakalanan bireylerin ölüm zamanlarına kadar geçen izlem süreleri (ölüm) ise; açıklayıcı değişkenler, bu sonuç değişken üzerinde etkide bulunan faktör değişkenler (yaş, ırk, cinsiyet vb.) olur.

Çoklu regresyon analizi, sonuç değişken ve bu değişkenin değişimi üzerinde etkili olan bağımsız değişkenlerin etki düzeylerini ortaya koymayı amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntemin uygulanacağı veri yapılarının uyması gereken bir takım varsayımlar bulunmaktadır. Bu varsayımlardan en önemlisi

bağımlı ve bağımsız değişkenlerin normal dağılması ve bağımsız değişkenlerin birbirleriyle bağıntılı olmaması, etkilerinin birbirlerine orantısal bir bağımlılık göstermemesi koşuludur. Faktör değişken olduğu düşünülen etmenler, normal dağılım göstermemekte, birbirleri ile korelasyon göstermekte ve aralarında orantısal (proportional) ilişkiler bulunmaktadır. Bu nedenle yaşamsal verilerin neden sonuç ilişkilerini araştırırken çoklu regresyon analizi uygulanamamaktadır. Eğer yaşamsal veri setlerinde neden-sonuç ilişkilerinin ortaya konması isteniyorsa Cox regresyon yöntemleri adı verilen özgün regresyon modellerinden yararlanılması gerekmektedir (3, 10-12, 37).

Yaşamsal verilere çoklu regresyon analizi uygulanamamasının en önemli iki nedeni aşağıdaki gibi belirtilebilir.

1. Yaşam süresi olan bağımlı değişkenin, normal dağılım göstermemesidir. Yaşam süresi genellikle Exponansiyel veya Weibull dağılır.
2. Gözlemlerin izlem zamanı içinde kesin ölüm ya da yaşama biçiminde sonuca ulaşmamalarıdır (Kısıtlılıktan kaynaklanan sorunlar) (3, 10, 27).

Pek çok yaşamsal izleme araştırmasında yaşam süresinin çeşitli ölçümsel değişkenlerce de etkilendiği ortaya konulmuştur. Bu değişkenlerin yaşam süreleri üzerine etkileri söz konusu olduğundan bu değişkenlere ortakdeğişken ya da prognostik değişken adı verilir. Bunlar araştırma olgularına özgü doğal farklılaşmalar (yaş, cinsiyet, vs) olabilecekleri gibi tedavi tipine bağlı farklılaşmalar da olabilirler. Sürekli değişken değerleri olabilecekleri gibi kukla (gölge) değişken değerlerde de kullanılmış olabilir. Cox'un (10) Orantısal Ölüm Riski Bağıntı Modeli (Proportional Hazard Regression Model) ölüm hızlarının bu değişken değerlerinin log-linear fonksiyonu olduğu varsayımından yola çıkarak hazırlanmıştır. Yaşam verilerinde de aynı varsayım söz konusudur.

Hastalığın prognozu üzerinde etkisi olduğunu düşündüğümüz değişkenleri modele katarak, hastalığın yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgi edinmek için verilerin uygun yöntemlerle analiz edilmesi gerekmektedir (10, 12).

İzlenen, n tane hastanın yaşam sürelerine; hastaların yaşları, cinsleri vb. kişisel özellikleri ile birlikte, değişik fizyolojik özellikleri ve dışsal faktörler etkide bulunabilir. Bu değişkenlerin yaşam süresi üzerine etkilerini bir regresyon problemi olarak ele alıp incelemek mümkündür. Bir hastalığa yakalanmış, ameliyat edilmiş bir kişinin, bir riske maruz kaldığı ve bu riskin T zaman süresinin herhangi bir t_i zamanında, ölüm olarak sonuçlanacağı varsayılır. Böylece ister hastalıktan isterse prognostik faktörlerden dolayı bireylerin t_0 zamanındaki yaşam süreleri, logaritmik olarak azalan bir fonksiyona sahip olur.

Eğer z_i kadar prognostik değişken, yaşam süresinin loglinear bir fonksiyonu olarak ele alınarak, loglinear modellerle incelemeye alınabiliyorsa, Cox'un Proportional Hazard Regression yönteminden yararlanarak her bir prognostik değişkenin yaşam süresi üzerine etkisi incelenebilir (10, 12, 37).

z_i prognostik değişkenler vektörü z ve yaşam süresi t olsun. Bir bireyin z_i ortakdeğişkenlerine göre ölüm fonksiyonu $h(t; z)$ olarak alınabilir. Buna göre orantısal ölüm modeli (Proportional hazard model, bir başka anlatımla z açıklayıcı değişkenlere göre regresyon modeli);

$$h(t; z) = h_0(t) \exp(\beta' z) \quad (20)$$

olarak yazılır. Bu modelde;

β : Regresyon katsayıları vektörü

$h_0(t)$: z (değişkenler vektörü) = 0 olduğunda bir bireyin ölüm fonksiyonudur (3, 6, 10-12, 14, 20, 27, 38).

Bu regresyon modelinde iki temel varsayım vardır. Bunlar;

1. Prognostik değişkenlerin log-linear fonksiyonu ile ölüm fonksiyonu arasında çarpımsal bir ilişki vardır. Buna göre, farklı ortakdeğişken setlerine sahip olan iki kişinin ölüm fonksiyonları oranı zamana bağlı değildir (proportionality assumption). Hazard'lar orantısaldır.
2. Prognostik değişkenlerin ölüm fonksiyonu üzerine etkileri log-linear'dır (6, 7, 10, 38).

Yaşamsal verilerde neden-sonuç ilişkilerinin ortaya konmasında Cox tarafından önerilen $h(t; z) = h_0(t) \exp(\beta z)$ regresyon modelinin kullanılması doğru tahminlerin yapılmasını sağlamaktadır. Bu modelde parametre tahminleri değişik yollardan hesaplanabilir. Sadece bir tahmini değişkenle göz önüne alınacak olursa; (örneğin, yaş)

$$\begin{aligned} h(t) &= [h_0(t)]^p \\ p &= e^{(\beta \times \text{yaş})} \end{aligned} \quad (21)$$

olarak hesaplanır (27).

Modelden yaş değişkeninin herhangi bir değeri için, t zamanındaki yaşam oranının iki niceliğe bağlı olduğu görülür. Birincisi; eşitlikteki $h_0(t)$ 'dir ve buna her yaştaki etmenler dışında var olan ölüm riski (temel risk, baseline) adı

verilir. Ana ölüm fonksiyonu yaşa bağlı değil, sadece zamana bağlıdır. Eşitliğin ikinci parçasında bulunan p tahmini ise zamana bağlı olmayan β katsayısı*Yaş regresyonudur (27).

Cox yöntemi ile ölüm olasılıkları

$$h(t) = [h_0(t)]e^{(\beta x)} \quad (22)$$

biçiminde yazılabilir (10, 27, 31).

Bu denklemde $h_0(t)$ 'ye t zamanındaki doğal olarak var olan (baseline) ölüm fonksiyonu adı verilir. Bu fonksiyon her yaşın taşıdığı doğal ölüm riskidir. $e^{\beta x}$ ise ortakdeğişkenlerin değerlerine ve regresyon katsayılarına bağlı olarak değişen ölüm riskini ifade eder (27).

İki yığılımlı risk (hazard) oranı arasındaki fark sabit değildir. Zaman arttıkça aradaki farkta artar. Sabit olan ise iki risk oranının birbirlerine oranıdır. Buna Proportional Hazard Regresyonu denir. "Hazard'lar orantısaldır" varsayımı Cox regresyon analizinin uygulanabilirliğini sınırlar. Böyle bir varsayımın gerçekleşmediği durumlar vardır. Örneğin, bir koşulun cerrahi ve tıbbi tedavileri karşılaştırılacak olursa, ilk zaman dilimlerinde cerrahi ile ilgili riskler tıbbi tedavi ile ilgili risklerden daha fazladır. Bununla birlikte daha sonraki zaman dilimlerinde iki risk eğrisi karşılaştırılabilir. Risk fonksiyonları tüm zaman noktalarında sabit olmaz ve bu fonksiyonlar ilk zaman dilimlerinde daha geniş, daha sonraki zamanlarda ise 1'e yaklaşır. İki ya da daha fazla grup

için orantısal riskler varsayımı, gruplar için yığılımlı yaşam eğrileri ve risk eğrilerinin kesişmeyeceğini belirtir (27).

Çoklu Ortak Değişkenler:

Cox regresyon modeli çok sayıda açıklayıcı değişken için de kullanılabilir. Modelin genel formu :

$$h(t) = [h_0(t)]e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)} \quad (23)$$

şeklindedir.

Burada (23). eşitlikte X_1, X_2, \dots, X_p ortakdeğişkenlerdir. Ortakdeğişkenler yaş, kan basıncı, sıcaklık gibi sürekli değişkenler ya da hastalık evresi, histolojik evreler gibi kategorik değişkenler olabilir. Eğer ortakdeğişkenler setinde kategorik değişkenler varsa bunların orjinal kategorileri gözönüne alınıp, yeni değişken veri setleri oluşturarak transforme edilmesi gerekir. Kategorik değişkeni ifade eden yeni transforme değişkenin kategori sayısı, orijinal kategori sayısından az olması gerekir. Yeni değişkenlerin herbiri için farklı bir katsayı tahmin edilir. Kodlanmış değişken katsayılarının incelenmesi, seçilen kodlama şemasına göre yapılır. Kategorik değişkenleri transforme etmek için yararlanılan bir çok yöntem vardır (7, 27, 31).

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

Bu araştırmada analize alınan veriler, değişik dağılım türlerine dayalı olarak ve her grupta farklı sayıda birim olmak üzere türetilmiş verilerdir. Elde edilen türetilmiş veriler Cox regresyon yönteminin çeşitli modelleri kullanılarak analiz edilmişlerdir. Veri türetimi ve analiz yöntemleri ayrıntılı olarak aşağıdaki altbölümlerde açıklanmıştır.

3.1. VERİ TÜRETİMİ

Bu araştırmada analize alınan veriler, farklı sayıda birim içeren 8 deneme grubu oluşturacak biçimde türetilmiştir. Her bir gruba ilişkin veri setinde 7 değişken bulunmaktadır. Yedi değişkenden biri ZAMAN bağımlı değişken diğeri bu değişkenin açıklamasını sağlayan DURUM değişkeni olmak üzere analizde zorunlu olarak yer alması gereken değişkenlerdir. Geriye kalan 5 değişken ise ortakdeğişkenler olarak ele alınmıştır. Yedi değişken seçimi literatürlerdeki uygulamalar ile karşılaştırmayı sağlamak amacıyla yapılmıştır. Sağlık ile ilgili tedavi sonrası yaşam analizlerinde özellikle yer alan prognostik değişkenler türetimde esas alınmıştır. Türetimde ele alınan değişkenler ve parametreleri değişik dağılım yaklaşımları gözönüne alınarak yapılmıştır.

Türetilen değişkenler aşağıdaki gibi belirlenmiş ve isimlendirilmiştir:

- Yaşam süresi (ZAMAN), sürekli değişken olarak Üssel (Exp) dağılımdan türetilmiştir.

- İzlem süresinde, hastanın durumunu sağ ya da ölü olarak belirten (DURUM) değişkenidir ve nitel değişken olarak Tekdüze (U) dağılımdan türetilmiştir.
- Hastanın cinsiyeti (CİNS), nitel değişken olarak Tekdüze (U) dağılımdan türetilmiştir.
- Hastanın yaşı (YAŞ), sürekli değişken olarak Normal (N), Üssel (Exp) ve Weibull (W) dağılımdan türetilmiştir.
- Hastaya uygulanan tedavi tipi (TEDAVİ), nitel değişken olarak Tekdüze (U) dağılımdan türetilmiştir.
- Hastanın radyoterapiye alınma sayısı (R_TERAPİ), nitel değişken olarak Binom (B) dağılımdan türetilmiştir.
- Toplam Radyoterapide kalma süresi (R_T_SÜRE), sürekli değişken olarak Üssel (Exp) dağılımdan türetilmiştir.

Bunlara ek olarak YAŞ değişkeni aşağıdaki çizelelerde de görüleceği gibi, Normal (N), Üssel (E) ve Weibull (W) dağılımlara uygun biçimde ayrı ayrı türetilerek her bir veri grubunda analizlere dahil edilmiştir.

Değişkenlerin türetimi MINITAB 9.2 Veri analizi programının RANDOM VARIABLE seçeneği kullanılarak yapılmıştır. Bu değişkenler türetilirken yararlanılan dağılım türü ve parametreler aşağıdaki çizelelerde verilmiştir (30).

Normal dağılıma uygun veri türetiminde parametreler $X \in N(\mu, \sigma)$ olarak ele alınmıştır (30).

Çizelge 3.1. N30E, N30W ve N30N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N30E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=30
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N30W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=30
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N30N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=30
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.2. N50E, N50W ve N50N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N50E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=50
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N50W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=50
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N50N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=50
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.3. N100E, N100W ve N100N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N100E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=100
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N100W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=100
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N100N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=100
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.4. N200E, N200W ve N200N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N200E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=200
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N200W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=200
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N200N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=200
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.5. N300E, N300W ve N300N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N300E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=300
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N300W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=300
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N300N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=300
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.6. N400E, N400W ve N400N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N400E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=400
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N400W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=400
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N400N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=400
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPİ	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.7. N500E, N500W ve N500N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N500E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=500
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N500W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=500
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N500N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=500
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Çizelge 3.8. N1000E, N1000W ve N1000N gruplarındaki değişkenlerin dağılım türleri ve parametreleri

Grup Adı	Dağılım Türü ve Parametreleri				Açıklama
N1000E	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=1000
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	Exp(X;15)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N1000W	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=1000
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	W(X;5;65)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			
N1000N	CİNS	U(0,1)	TEDAVİ	U(0,1)	n=1000
	DURUM	U(0,1)	ZAMAN	Exp(X;250)	
	R_TERAPI	B(X;3;0.3)	YAŞ	N(38,8)	
	R_T_SÜRE	Exp(X;75)			

Rasgele koşullar altında türetilen bu değişkenlerin farklı örnek hacimlerine göre belirtici istatistikleri Çizelge 3.9.'da verilmiştir.

Çizelge 3.9. Türetilen farklı gruplarda sürekli değişkenlerin belirtici istatistikleri

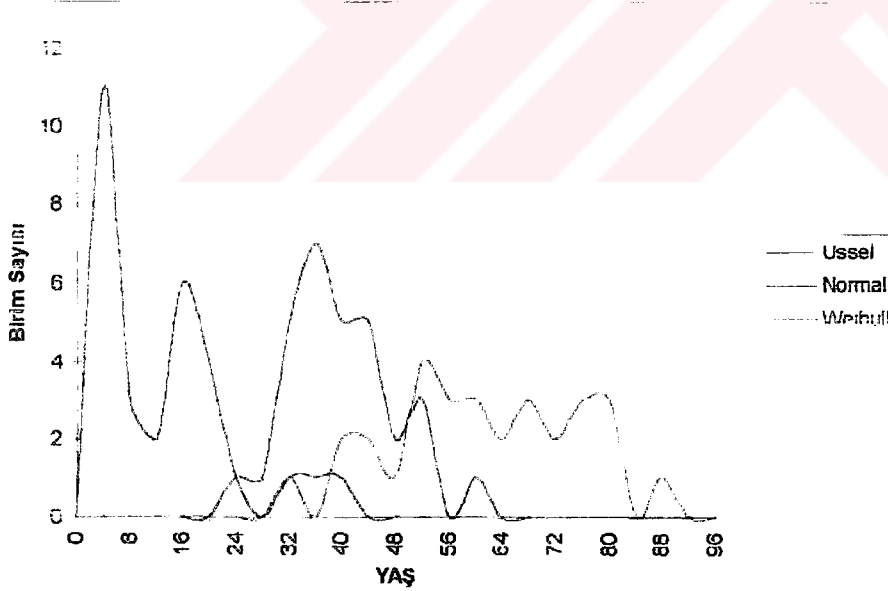
Örnek büyüklüğü Değişken	N30		N50		N100		N200		N300		N400		N500		N1000	
	\bar{X}	s	\bar{X}	s	\bar{X}	s	\bar{X}	s	\bar{X}	s	\bar{X}	s	\bar{X}	s	\bar{X}	s
ZAMAN	207.9	166.2	227.6	189.5	256.9	214.7	240.8	255.3	264.4	264.5	257.2	262.9	258.7	271.0	245.4	237.5
Üssel.	12.9	10.3	16.4	15.1	16.1	19.1	17.2	14.1	17.0	16.0	17.6	14.2	20.8	14.4	17.9	14.5
Norm.	39.2	7.6	38.3	7.4	39.1	7.7	38.6	7.4	39.3	8.5	38.1	8.1	38.0	8.0	38.1	8.1
Weib.	60.6	14.3	60.3	12.3	61.3	14.3	59.5	13.6	59.6	13.1	59.4	12.4	60.0	13.9	60.2	13.6
R_T_SÜRE	61.1	78.0	68.6	86.3	71.9	69.3	68.3	77.0	67.0	74.3	73.2	83.1	67.6	77.2	69.8	82.2

Tüm gruplardaki CINS, DURUM, R_TERAPİ ve TEDAVİ nitel değişkenlerinin minimum (min) ve maximum (max) değerleri aşağıdaki gibidir.

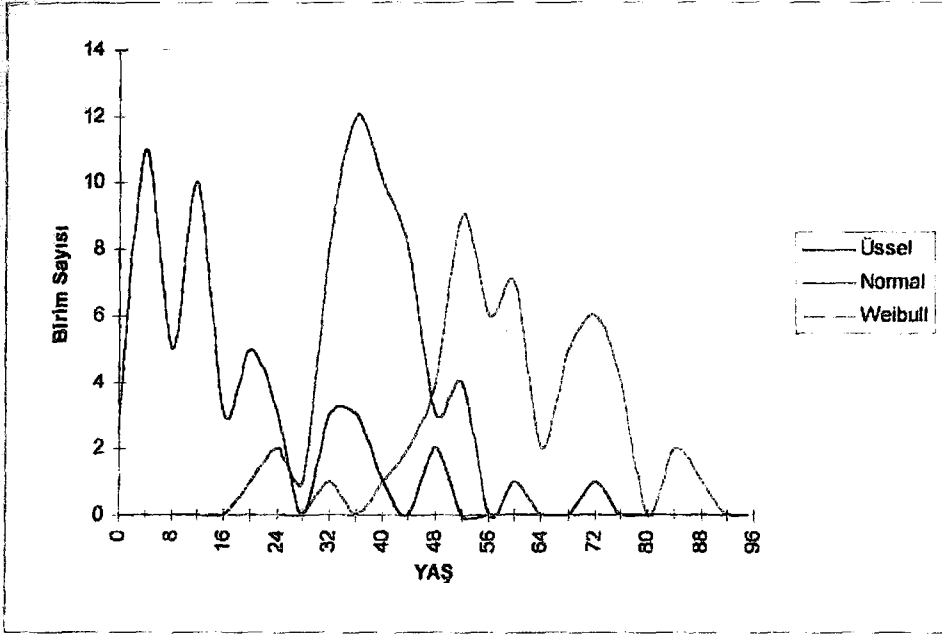
Değişken	Min	Max
CINS	0	1
DURUM	0	1
R_TERAPİ	0	3
TEDAVİ	0	1

Değişkenler türetimden sonra ASCII olarak kaydedilerek SPSS for WINDOWS, STATISTICA ve BMDP programlarında gerekli analizlerin yapılacağı forma dönüştürülmüş ve bu paket programlarda analiz edilmişlerdir. Analiz edilecek değişkenlerin transformasyonları uygun makrolar aracılığı ile gerçekleştirilmiş; YAŞ değişkeni büyükten küçüğe, ZAMAN, R_T_SÜRE ve R_TERAPİ değişkenleri de küçükten büyüğe sıralanarak veri setinde yer almıştır. Elde edilen yeni ve dönüştürülmüş değişkenler içeren veri seti çalışma sayfalarına kaydedilmiştir.

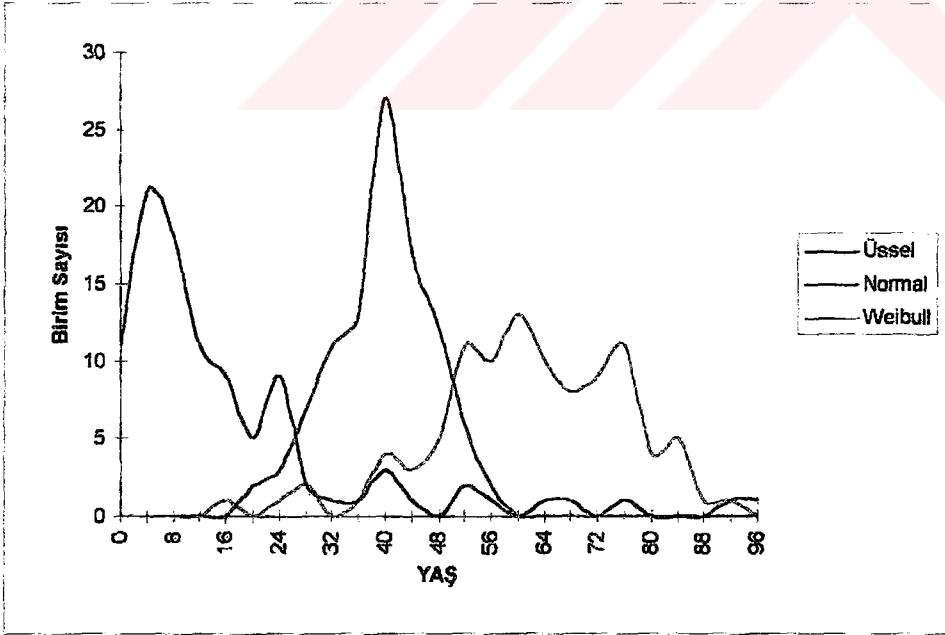
Veriler eşit aralıklara bölünerek frekans serilerine dönüştürülmüş ve Excel hazır yazılımında grafikleri çizdirilmiştir. Bu grafikler örnek büyüklüklerine göre ayrı ayrı ele alınmış ve sırasıyla aşağıda verilmiştir.



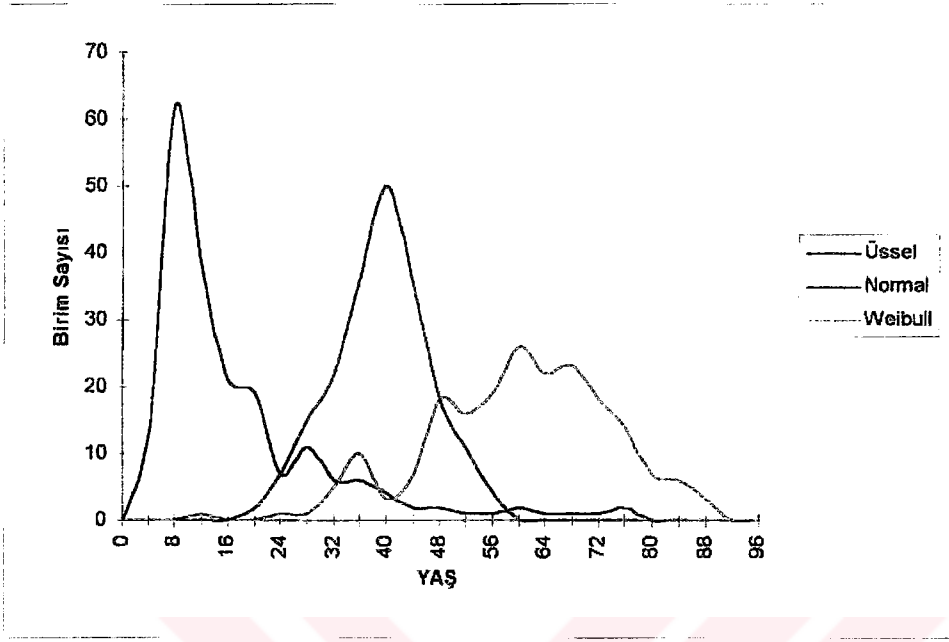
Şekil 3.1. Türetilen 30 birimlik örneklerdeki (N30) YAŞ değişkeninin dağılımı



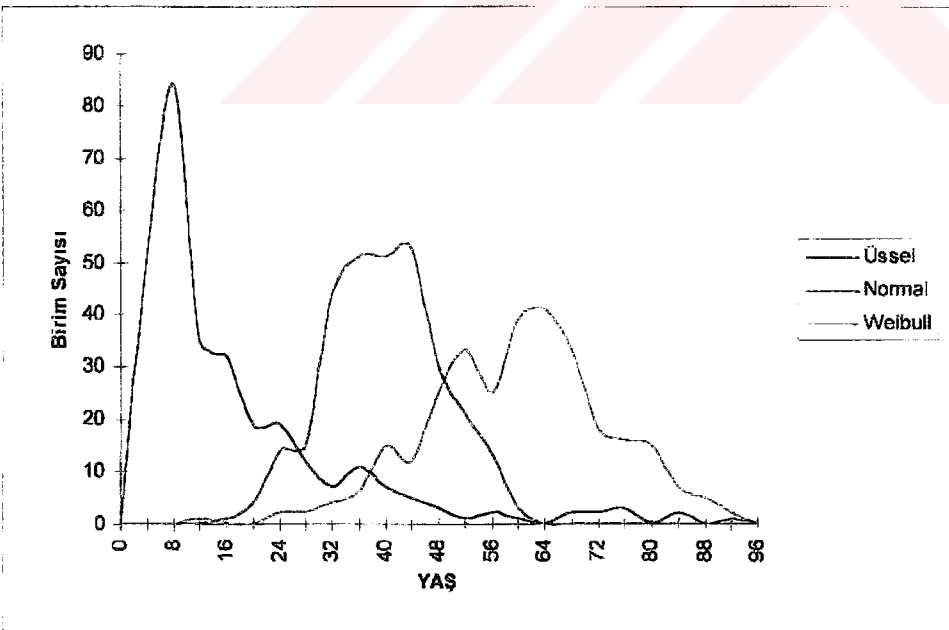
Şekil 3.2. Türetilen 50 birimlik örneklerdeki (N50) YAŞ değişkeninin dağılımı



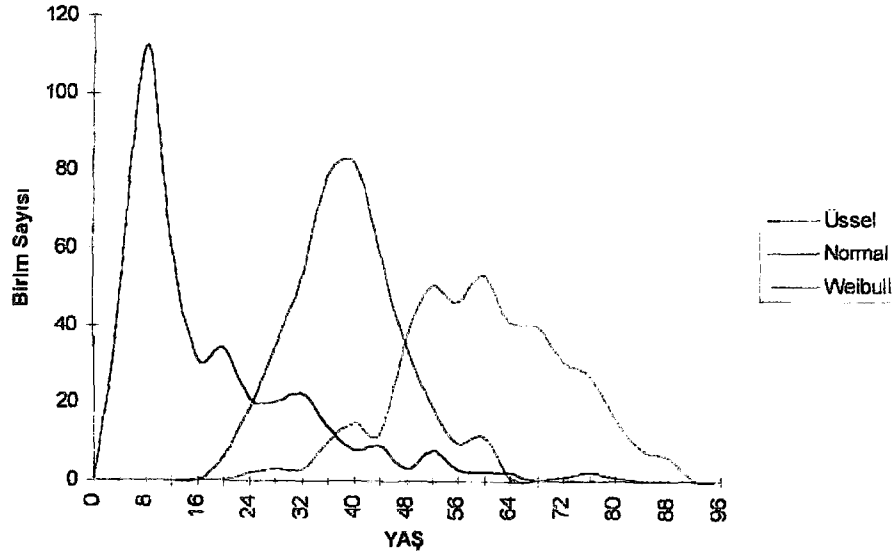
Şekil 3.3. Türetilen 100 birimlik örneklerdeki (N100) YAŞ değişkeninin dağılımı



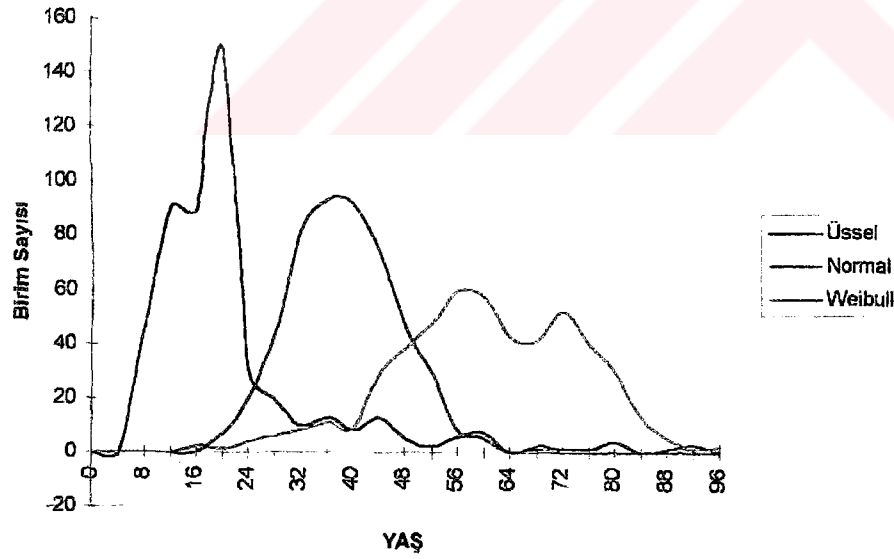
Şekil 3.4. Türetilen 200 birimlik örneklerdeki (N200) YAŞ değişkeninin dağılımı



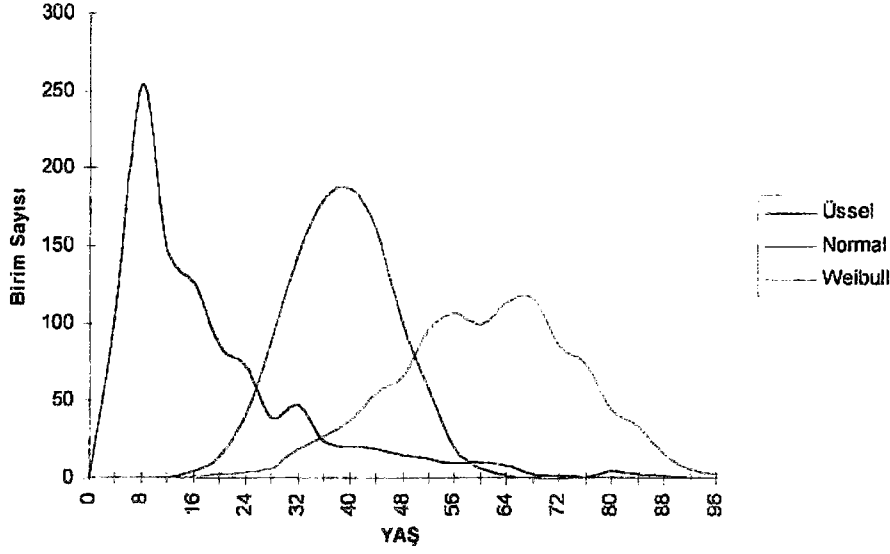
Şekil 3.5. Türetilen 300 birimlik örneklerdeki (N300) YAŞ değişkeninin dağılımı



Şekil 3.6. Türetilen 400 birimlik örneklerdeki (N400) YAŞ değişkeninin dağılımı



Şekil 3.7. Türetilen 500 birimlik örneklerdeki (N500) YAŞ değişkeninin dağılımı



Şekil 3.8. Türetilen 1000 birimlik örneklerdeki (N1000) YAŞ değişkeninin dağılımı

Grafiklerde de açıkça görüldüğü gibi birim sayısı (n) arttıkça (örnek hacmi büyüdükçe) dağılımlar daha düzgün bir hale gelmektedir. N30 ve N50 grafiklerinde tüm dağılımlarda (Üssel, Normal ve Weibull) dalgalanmalar görülürken n değeri arttıkça bu dalgalanmalar yerini daha düzgün bir hale bırakmaktadır. Özellikle N200 ve daha büyük ($n \geq 200$) gruplarda teorik dağılımlar ile %99 benzer hale dönüşmektedir.

3.2. VERİ ÇÖZÜMLEME YÖNTEMLERİ

Rasgele türetilen veri setleri sırasıyla BMDP, STATISTICA ve SPSS for Windows paket programlarının Yaşam Analizi (Survival Analysis) modüllerinde analiz edilmiştir. Her üç istatistik paketinde verilen her bir değişkene göre Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon çözümlenmeleri yapılmış ve parametre tahminleri elde edilmiştir. Bu analizler sonucunda bütün bu gelişmiş olan istatistik paket programlarından aynı sonuçlar elde edilmiştir.

3.3. COX REGRESYON YÖNTEMİ İLE REGRESYON KATSAYILARININ TAHMİNLENMESİ

Gözlenen n tane yaşam süresi arasından k tanesi sıralanmış olarak ($t_1 < t_2 < \dots < t_k$), ölüm sonucu olan verileri gösterebilir. Bir R_i setinde, t_i zamanında değerleri saptanan z_i ortakdeğişken vektörü belirlenmiş olsun. Bir prognostik değişkenin, yaşam süresi üzerine etkide bulunan tüm değişkenler dikkate alınarak belirlenecek genel risk içindeki oranı eşitlik 24'de belirtilen riskler oranı biçiminde belirlenir.

$$\exp(\beta' z_i) / \sum_{j \in R_i} \exp(\beta' z_j) \quad (24)$$

k farklı ölüm zamanlarının bu oranlarla çarpımı, kısmi benzerlik fonksiyonunu verir (11, 12). Regresyon katsayıları (Beta katsayıları) bu kısmi benzerlik fonksiyonu yardımı ile tahmin edilirler.

Kısmi Benzerlik Fonksiyonu $L(\beta)$;

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \exp(\beta' z_i) / \sum_{j \in R} \exp(\beta' z_j) \quad (25)$$

biçiminde hesaplanır.

Proportional Hazard Regresyon Modeline göre β katsayılarının enbüyükbenzerlik tahminleri, logaritmik benzerlik fonksiyonunu enbüyükleyerek

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^k \left\{ \sum_{j \in D_i} \ln r(\beta_j z_j(t_i)) - m_i \ln \left[\sum_{j \in R_i} r(\beta z_j(t_i)) \right] \right\} \quad (26)$$

biçiminde belirlenir.

0 (sıfır) olarak çözüme başlar ve ardışık tekrarlanan çözümler ile (iterative parameter estimation) β 'nin tahminleri yapılır.

Cevap zamanları arasında birbirine benzer gözlemler olduğunda $L(\beta)$ 'nin maximizasyonu Breslow (1974) tarafından ileri sürülen yaklaşım olan

$$L(\beta) = \left\{ \prod_{i=1}^k \exp(\beta' z_i) / \left[\sum_{j \in R_i} \exp(\beta' z_j) \right]^{m_i} \right\} \quad (27)$$

ile hesaplanır (6, 27).

Parametrelerin önemliliğinin test edilmesi:

Tahmin edilen β katsayılarının önemliliğinin test edilmesi $H_0: \beta = 0$ hipotezinin test edilmesidir (27).

Bu amaçla üç test yöntemi ileri sürülmüştür. Bunlar;

1. Wald testi
2. Benzerlik Oranı (Likelihood, LR) testi
3. Score testidir.

1- Wald Testi

Wald testi enbüyükbenzerlik tahmincilerinin (MLE) asimtotik olarak normal olduğu varsayımına dayanır. Regresyon katsayısının, standart hatasına oranı $z = (\beta / SE_{\beta})$ Wald istatistiği olarak adlandırılır. Bu durumda Wald

istatistiği Standart Normal Dağılım (SND) gösterir ve SND'nin kritik değerleri ile karşılaştırılarak önemliliği belirlenir. Aynı zamanda Wald istatistiği $w=z^2$ ($w = z^2 = (\beta / SE_{\beta})^2$) olarak kullanılabilir. Bu durumda ise Wald test istatistiği 1 serbestlik dereceli kıkare dağılımı gösterir ve 1 serbestlik dereceli χ^2 dağılımının kritik değerleri ile karşılaştırılarak önemliliği belirlenir (27, 31).

2- Benzerlik Oranı Testi (LRATIO)

LRATIO testi Wald testinden daha genel bir testtir. Kategorik değişkenlerin iki ve daha fazla sınıfı bulunduğu ve Cox modeline aynı anda birçok değişkenin alındığı durumlarda tercih edilen bir testtir.

Cox regresyon modelinde modeldeki ortak değişkenlerden hiçbirinin regresyon katsayısının önemli olmadığı ($\beta=0$) bir modelin enbüyük benzerlik istatistiği l_0 değeri ile modelde v tane birbirinden farklı ve yaşam süresi üzerine önemli etkide bulunan başka bir modelin enbüyük benzerlik istatistiği l_v belirlenerek LRATIO test istatistiği hesaplanır. Bu istatistik, $\beta=0$ için belirlenen hazard rate'e göre v regresyon katsayılı modelin yaşam süresini açıklamadaki etkinliğini (önemliliğini) belirtmekte kullanılır. Diyelim ki, tedaviye alınan hastalar Deneme grubu (D) ve Kontrol (K) olmak üzere iki gruba ayrılmış olsunlar.

Tedaviye alınan grubun hazard fonksiyonu;

$$h_D(t) = h_0(t) \exp(\beta) \quad (28)$$

olarak,

Kontrol grubunun hazard fonksiyonu ise,

$$h_K(t) = h_0(t) \exp(\beta) \quad (29)$$

olarak belirlensin.

Eğer her iki modelde de $\beta=0$ ise $h_D(t) = h_K(t) = h_0(t)$ olur yani bütün hastalar benzer risklere sahip olur. Buradaki ilk enbüyük benzerlik l_0 ile gösterilir (yani regresyon katsayılarının 0 olduğunu işaret eder). Buna karşılık Deneme grubunda regresyon katsayıları sıfırdan farklı iseler bu modelin $\beta=0$ modeline göre yaşam süresi üzerine etkisini test etmek gerekir. Modelde v farklı regresyon katsayısı olduğunda bu modelin maximumbenzerliği l_v ile gösterilir. Her bir modelin $\beta=0$ durumuna göre benzerlik oranı (LR) test edilir.

$$\begin{aligned} LR &= -2 \log(l_0 / l_v) \\ LR &= -2(L_0 / L_v) \end{aligned} \quad (30)$$

biçiminde hesaplanır. Burada $L_v = \log l_v$ ve $L_0 = \log l_0$ ' dir.

LR istatistiği v serbestlik dereceli ($sd=v$) χ^2 dağılımı gösterir. Önemliliğinin belirlenmesinde $sd=v$ serbestlik dereceli χ^2 dağılımının kritik değerlerinden yararlanılır (27, 31).

3- Score (Skor) Testi

Skor testi S ile gösterilir. Logaritmik benzerlik istatistiklerinden yararlanılarak hesaplanır. İkili değer alabilen (binary) değişkenin P gözlenme oranına göre r kez gözlenme olasılığından yararlanılarak Logaritmik benzerlik istatistiği;

$$L = \log l = r \log \pi + (n - r) \log (1 - \pi) \quad (31)$$

şeklinde hesaplanır.

Skor istatistiği, paya L'nin birinci türevinin karesi, paydaya ise L'nin ikinci türevi alınarak belirlenir. S istatistiği payın paydaya oranı olarak bulunan bir değerdir. Modeldeki değişkenler sürekli olduğunda ya da birden fazla değişken bulunduğu anda Skor testi Mantel-Haenszel logrank testinin bir genellemesidir.

Skor test istatistiği, v tahmin edilen parametre sayısı olmak üzere (sd=v) χ^2 dağılımı gösterir. Önemliliği sd=v serbestlik dereceli dağılımının kritik değerleri ile karşılaştırılarak yapılır (27, 31).

Modelin Test Edilmesi:

Verilere uygulanan modelin önemliliğini test etmek için model parametrelerinin tümünün sıfır olduğu hipotezi test edilir. Cox regresyon yönteminde kurulan modelin önemliliği Logaritmik Benzerlik (LL) istatistiğinin -2 değeri ile çarpılmış istatistiği olan -2LL değerine göre değerlendirilir.

Ele alınan modelin -2LL değeri belirlenir. Daha sonra modele eklenen değişkenlere göre alınarak yeni modelin -2LL istatistiği hesaplanır. İlk olarak bulunan -2LL değerinden yeni değişkenlerle elde edilen modelin -2LL istatistiğinin farkı alınır. Bu fark istatistiği (-2LL'deki değişme), v tahmin edilen parametre sayısı olmak üzere kıkare dağılımı gösterir. Bu -2LL'deki değişme istatistiğinin önemliliğine göre modelin önemliliğine karar verilir (12, 27).

Tüm parametrelerin sıfır olduğuna ilişkin sıfır hipotezinin diğer bir test şekli, Skor istatistiklerini esas alır. Bu test çoğu zaman Global ki-kare ya da Genel ki-kare olarak adlandırılır (27).

Modele Girecek Açıklayıcı Değişkenlerin Seçimi:

Yapılan araştırmada, yaşamı açıklayan ve yaşamı açıkladığı açıkça bilinmeyen çok sayıda değişken olabilir. Cox regresyon yöntemi uygulanırken hedeflenen amaçlardan biri, yaşam ile ilişkili olan değişkenleri belirlemek ve ilişkisiz olanları dışlayarak uygun bir model kurmaktır. Cox regresyon modellerinin kurulmasında alışılmış değişken seçimi yöntemlerinden yararlanılır (12, 27, 31).

Cox regresyon yönteminde modele girecek değişkenlerin seçimi için iki ana yaklaşımdan yararlanılır. Bunlar; 1) Değişkenlerin modele girmelerinin araştırıcı tarafından belirlendiği ENTER (force-entry method) yöntemi, 2) Aşamalı Seçim yaklaşımıdır.

ENTER yaklaşımı değişkenlerin güçlendirilerek tümü ya da bir kısmının modele girmesinin sağlanması yaklaşımıdır. Bu yöntemde modelde yer alması gereken değişkenler belirlenir ve bir daha modelden çıkmaları söz konusu değildir.

Aşamalı (Stepwise) yöntemde ise modele girecek değişkenler "Skor İstatistiği" ya da "Benzerlik Oranı İstatistiği" kullanılarak seçilirler. Değişkenler modele ileriye doğru seçim (forward selection) ya da geriye doğru ayıklama (backward elimination) yöntemlerinden birisi seçilerek girerler (27).

Orantısal Hazardlar Varsayımının Kontrolü:

Cox regresyonun herhangi iki olgu için varsayımlarından birisi, zamana göre tahmini hazardlarının birbirlerine oranının sabit olmasıdır. Örneğin, aynı yaşta, aynı histolojik duruma sahip fakat farklı hastalık evrelerinde iki hasta olsun. Tüm zaman noktalarında bu iki hastanın tahmini hazardları oranı e^β olur. Burada β hastalık evresi 1 olan olgunun regresyon katsayısıdır. Erken ve geç evreli hastaların hazard fonksiyonlarının oranının zamana bağlı olmaksızın sabit olması gerekir. Bu koşul bazen bozulabilir. Bu nedenle hazardların oranlarının sabit olup olmadığı kontrol edilmelidir. Ayrıca nitel bir değişkene göre bu değişkenin her bir kategorisi için grup tanımlamaları ayrı ayrı ele alınarak hazard fonksiyonları hesaplama gerekir (10-12, 27, 31) .

Her bir kategori için ele alınan grup tabaka olarak nitelenir ve i . tabaka için hazard fonksiyonu,

$$h_i(t) = h_{0,i}(t)e^{(\beta X)} \quad (32)$$

biçiminde hesaplanır (27).

Formül (32)'de belirtilen $h_i(t)$, i .nci tabaka için hazard fonksiyonudur. Bu modelde farklı baseline hazard fonksiyonları ($h_{0,i}(t)$) tabakaların herbiri için tahmin edilir. Ortakdeğişkenlerin etkilerinin grupların tümünde aynı olacağı kabul edilir. Ortakdeğişkenlerin bu etkilerinin tabakalarda aynı oldukları varsayıldığı için her bir değişken için regresyon katsayısı tahmin edilir. Daha sonra baseline hazard fonksiyonlarının tabakada orantısal olup olmadığı araştırılır. Eğer orantısal ise, tabakayı oluşturmakta yararlanan

değişken modelde ortakdeğişken olarak kullanılabilir ve grupların tümü için ortak bir baselin hazard fonksiyon hesaplanır.

Baseline hazard fonksiyonların orantısal olup olmadığını değerlendirmeye yarayan grafik, log-minus-log (LML) yaşamsal grafiğidir. Eğer baseline hazard fonksiyonu orantısal ise tabaka için çizgiler paralel olacaktır (27).

Çözümlemeye başlamadan önce verileri açıklayan grafiklere bakmak genellikle iyi bir yaklaşımdır. Örneğin, iki yaşam eğrisi çakışiyorsa bu görünüm, veriler için orantısal hazard varsayımının uygun olmadığını işaretidir (27).

3.4. COX REGRESYON'DA ZAMAN-BAĞIMLI ORTAKDEĞİŞKENLER (TIME-DEPENDENT COVARIATES)

Araştırmanın seyrinde bir ortakdeğişken zaman ile değişim gösteren bir değeri kapsıyorsa bu değişkene zaman-bağımlı ortakdeğişken (time dependent covariate) denir. Örneğin yaş bir zaman-bağımlı ortakdeğişkendir (8, 12, 27, 31).

Cox regresyon analizinde araştırılan, tedavi grubundaki hastaların yaşamlarının farklılaşıp farklılaşmadığıdır. Bu durumda zamana göre orantısal olmayan hazardların birleştiği ve tedavi etkilerini tahmin etmekte bize yardımcı olacak bir modele gereksinim duyulur. Stablein ve arkadaşlarının bu modeli;

$$h(t) = h_0(t) e^{\beta_1 * treat + \beta_2 * treat * t_cov} \quad (33)$$

biçiminde ileri sürmüşlerdir (27).

Eşitlik (33)'deki model daha önce gözönüne alınan Cox'un zaman-sabit modelinden farklıdır. Çünkü burada zaman bir açıklayıcı değişken olarak modele katılmıştır. Eşitlik (33)'deki model, treatment değişkeni (Örneğin; Kemoterapi ve radyasyon birlikte olduğunda 0, yalnızca radyasyon olduğunda 1 olarak kodlanmış bir veri seti.) ve tedavi*zaman (treat*t_cov) olmak üzere iki açıklayıcı değişken içermektedir. Ölüm riskini etkileyen faktörlerin değişkenlere göre ayrıntılı olarak ortaya koymak için modele zaman-bağımlı değişkenlerin katıldığı ve katılmadığı durumlara ilişkin parametre tahminleri yapmak gerekir. Modele zaman-bağımlı değişkenin katılıp katılmamasının önemliliği test edilmelidir (27).

Eğer bir değişkenin değerleri zamana göre değişim gösteriyorsa bu ortakdeğişkenler Cox regresyon modeline alınarak analizler yapılmalıdır. Zaman bağımlı ortakdeğişken örnekleri, hastaların denemeye ya da tedaviye alınmalarından sonra tekrarlı olarak ölçülen fizyolojik ölçümler, laboratuvar ölçümleri ve kontrol ölçümleri değişkenler olabilir. Eğer hasta çalışma esnasında birden fazla tedaviye alınırsa zaman bağımlı ortakdeğişkenleri

4. BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tüm gruplarda türetilen veriler Cox Regresyon ve Zaman-bağımlı Cox Regresyon Yöntemi ile analiz edilmiş ve analiz sonuçları örnek hacimleri dikkate alınarak aşağıdaki sıraya göre verilmiştir. Bu analizlerde 7 değişken tek tek modele alınarak Tekdeğişkenli Cox regresyon analizine göre parametre tahminleri elde edilmiş, daha sonra Çoklu Cox Regresyon ve Aşamalı Cox Regresyon analizi sonuçları elde edilmiştir. Her gruba ve uygulanan modele göre elde edilen parametre tahminleri ve gözlenme olasılıkları birer Çizelne halinde aşağıda verilmiştir.

4.1. OTUZ BİRİMLİK GRUPLARDA (N30E, N30W ve N30N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım

Çizelge 4.1. N30E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.0849	0.8779	-8.0539	0.4208	Modele girmede	
TEDAVİ	-0.4592	0.3666	-1.6757	0.8582	Modele girmede	
YAŞ	1.1137	0.0010	3.9960	0.1010	1.1137	0.0010
TEDAVİ*YAŞ	0.0879	0.0619	-0.4921	0.3951	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.3899	0.4563	8.5202	0.4175	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.2320		0.9668	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	7.5257	0.0892	-0.3446	0.9705		
R_TERAPİ(2)	0.6291	0.7547	-2.6105	0.6716		
R_TERAPİ(3)	-2.7564	0.1739	0.8063	0.8901		
R_T_SÜRE	-2.7564	0.0036	-0.0806	0.4755	Modele girmede	

b: Regresyon katsayısı (β tahmini)

P: Gözlenme Olasılığı

Çizelge 4.2. N30E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	-1.2484	0.5331
R_T_SÜRE	0.1898	0.5068
T_COV_ * YAŞ	0.0300	0.1906
T_COV_ * R_T_SÜRE	-0.0005	0.6818
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00025	0.1978

Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P=0.53$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.19$ sonucu elde edilmiştir. Diğer bir anlatımla YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %34 artmaktadır. $T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE$ etkileşimli değişkeni ise $P=0.20$ olarak bulunmuş ve bu ortakdeğişkenlerin etkileşimi, P olasılık değerini %20 seviyesine düşürmüştür.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu

Çizelge 4.3. N30W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.0849	0.8779	0.2321	0.5356	Modele girmedi	
TEDAVİ	-0.4592	0.3666	1.7484	0.9703	Modele girmedi	
YAŞ	0.5396	0.0003	5.6167	0.1825	0.5396	0.0003
TEDAVİ*YAŞ	-0.0003	0.9777	-0.0599	0.9392	Modele girmedi	
TEDAVİ*CİNS	-0.3899	0.4563	1.1045	0.7411	Modele girmedi	
R_TERAPİ		0.2320		0.8713	Modele girmedi	
R_TERAPİ(1)	7.5257	0.0892	-7.7447	0.7126		
R_TERAPİ(2)	0.6291	0.7547	-9.2642	0.4996		
R_TERAPİ(3)	-2.7564	0.1739	-9.6277	0.4442		
R_T_SÜRE	-2.7564	0.0036	0.3442	0.4165	Modele girmedi	

Çoklu regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test

Çizelge 4.4. N30W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.7160	0.1899
R_T_SÜRE	0.1148	0.1883
T_COV_* YAŞ	0.0057	0.1155
T_COV_* R_T_SÜRE	0.0009	0.1849
T_COV_*YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00002	0.0531

Diğer bir anlatımla YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %7 artmaktadır. R_T_SÜRE değişkeninin modele zaman-bağımlı olarak alınmasında ise önemli bir farklılık gözlenmemiş, bunun yanında T_COV_* YAŞ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeninde ise P=0.05 değeri elde edilmiştir. Bu ortakdeğişkenlerin etkileşiminin %5 anlam düzeyinde yaşam süresi üzerine etkisinin varlığından sözedilebilir.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=64,029$; sd=5; P<0.001) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin YAŞ \cong N(38,8) parametrelili Normal dağılım gösterdiği N30N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.5.'de verilmiştir.

N30N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, YAŞ değişkeni (P<0.001) ve R_T_SÜRE değişkeninin (P<0.01) yaşam süresi üzerine etkili oldukları, diğer değişkenlerin ise etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizinde hiç bir değişken yaşam süresi üzerine önemli etkili bulunmamıştır. Aşamalı (Forward Stepwise) regresyon analizinde ise sadece YAŞ değişkeni (P<0.001) modele girmiştir.

Çizelge 4.5. N30N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.0849	0.8779	-10.7071	0.4653	Modele girmede	
TEDAVİ	-0.4592	0.3666	20.9215	0.6175	Modele girmede	
YAŞ	1.1547	0.0003	8.6791	0.2704	0.1547	0.0003
TEDAVİ*YAŞ	-0.0050	0.7392	-0.7933	0.5183	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.3899	0.4563	12.7545	0.4985	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.2320		0.9043	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	7.5257	0.0892	-6.3887	0.7390		
R_TERAPİ(2)	0.6291	0.7547	-6.2983	0.6023		
R_TERAPİ(3)	-2.7564	0.1739	-8.3004	0.4975		
R_T_SÜRE	-2.7564	0.0036	0.2376	0.5061	Modele girmede	

Çoklu regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test

Çoklu regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test

Çizelge 4.6. N30N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.3129	0.2270
R_T_SÜRE	0.1153	0.2155
T_COV_ * YAŞ	0.0141	0.1347
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.0015	0.1622
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00005	0.0865

YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %10 artmaktadır. R_T_SÜRE değişkeninin modele etkisi P=0.22 iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında p=0.16 sonucu elde edilmiştir. R_T_SÜRE değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %6 artmaktadır, bunun yanında T_COV_ * YAŞ *R_T_SÜRE etkileşiminde ise P=0.09 değeri elde edilmiştir. Burada ortakdeğişkenlerin etkileşiminin, modelde yer alma olasılık değerini düşürdüğü görülmektedir.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=76.320$; sd=5; P<0.001) önemli olarak bulunmuştur.

4.2. ELLİ BİRİMLİK GRUPLARDA (N50E, N50W ve N50N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N50E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.7.'de verilmiştir.

Çizelge 4.7. N50E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.4646	0.2665	-2.2246	0.2231	Modele girmede	
TEDAVİ	-0.4452	0.2753	-3.6503	0.2823	Modele girmede	
YAŞ	2.9917	0.0021	2.5573	0.0125	2.3559	0.0139
TEDAVİ*YAŞ	0.0527	0.0829	0.0676	0.7119	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.6641	0.1623	2.0696	0.3420	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0573		0.9997	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	7.1080	0.0165	4.9726	0.9541		
R_TERAPİ(2)	0.5928	0.6747	3.4651	0.9448		
R_TERAPİ(3)	-2.5979	0.0715	-1.0490	0.9833		
R_T_SÜRE	-0.0644	0.0000	-0.1166	0.0977	Modele girmede	

N50E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde YAŞ ($P<0.01$), R_T_SÜRE($P<0.001$) ve R_TERAPİ(1) ($P<0.05$) değişkenlerinin yaşam süresi üzerine etkili oldukları, diğer değişkenlerin ise etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni yaşam süresi ile ($P<0.05$) önemli bağıntı göstermiş, diğer değişkenler önemli bir

N50E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.8.'de verilmiştir.

Çizelge 4.8. N50E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.1429	0.2613
R_T_SÜRE	0.1751	0.3165
T_COV_ * YAŞ	0.0106	0.3698
T_COV_ * R_T_SÜRE	-0.0007	0.2461
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00005	0.4507

N50E grubunda zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden hiçbirinde önemli bir bağıntı gözlenmemiştir. Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P=0.26$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.37$ sonucu elde edilmiştir. YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam üzerine etkisi %11 azalmıştır. R_T_SÜRE değişkeninin modele etkisi $P=0.32$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.25$ sonucu elde edilmiştir başka bir anlatımla R_T_SÜRE değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam üzerine etkisi %7 artmaktadır.

Çizelge 4.9. N50W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.4646	0.2665	0.8187	0.6296	Modele girmedi	
TEDAVİ	-0.4452	0.2753	-3.5486	0.6952	-1.9986	0.0794
YAŞ	2.7201	0.0001	3.0412	0.0117	3.4350	0.0010
TEDAVİ*YAŞ	-0.0040	0.6167	0.0263	0.8490	Modele girmedi	
TEDAVİ*CİNS	-0.6641	0.1623	-0.5385	0.8018	Modele girmedi	
R_TERAPİ		0.0573		0.9999	Modele girmedi	
R_TERAPİ(1)	7.1080	0.0165	0.4103	0.9961		
R_TERAPİ(2)	0.5928	0.6747	1.3173	0.9764		
R_TERAPİ(3)	-2.5979	0.0715	-2.4903	0.9553		
R_T_SÜRE	-0.0644	0.0000	-0.0772	0.3324	Modele girmedi	

N50W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde YAŞ ($P<0.01$), R_T_SÜRE ($P<0.001$) ve R_TERAPİ(1) ($P<0.05$) değişkenlerinin yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili oldukları, diğer değişkenlerin ise önemli etkilerinin bulunmadığı sonucu ($P>0.05$) elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.05$) önemli etkili olarak bulunmuş diğer değişkenler önemli etkili bulunmamıştır. Aşamalı (Forward Stepwise) regresyon analizinde ise YAŞ ($P<0.05$) ve TEDAVİ ($P=0.08$) değişkenleri modele girmiştir. Bu değişkenlerden TEDAVİ değişkeni istatistiksel bakımdan anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=68.146$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=51.522$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N50W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.10.'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. N50W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.4934	0.1170
R_T_SÜRE	0.1927	0.1226
T_COV_* YAŞ	0.0053	0.4183
T_COV_* R_T_SÜRE	0.00049	0.5438
T_COV_*YAŞ * R_T_SÜRE	-0.000024	0.0132

N50W grubunda zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden sadece T_COV_*YAŞ*R_T_SÜRE etkileşimli değişkeninde ($P<0.05$) bir etki saptanmıştır. Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P=0.11$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.42$ sonucu elde edilmiştir. YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam üzerine etkisi %31 azalmıştır. R_T_SÜRE değişkeninin modele etkisi $P=0.12$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.54$ sonucu elde edilmiştir diğer bir anlatımla R_T_SÜRE değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %42 azalmıştır.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=106.292$; $sd=5$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong N(38,8)$ parametrelili Normal dağılım gösterdiği N50N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.11.'de verilmiştir.

Çizelge 4.11. N50N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.4646	0.2665	2.2582	0.2687	Modele girmedi	
TEDAVİ	-0.4452	0.2753	17.0087	0.3799	Modele girmedi	
YAŞ	1.1850	0.0000	7.9787	0.2319	1.1850	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	-0.0067	0.5912	-0.4060	0.3921	Modele girmedi	
TEDAVİ*CİNS	-0.6641	0.1623	-1.9334	0.4205	Modele girmedi	
R_TERAPİ		0.0573		0.8959	Modele girmedi	
R_TERAPİ(1)	7.1080	0.0165	-10.4996	0.7546		
R_TERAPİ(2)	0.5928	0.6747	-10.1052	0.5937		
R_TERAPİ(3)	-2.5979	0.0715	-6.7039	0.6845		
R_T_SÜRE	-0.0644	0.0000	-0.0791	0.2363	Modele girmedi	

N50N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde YAŞ ($P<0.01$), R_T_SÜRE ($P<0.001$) ve R_TERAPİ(1) ($P<0.05$) değişkenlerinin yaşam süresi üzerine etkili oldukları, diğer değişkenlerin ise etkilerinin bulunmadığı sonucu ($P>0.05$) elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizinde değişkenler önemli etkili bulunmamış ve Aşamalı (Forward Stepwise) regresyon analizinde ise YAŞ ($P<0.001$) değişkeni modele girmiş diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=73.249$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde de modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=47.690$; $sd=1$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N50N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.12.'de verilmiştir.

Çizelge 4.12. N50N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.8731	0.0862
R_T_SÜRE	0.1462	0.0599
T_COV_ * YAŞ	0.0066	0.3606
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.00045	0.4173
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00003	0.0180

N50N grubunda zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden sadece T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeninde ($P < 0.05$) bir etki saptanmıştır. Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P = 0.09$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P = 0.36$ sonucu elde edilmiştir. YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam üzerine etkisi %31 azalmıştır. R_T_SÜRE değişkeninin modele etkisi $P = 0.06$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P = 0.41$ sonucu elde edilmiştir diğer bir anlatımla R_T_SÜRE değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam üzerine etkisi %35 azalmıştır.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2 = 108.343$; $sd = 5$; $P < 0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

4.3. YÜZ BİRİMLİK GRUPLARDA (N100E, N100W ve N100N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N100E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.13.'de verilmiştir.

Çizelge 4.13. N100E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.1331	0.6636	0.2286	0.8240	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0544	0.8620	0.7054	0.5701	Modele girmede	
YAŞ	2.8821	0.0000	1.2843	0.0097	1.2982	0.0068
TEDAVİ*YAŞ	0.0979	0.0000	-0.0170	0.7782	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	0.1847	0.5916	-0.4013	0.7424	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0013		0.8457	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	8.2611	0.0230	-40.7635	0.5811		
R_TERAPİ(2)	1.1628	0.4159	-16.5413	0.6644		
R_TERAPİ(3)	-3.3341	0.0203	-21.5757	0.4150		
R_T_SÜRE	-1.2884	0.0003	-0.9377	0.0070	-0.9463	0.0053

N100E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.01$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.01$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise modele YAŞ değişkeni ($P < 0.01$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.01$) girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=194.678$; $sd=9$; $P < 0.001$) önemli olarak bulunmuştur. Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=179.165$; $sd=2$; $P < 0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N100E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.14.'te verilmiştir.

Çizelge 4.14. N100E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.0501	0.9081
R_T_SÜRE	0.1036	0.2045
T_COV_ * YAŞ	0.0274	0.0033
T_COV_ * R_T_SÜRE	-0.0009	0.0998
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.0002	0.0021

N100E grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_ * YAŞ etkileşimli değişkeni ($P < 0.01$) ve T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeninde ($P < 0.01$) önemli bir bağıntı saptanmıştır. Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P = 0.91$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P = 0.003$ sonucu elde edilmiştir. Diğer bir anlatımla YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %91 artmaktadır. R_T_SÜRE değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %10 oranında artmaktadır.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2 = 293,203$; $sd = 5$; $P < 0.001$) olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong W(X; 5; 65)$ parametrelili Weibull dağılım gösterdiği N100W grubunda yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.15.'de verilmiştir.

Çizelge 4.15. N100W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.1331	0.6636	1.1245	0.3198	Modele girmedi	
TEDAVİ	0.0544	0.8620	0.8427	0.8362	Modele girmedi	
YAŞ	3.3976	0.0000	2.5082	0.0011	Modele girmedi	
TEDAVİ*YAŞ	0.0129	0.0427	0.0088	0.8864	Modele girmedi	
TEDAVİ*CİNS	0.1847	0.5916	-2.0803	0.1249	Modele girmedi	
R_TERAPİ		0.0013		0.9236		0.0013
R_TERAPİ(1)	8.2611	0.0230	-	0.7750	8.2611	0.0230
R_TERAPİ(2)	1.1628	0.4159	21.8314	0.9925	1.1628	0.4159
R_TERAPİ(3)	-3.3341	0.0203	0.2898	0.9112	-3.3341	0.0203
			-3.4379			
R_T_SÜRE	-1.2884	0.0003	-0.9007	0.0192	Modele girmedi	

N100W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.05$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.01$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.01$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.05$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise modele R_TERAPİ değişkeni (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) ($P<0.01$) girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=120.445$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise

modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=86.401$; $sd=3$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N100W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.16.'da verilmiştir.

Çizelge 4.16. N100W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.6102	0.0053
R_T_SÜRE	0.1184	0.0071
T_COV_ * YAŞ	0.0075	0.0014
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.00067	0.0444
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00002	0.0001

N100W grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin etkili

Çizelge 4.17. N100N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.1331	0.6636	1.0657	0.2527	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0544	0.8620	3.2819	0.5029	Modele girmede	
YAŞ	4.1726	0.0000	3.0411	0.0033	Modele girmede	
TEDAVİ*YAŞ	0.0174	0.0754	-0.0538	0.6377	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	0.1847	0.5916	-1.2651	0.2658	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0013		0.7266		0.0013
R_TERAPİ(1)	8.2611	0.0230	-31.2479	0.5680	8.2611	0.0230
R_TERAPİ(2)	1.1628	0.4159	0.5692	0.9798	1.1628	0.4159
R_TERAPİ(3)	-3.3341	0.0203	-2.3298	0.9175	-3.3341	0.0203
R_T_SÜRE	-1.2884	0.0003	-1.1983	0.0030	Modele girmede	

N100N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.05$),

N100N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.18.'de verilmiştir.

Çizelge 4.18. N100N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.7130	0.0087
R_T_SÜRE	0.1621	0.0680
T_COV_ * YAŞ	0.0059	0.3326
T_COV_ * R_T_SÜRE	-0.00001	0.9856
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00004	0.0081

N100N grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.01$) ve T_COV_*YAŞ*R_T_SÜRE etkileşimli değişkeni ($P < 0.01$) önemli bağımlı bulunmuştur. Diğer değişkenlerde yaşam süresi üzerine bağımlı saptanamamıştır. Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P = 0.01$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P = 0.33$ sonucu elde edilmiştir. Başka bir anlatımla YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak

4.4. İKİYÜZ BİRİMLİK GRUPLARDA (N200E, N200W ve N200N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N200E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.19.'da verilmiştir.

Çizelge 4.19. N200E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.2504	0.2293	0.8782	0.0867	Modele girmede	
TEDAVİ	0.2433	0.2469	0.1128	0.8950	Modele girmede	
YAŞ	3.4258	0.0000	2.3844	0.0000	Modele girmede	
TEDAVİ*YAŞ	0.1128	0.0000	0.0214	0.6147	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.2659	0.2652	-0.8765	0.2039	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.9806		0.0000
R_TERAPİ(1)	8.1146	0.0000	-14.4042	0.7775	8.1146	0.0000
R_TERAPİ(2)	1.3379	0.1021	5.0280	0.8752	1.3379	0.1021
R_TERAPİ(3)	-3.0867	0.0002	-2.2103	0.9450	-3.0867	0.0002
R_T_SÜRE	-1.1137	0.0000	-1.0152	0.0000	Modele girmede	

N200E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken

seçiminde ise R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=380.968$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur. Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=218.069$; $sd=3$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N200E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.20.'de verilmiştir.

Çizelge 4.20. N200E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.7397	0.1190
R_T_SÜRE	0.1263	0.0806
T_COV_* YAŞ	0.0277	0.0002
T_COV_* R_T_SÜRE	0.00033	0.1712
T_COV_* YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00018	0.0000

N200E grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_* YAŞ etkileşimli değişkeni ($P<0.001$) ve T_COV_*YAŞ*R_T_SÜRE etkileşimli değişkeninde ($P<0.001$) önemli bir bağıntı saptanmıştır. Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P=0.12$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.0002$ sonucu elde edilmiştir. Diğer bir anlatımla YAŞ değişkeni zaman-bağımlı olarak alındığında yaşam süresi üzerine etkisi %12 artmaktadır.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=654.814$; $sd=5$; $P<0.001$) olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong W(X;5;65)$ parametrelili Weibull dağılım gösterdiği N200W grubunda yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.21.'de verilmiştir.

Çizelge 4.21. N200W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.2504	0.2293	0.6196	0.2153	Modele girmede	
TEDAVİ	0.2433	0.2469	2.4876	0.3733	Modele girmede	
YAŞ	5.0416	0.0000	4.7916	0.0000	Modele girmede	
TEDAVİ*YAŞ	0.0170	0.0001	-0.0446	0.3008	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.2659	0.2652	-0.2547	0.7137	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.9900		0.0000
R_TERAPİ(1)	8.1146	0.0000	-6.9711	0.8944	8.1146	0.0000
R_TERAPİ(2)	1.3379	0.1021	2.6883	0.9291	1.3379	0.1021
R_TERAPİ(3)	-3.0867	0.0002	-5.0151	0.8611	-3.0867	0.0002
R_T_SÜRE	-1.1137	0.0000	-0.7393	0.0005	Modele girmede	

N200W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken

seçiminde ise R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=264.725$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=218.069$; $sd=3$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N200W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.22.'de verilmiştir.

Çizelge 4.22. N200W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi

sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.8940	0.0000
R_T_SÜRE	0.1681	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0157	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.0012	0.0003
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00005	0.0000

N200W grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin etkili olduğu görülmektedir.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=311.933$; $sd=5$; $P<0,001$) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \approx N(38,8)$ parametrelili Normal dağılım gösterdiği N200N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.23.'te verilmiştir.

Çizelge 4.23. N200N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.2504	0.2293	0.8776	0.0749	Modele girmedir	
TEDAVİ	0.2433	0.2469	-0.4012	0.8756	Modele girmedir	
YAŞ	4.6336	0.0000	3.8125	0.0000	Modele girmedir	
TEDAVİ*YAŞ	0.0218	0.0009	0.0250	0.6850	Modele girmedir	
TEDAVİ*CİNS	-0.2659	0.2652	-1.4143	0.0301	Modele girmedir	
R_TERAPİ		0.0000		0.9831		0.0000
R_TERAPİ(1)	8.1146	0.0000	-13.1859	0.7964	8.1146	0.0000
R_TERAPİ(2)	1.3379	0.1021	4.6411	0.8899	1.3379	0.1021
R_TERAPİ(3)	-3.0867	0.0002	-2.7615	0.9344	-3.0867	0.0002
R_T_SÜRE	-1.1137	0.0000	-1.0538	0.0000	Modele girmedir	

N200N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*CİNS değişkeni ($P < 0.05$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise modele R_TERAPİ değişkeni (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) ($P < 0.001$) girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=324.806$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=218.069$; $sd=3$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N200N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.24.'te verilmiştir.

Çizelge 4.24. N200N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.4064	0.0000
R_T_SÜRE	0.1481	0.0000
T_COV_* YAŞ	0.0229	0.0000
T_COV_* R_T_SÜRE	0.0012	0.0000
T_COV_*YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00008	0.0000

N200N grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin etkili olduğu görülmektedir ($P<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=385.782$; $sd=5$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

4.5. ÜÇYÜZ BİRİMLİK GRUPLARDA (N300E, N300W ve N300N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N300E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.25.'de verilmiştir.

Çizelge 4.25. N300E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.1068	0.5200	0.1334	0.7150	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0173	0.9176	-0.2897	0.5861	Modele girmede	
YAŞ	2.7340	0.0000	1.4976	0.0000	1.1632	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.1089	0.0000	0.0374	0.1373	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.0908	0.6468	-0.7014	0.1519	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.0200	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	7.9899	0.0000	-80.2145	0.0184		
R_TERAPİ(2)	0.8283	0.2396	-13.6697	0.3938		
R_TERAPİ(3)	-3.3780	0.0000	-15.2810	0.3371		
R_T_SÜRE	-2.3569	0.0000	-2.2711	0.0000	-2.1889	0.0000

N300E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili

bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=608.274$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur. Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=586.426$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N300E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.26.'da verilmiştir.

Çizelge 4.26. N300E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.3053	0.0014
R_T_SÜRE	0.0996	0.0000
T_COV_* YAŞ	0.0383	0.0000
T_COV_* R_T_SÜRE	0.0004	0.0885
T_COV_*YAŞ * R_T_SÜRE	-0.0003	0.0000

N300E grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_* R_T_SÜRE etkileşimli değişkeni ($P>0.05$) dışındaki değişkenler önemli etkili bulunmuşlardır ($P<0.001$). Burada YAŞ değişkeninin modele etkisi $P=0.0014$ iken zaman-bağımlı değişken olarak alındığında $P=0.0000$ sonucu elde edilmiştir.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1031.836$; $sd=5$; $P<0.001$) olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong W(X;5;65)$ parametrelili Weibull dağılım gösterdiği N300W grubunda yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.27.'de verilmiştir.

Çizelge 4.27. N300W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.1068	0.5200	-0.1424	0.6898	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0173	0.9176	0.0363	0.9830	Modele girmede	
YAŞ	3.3122	0.0000	2.4108	0.0000	2.3746	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0113	0.0010	0.0021	0.9354	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.0908	0.6468	-0.3290	0.4846	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.2234	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	7.9899	0.0000	-78.1653	0.1224		
R_TERAPİ(2)	0.8283	0.2396	-15.7767	0.5545		
R_TERAPİ(3)	-3.3780	0.0000	-19.1722	0.4715		
R_T_SÜRE	-2.3569	0.0000	-2.1767	0.0000	-2.1495	0.0000

N300W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken

seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=456.044$; $sd=9$; $P < 0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=418.225$; $sd=2$; $P < 0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N300W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.28.'de verilmiştir.

Çizelge 4.28. N300W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.7205	0.0000
R_T_SÜRE	0.2688	0.0000
T_COV_*YAŞ	0.0111	0.0000
T_COV_*R_T_SÜRE	0.00091	0.0001
T_COV_*YAŞ*R_T_SÜRE	-0.00006	0.0000

N300W grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin etkili olduğu görülmektedir. Bütün değişkenler $P < 0.001$ anlamlılık seviyesinde yaşam süresi üzerine etkide bulunmaktadır.

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=601.825$; $sd=5$; $P < 0,001$) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong N(38,8)$ parametrelili Normal dağılım gösterdiği N300N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.29.'da verilmiştir.

Çizelge 4.29. N300N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.1068	0.5200	-0.059	0.8131	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0173	0.9176	-0.3587	0.8187	Modele girmede	
YAŞ	4.0824	0.0000	3.0375	0.0000	3.0436	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0166	0.0014	0.0120	0.7412	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.0908	0.6468	-0.2354	0.6165	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.0307	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	7.9899	0.0000	79.4493	0.0177		
R_TERAPİ(2)	0.8283	0.2396	-15.0959	0.3727		
R_TERAPİ(3)	-3.3780	0.0000	-17.2342	0.3062		
R_T_SÜRE	-2.3569	0.0000	-2.1981	0.0000	-2.1954	0.0000

N300N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.01$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) modele girmiş,

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=461.133$; sd=9; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=431.256$; sd=2; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N300N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.30.'da verilmiştir.

Çizelge 4.30. N300N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	2.0065	0.0000
R_T_SÜRE	0.1920	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0107	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.0007	0.0003
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00006	0.0000

N300N grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin önemli etkili olduğu görülmektedir ($P<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=618.471$; sd=5; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

4.6. DÖRTYÜZ BİRİMLİK GRUPLARDA (N400E, N400W ve N400N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N400E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.31.'de verilmiştir.

Çizelge 4.31. N400E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.0851	0.5581	0.3687	0.1874	Modele girmede	
TEDAVİ	-0.0227	0.8759	0.5677	0.1660	Modele girmede	
YAŞ	3.2043	0.0000	2.0565	0.0000	2.0052	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0942	0.0000	-0.0223	0.1730	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.0518	0.7495	-0.3875	0.3420	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.8819	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	8.2278	0.0000	-23.2295	0.5329		
R_TERAPİ(2)	1.2108	0.0381	12.4043	0.4814		
R_TERAPİ(3)	-3.0893	0.0000	7.0746	0.6883		
R_T_SÜRE	-1.8951	0.0000	-1.7193	0.0000	-1.7184	0.0000

N400E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken

seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=702.923$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur. Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=664.703.426$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N400E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.32.'de verilmiştir.

Çizelge 4.32. N400E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.0559	0.0000
R_T_SÜRE	0.1279	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0209	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	-0.0001	0.2662
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00012	0.0000

N400E grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeni ($P>0.05$) dışındaki değişkenler önemli etkili bulunmuşlardır ($p<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1169.554$; $sd=5$; $P<0.001$) olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong W(X;5;65)$ parametrelili Weibull dağılım gösterdiği N400W grubunda yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.33.'te verilmiştir.

Çizelge 4.33. N400W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.0851	0.5581	0.3313	0.2380	Modele girmede	
TEDAVİ	-0.0227	0.8759	0.7110	0.5679	Modele girmede	
YAŞ	3.5095	0.0000	2.4423	0.0000	2.4380	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0088	0.0030	-0.0111	0.5631	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.0518	0.7495	-0.2383	0.5405	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.8581	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	8.2278	0.0000	-21.3400	0.5164		
R_TERAPİ(2)	1.2108	0.0381	11.8610	0.4832		
R_TERAPİ(3)	-3.0893	0.0000	6.4040	0.7053		
R_T_SÜRE	-1.8951	0.0000	-1.6170	0.0000	-1.6339	0.0000

N400W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.01$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=586.052$; sd=9; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=568.903$; sd=2; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N400W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.34.'te verilmiştir.

Çizelge 4.34. N400W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.7438	0.0000
R_T_SÜRE	0.2355	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0088	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.0002	0.3560
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00004	0.0000

N400W grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeni ($P>0.05$) dışındaki değişkenler önemli etkili bulunmuşlardır ($p<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=849.539$; sd=5; $P<0,001$) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong N(38,8)$ parametrelili Normal dağılım gösterdiği N400N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.35.'de verilmiştir.

Çizelge 4.35. N400N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.0851	0.5581	0.2647	0.3409	Modele girmedi	
TEDAVİ	-0.0227	0.8759	0.7054	0.5629	Modele girmedi	
YAŞ	3.7135	0.0000	2.3913	0.0000	2.3916	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0135	0.0036	-0.0136	0.6437	Modele girmedi	
TEDAVİ*CİNS	-0.0518	0.7495	-0.0753	0.8457	Modele girmedi	
R_TERAPİ		0.0000		0.7613	Modele girmedi	
R_TERAPİ(1)	8.2278	0.0000	-24.4280	0.4245		
R_TERAPİ(2)	1.2108	0.0381	12.9365	0.4563		
R_TERAPİ(3)	-3.0893	0.0000	7.2142	0.6781		
R_T_SÜRE	-1.8951	0.0000	-1.7855	0.0000	-1.7811	0.0000

N400N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.01$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(2), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=582.970$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=532.703$; $sd=2$; $P<0.001$)

N400N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.36.'da verilmiştir.

Çizelge 4.36. N400N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.7017	0.0000
R_T_SÜRE	0.1409	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0119	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.00043	0.0039
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00004	0.0000

N400N grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin önemli etkili olduğu görülmektedir ($P < 0.01$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=817.786$; $sd=5$; $P < 0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

4.7. BEŞYÜZ BİRİMLİK GRUPLARDA (N500E, N500W ve N500N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N500E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.37.'de verilmiştir.

Çizelge 4.37. N500E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.0636	0.6204	0.0016	0.9937	Modele girmedir	
TEDAVİ	-0.1931	0.1320	0.0741	0.8079	Modele girmedir	
YAŞ	2.2573	0.0000	0.9873	0.0000	0.9444	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0661	0.0000	-0.0064	0.5268	Modele girmedir	
TEDAVİ*CİNS	-0.0918	0.5385	-0.1072	0.7057	Modele girmedir	
R_TERAPİ		0.0000		0.0371	Modele girmedir	
R_TERAPİ(1)	8.2391	0.0000	-8.4075	0.2569		
R_TERAPİ(2)	1.2893	0.0106	-1.2088	0.8643		
R_TERAPİ(3)	-3.2875	0.0000	-2.8372	0.6884		
R_T_SÜRE	-2.3439	0.0000	-0.4131	0.0000	-2.2826	0.0000

N500E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), R_TERAPİ değişkeni ($P < 0.05$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward

Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=908.767$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur. Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=879.825$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N500E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.38.'de verilmiştir.

Çizelge 4.38. N500E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	0.3411	0.0001
R_T_SÜRE	0.0652	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0348	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.0012	0.2662
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00024	0.0000

N500E grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeni ($P>0.05$) dışındaki değişkenler önemli etkili bulunmuşlardır ($p<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1349.355$; $sd=5$; $P<0.001$) olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong W(X;5;65)$ parametrelili Weibull dağılım gösterdiği N500W grubunda yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.39.'da verilmiştir.

Çizelge 4.39. N500W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.0636	0.6204	-0.0926	0.6910	Modele girmede	
TEDAVİ	-0.1931	0.1320	-0.2557	0.8168	Modele girmede	
YAŞ	2.8640	0.0000	1.8052	0.0000	1.8028	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0074	0.0043	0.0008	0.9630	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	-0.0918	0.5385	0.0985	0.7715	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.2574	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	8.2391	0.0000	-43.8482	0.0707		
R_TERAPİ(2)	1.2893	0.0106	6.7050	0.5964		
R_TERAPİ(3)	-3.2875	0.0000	4.3680	0.7306		
R_T_SÜRE	-2.3439	0.0000	-2.0626	0.0000	-2.0916	0.0000

N500W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P < 0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P < 0.01$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P < 0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P < 0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P < 0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=695.448$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=656.438$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N500W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.40.'ta verilmiştir.

Çizelge 4.40. N500W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.6793	0.0000
R_T_SÜRE	0.2413	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0095	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.00018	0.0541
T_COV_ * YAŞ * R_T_SÜRE	-0.00005	0.0000

N500W grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerden T_COV_ * R_T_SÜRE etkileşimli değişkeni ($P>0.05$) dışındaki değişkenler önemli etkili bulunmuşlardır ($p<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=936.433$; $sd=5$; $P<0,001$) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong N(38,8)$ parametrelili Normal dağılım gösterdiği N500N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.41.'de verilmiştir.

Çizelge 4.41. N500N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	-0.0636	0.6204	0.0012	0.9953	Modele girmedir	
TEDAVİ	-0.1931	0.1320	-0.8118	0.3011	Modele girmedir	
YAŞ	3.7120	0.0000	2.5241	0.0000	2.4713	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0091	0.0252	0.0163	0.3872	Modele girmedir	
TEDAVİ*CİNS	-0.0918	0.5385	0.1456	0.6121	Modele girmedir	
R_TERAPİ		0.0000		0.0681	Modele girmedir	
R_TERAPİ(1)	8.2391	0.0000	-3.1446	0.3287		
R_TERAPİ(2)	1.2893	0.0106	-1.0388	0.6324		
R_TERAPİ(3)	-3.2875	0.0000	-4.3390	0.0442		
R_T_SÜRE	-2.3439	0.0000	-0.2230	0.0000	-2.1621	0.0000

N500N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.05$), R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1), R_TERAPİ(2), R_TERAPİ(3)) değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=731.063$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=684.394$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N500N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.42.'de verilmiştir.

Çizelge 4.42. N500N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	2.1658	0.0000
R_T_SÜRE	0.1656	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0150	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	0.0010	0.0000
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.0001	0.0000

N500N grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin önemli etkili olduğu görülmektedir ($P < 0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1007.982$; $sd=5$; $P < 0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

4.8. BİN BİRİMLİK GRUPLARDA (N1000E, N1000W ve N1000N) COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong \text{Exp}(X, 15)$ parametrelili Üssel dağılım gösterdiği N1000E grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.43.'te verilmiştir.

Çizelge 4.43. N1000E grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.1252	0.1757	-0.1479	0.3418	Modele girmedir	
TEDAVİ	0.0213	0.8173	0.4416	0.0661	Modele girmedir	
YAŞ	3.5036	0.0000	2.2487	0.0000	2.2115	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0948	0.0000	-0.0273	0.0052	Modele girmedir	
TEDAVİ*CİNS	0.2004	0.0530	0.0786	0.7231	Modele girmedir	
R_TERAPİ		0.0000		0.0000	Modele girmedir	
R_TERAPİ(1)	15.265	0.5488	57.2452	0.0144		
R_TERAPİ(2)	8.2014	0.7473	15.2917	0.5051		
R_TERAPİ(3)	-5.4344	0.8309	11.2980	0.6226		
R_T_SÜRE	-1.8374	0.0000	-2.2937	0.0000	-1.6949	0.0000

N1000E grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.001$), R_TERAPİ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.01$), R_TERAPİ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1722.342$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur. Aşamalı

analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1663.276$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N1000E grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.44.'te verilmiştir.

Çizelge 4.44. N1000E grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	1.2858	0.0000
R_T_SÜRE	0.1424	0.0000
T_COV_ * YAŞ	0.0301	0.0000
T_COV_ * R_T_SÜRE	-0.0006	0.0000
T_COV_ *YAŞ * R_T_SÜRE	-0.0002	0.0000

N1000E grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsi önemli etkili bulunmuşlardır ($p<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=2800.362$; $sd=5$; $P<0.001$) olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong W(X;5;65)$ parametrelili Weibull dağılım gösterdiği N1000W grubunda yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.45.'de verilmiştir.

Çizelge 4.45. N1000W grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.1252	0.1757	-0.0856	0.5813	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0213	0.8173	0.6352	0.3472	Modele girmede	
YAŞ	3.9664	0.0000	2.8850	0.0000	2.9165	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0104	0.0000	-0.0110	0.2901	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	0.2004	0.0530	0.1930	0.3863	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.0000	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	15.2651	0.5488	-54.3305	0.0101		
R_TERAPİ(2)	8.2014	0.7473	12.9283	0.5305		
R_TERAPİ(3)	-5.4344	0.8309	11.6274	0.5729		
R_T_SÜRE	-1.8374	0.0000	-2.1591	0.0000	-1.5508	0.0000

N1000W grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.001$), R_TERAPİ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde YAŞ değişkeni ($P<0.001$), R_TERAPİ değişkeni ($P<0.001$) (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1)) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1264$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1123.909$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N1000W grubu için yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.46.'da verilmiştir.

Çizelge 4.46. N1000W grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	2.5476	0.0000
R_T_SÜRE	0.2821	0.0000
T_COV_* YAŞ	0.0148	0.0000
T_COV_* R_T_SÜRE	0.0006	0.0000
T_COV_*YAŞ * R_T_SÜRE	-0.0001	0.0000

N1000W grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsi önemli etkili bulunmuşlardır ($p < 0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2 = 1668.640$; $sd = 5$; $P < 0,001$) önemli olarak bulunmuştur.

YAŞ değişkeninin $YAŞ \cong N(38,8)$ parametrelili Normal dağılım gösterdiği N1000N grubunda Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.47.'de verilmiştir.

Çizelge 4.47. N1000N grubunun Tekdeğişkenli, Çoklu ve Aşamalı Cox regresyon yöntemleri ile analiz sonuçları

DEĞİŞKEN	Tekdeğişkenli		Çoklu		Aşamalı	
	b	P	b	P	b	P
CİNS	0.1252	0.1757	-0.0883	0.5661	Modele girmede	
TEDAVİ	0.0213	0.8173	1.5431	0.0326	Modele girmede	
YAŞ	4.6632	0.0000	3.6604	0.0000	3.5964	0.0000
TEDAVİ*YAŞ	0.0150	0.0000	-0.0429	0.0152	Modele girmede	
TEDAVİ*CİNS	0.2004	0.0530	0.1159	0.5996	Modele girmede	
R_TERAPİ		0.0000		0.0000	Modele girmede	
R_TERAPİ(1)	15.2651	0.5488	-57.6421	0.0086		
R_TERAPİ(2)	8.2014	0.7473	13.9973	0.5138		
R_TERAPİ(3)	-5.4344	0.8309	9.8878	0.6448		
R_T_SÜRE	-1.8374	0.0000	-2.3020	0.0000	-1.6912	0.0000

N1000N grubunda yapılan tekdeğişkenli analizlerde, yaşam süresi üzerine YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.001$), R_TERAPİ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninde ($P<0.001$) önemli bağıntı gözlenirken, diğer değişkenlerde önemli bir bağıntı saptanamamıştır. Çoklu Cox regresyon analizinde TEDAVİ değişkeni ($P<0.05$), YAŞ değişkeni ($P<0.001$), TEDAVİ*YAŞ değişkeni ($P<0.05$), R_TERAPİ değişkeni ($P<0.001$) (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1)) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) önemli etkili bulunmuştur. Aşamalı (Forward Stepwise) yöntemle değişken seçiminde ise YAŞ değişkeni ($P<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) modele girmiş, diğer değişkenler modelde yer almamıştır.

Çoklu Cox regresyon analizinde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1331.226$; $sd=9$; $P<0.001$) önemli olarak, Aşamalı analizde ise

modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1241.891$; $sd=2$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

N1000N grubunda yapılan Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları Çizelge 4.48.'de verilmiştir.

Çizelge 4.48. N1000N grubunun Zaman-bağımlı Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	b	P
YAŞ	2.8745	0.0000
R_T_SÜRE	0.1975	0.0000
T_COV_* YAŞ	0.0243	0.0000
T_COV_* R_T_SÜRE	0.0009	0.0000
T_COV_*YAŞ * R_T_SÜRE	-0.0001	0.0000

N1000N grubu için zaman-bağımlı olarak yapılan analizlerde, yaşam süresi üzerine zaman-bağımlı ve etkileşimli ortakdeğişkenlerin hepsinin önemli etkili olduğu görülmektedir ($P<0.001$).

Zaman-bağımlı analizde modelin anlamlılığı için yapılan test sonucu ($\chi^2=1849.431$; $sd=5$; $P<0.001$) önemli olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bireyler yaşamlarının herhangi bir anında bir hastalığa maruz kalabilirler. Bu hastalıkları esnasında bir tıbbi tedaviye ya da tıbbi girişime tabi tutulabilirler. Uygulanan bu tedavi yönteminden sonra bireylerin kaç yıl sonra bu hastalığa tekrar yakalanacakları ya da bu hastalığından sonra daha kaç yıl yaşayacaklarına ilişkin tahminler yapılması, uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin belirlenmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Tedavi yöntemlerinin etkinlikleri uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi gerekir. Yaşamsal verilerin doğasında var olan bir takım sınırlılıklar nedeniyle yaygın olarak bilinen istatistiksel yöntemler yerine, özgün istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi gerekir. Bu amaçla yaşamsal verilerin analizinde herhangi bir girişime tabi tutulmuş bireylerin taşıdıkları risklerin (remisyon, nüks, ölüm vb.) belirlenmesinde özel bir regresyon yöntemi olan Cox regresyon yönteminin (Cox's proportional hazard regression models) uygulanması gerekmektedir (7, 8, 10-12, 27).

1990 yıllardan sonra sağlık alanındaki özellikle ölümcül kronik hastalıkların nüks ve ölüm risklerinin değerlendirilmesinde Cox regresyon analizinden yararlanılmaktadır (1-5, 7-9, 17-19, 32-34). Fakat bu yöntemlerde ele alınan değişkenlerin dağılım tipleri, izleme zaman süresi ve zamanın zaman bağımlı değişkenlerin modele katılması konusunda yaygın uygulamalar yapılmamıştır (7-9).

Bireylerin ölüm risklerinin tahmin edilmesinde kurulacak modellerin önemi çok büyüktür. Risk analizlerinde prognostik değişkenlerin modelde yer alıp almaması, alınacak kararları önemli oranda etkilemektedir. Bu nedenle, bir

tıbbi girişimin etkinliğini belirlerken, yaşam süresini etkileyen prognostik değişkenlerin modele alınması büyük önem taşımaktadır (7-9, 21-28). Ayrıca analiz edilecek veri setlerindeki birim sayıları risklerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (20,40). Ölüm riski yaşam fonksiyonu ile yakın ilgili olan bir kavramdır. Yaşam fonksiyonlarının, yeterince uzun izleme periodunda ve bu periodda izlenen yeterli sayıdaki birime göre hesaplanması gerekir. Veri setlerinde yer alan birim sayıları ve değişken sayısı seçilecek analiz yöntemini ve uygulanacak tahmin modelini önemli oranda etkilemektedir (7, 10-12, 20,21, 27, 37-40).

Bu araştırmada, farklı birim sayılarına sahip gruplar üzerinde YAŞ sürekli değişkeninin farklı dağılımlarına bağlı olarak yapılan türetilmiş 7 değişkenin Cox Regresyon analizlerinde ele alınan çözüm yaklaşımları ve uygulanan modellerin setteki birim sayısından, değişkenlerin dağılım türünden ve uygulanan çözüm yönteminden etkilenme biçimleri araştırılmıştır. Bu farklı uygulamaların model ve tahminlenen parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır.

Otuz birim içeren gruplarda yapılan tek değişkenli analizlerde sadece YAŞ ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine etkide bulunduğu diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı belirlenmiştir. Aynı gruplarda yapılan Çoklu Cox regresyon analizlerinde ise değişkenlerden hiçbiri yaşam süresi üzerine etkili bulunmamıştır. Aşamalı Cox regresyon analizlerinde ise sadece YAŞ değişkeni ($p < 0.01$) her üç dağılım formu içeren N30E, N30W ve N30N gruplarında yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Zaman-bağımlı değişkeni modele katarak yapılan analizlerde de değişkenlerin yaşam süresi üzerine önemli etkileri saptanamamıştır. Birim sayısının azlığı değişkenlerin modellerde risk unsuru olarak yer almasını azaltmıştır.

T zaman periyodunda zaman genişliği çok fazla ve birim sayısı az olduğunda ortak değişkenlere göre elde edilen parametrelerin standart hataları oldukça büyümektedir. Bu ise değişkenin prognostik değişken olarak modelde yer alma olasılığını azaltmaktadır.

Höckel ve arkadaşlarının (17) yapmış olduğu bir kanser araştırması çalışmasında 32 hastaya ait 14 değişken incelenmiştir. Yapılan Çoklu Cox Regresyon analizi sonucunda izlenen 14 değişkenden sadece 1 tanesi yaşam süresi üzerine etkili bulunmuştur. Bu durum hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Christensen tarafından (8) yapılan çalışmada 1562 gün izlenen 30 siroz hastasına ait 3 değişken incelenmiştir. İlk olarak Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi yapılmış ve her üç değişken de yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Kombinatorial bir yaklaşımla yapılan ve Enter metodu ile değişkenlerin modele alındığı iki değişkenli Çoklu Cox regresyon analizlerinde ise değişkenler etkilerini değişik biçimlerde göstermişlerdir. Tüm değişkenlerin modele alınması ile yapılan Çoklu Cox Regresyon analizinde ise sadece sürekli iki değişken önemli bulunmuştur. Nitel değişken modele girmemiştir.

Bu sonuçlarda da açıkça görüldüğü gibi küçük örnekle uzun izlem zamanlı izleme (follow-up) araştırmalarında değişkenler tek tek modele alındıklarında anlamlı iken Çoklu Cox regresyon analizinde değişkenlerin önemliliği değişmektedir. Bu nedenle izleme periodu içinde izlenen hasta sayısı az olduğunda, elde edilen sonuçların tutarlılığı azalmaktadır. Ele alınan prognostik değişkenlerin dağılım formları sonuç üzerinde önemli düzeyde etkide bulunmaktadır.

Elli birim içeren gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde sadece YAŞ, R_TERAPİ ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine etkide bulunduğu diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı tesbit edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizlerinde, YAŞ değişkeni ($P<0.05$) N50E ve N50W grubunda yaşam süresi üzerine etkili bulunmuş, N30N grubunda ise değişkenlerden hiçbiri yaşam süresi üzerine etkili bulunmamıştır. Aşamalı Cox regresyon analizlerinde YAŞ değişkeni her üç grupta da yaşam süresi üzerinde önemli etkili olarak bulunmuştur. Zaman-bağımlı değişkeni modele katarak yapılan analizlerde ise N50W ve N50N gruplarında sadece T_COV_*YAŞ* R_T_SÜRE etkileşimi yaşam süresi üzerine etkili bulunmuştur ($P<0.05$). Diğer değişkenlerde ise istatistiksel bakımdan anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Elli birim içeren gruplarda da 30 birimlik gruplarda karşılaşılan sorunlarla karşılaşmıştır. 50 birimlik gruplarda ZAMAN değişkeni oldukça büyük bir genişliğe (range) sahip olmasına rağmen oldukça az birim içermektedir. Bu da anlamlı sonuçlar alınmasına engel olmaktadır. Yaşam Tablosu yönteminde izlem süresinde çok az sayıda hasta bulunduğu tahminlerin etkinliğin azalmasına benzer durumlar Cox regresyon yönteminde de yer almaktadır.

Andrykowski ve arkadaşları (4) tarafından yapılan, Lösemili hastalara kemik iliği naklinden sonraki yaşamlarında psikososyal faktörlerin tahmini ile ilgili araştırmalarında , 1984 ile 1987 yılları arasında 42 hastanın 4 değişkene ilişkin veri seti Çoklu Cox regresyon yöntemi ile analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda tedavi ve demografik değişkenler yaşam süresi üzerine önemli etkili bulunmuşlardır. Değişkenlerin dağılım yapıları hakkında bilgi verilmemiştir.

Murphy ve arkadaşlarının (26) 1987-1991 yılları arasında 54 Germ Hücre Tümörü hastası üzerinde yaptığı çalışmada 3 değişken kullanılmış bu değişkenlerden ikisi yaşam süresi üzerine etkili bulunmuştur.

Lunn ve McNeil (24) tarafından yapılan çalışmada Kalp naklini kabul eden 65 hastaya ait 3 değişken incelenmiş ve Çoklu Cox regresyon yöntemi ile bu değişkenler analiz edilmişlerdir. Bu analizlerde önce değişkenlerin hepsi analize alınmış daha sonrada etkileşimli olarak modele dahil edilerek sonuçlar elde edilmiştir.

Kelley ve arkadaşları (22) tarafından yapılan çalışmada 1980-1993 yılları arasında 67 kanser hastasına ait 132 değişken üzerinde çalışılmış ve yapılan Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi sonucunda 14 değişkenin yaşam zamanı üzerine etkide bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada sadece yaşam süresi üzerine anlamlı bulunan değişkenler verilmiş diğer değişkenlere ait sonuçlar verilmemiştir.

Yukarıda yer alan üç çalışmada (4, 22, 24, 26) değişkenlerin dağılım formları dikkate alınmadan modeller kurulmuş olması ve oransallığın test edilmemiş olması, alınan kararların tutarlılığı konusunda ayrıntılı analizlerin yapılmamış olması uygulamadaki bir eksiklik olarak bulunmaktadır.

Yüz birim içeren gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde YAŞ, R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ (1) ve R_TERAPİ (3)) ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine etkide bulunduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara ilaveten N100E ve N100W gruplarında TEDAVİ*YAŞ etkileşimli değişkeni de yaşam süresi üzerine etkili bulunmuştur. Diğer değişkenler yaşam üzerine etkili olmamıştır. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizlerinde YAŞ

değişkeni ve R_T_SÜRE değişkeni her üç dağılım grubunda da yaşam süresi üzerine etkili bulunmuş diğer değişkenlerin hiçbiri yaşam süresi üzerine etkili bulunmamıştır. Aşamalı Cox regresyon analizlerinde N100N ve N100W gruplarında aynı sonuçlar elde edilmiş ve sadece R_TERAPİ değişkeni (R_TERAPİ, R_TERAPİ (1) ve R_TERAPİ (3)) yaşam süresi üzerine etkili bulunmuştur. N100E grubunda ise YAŞ değişkeni ($P<0.01$) ve R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.01$) yaşam süresi üzerine önemli etkili bulunmuştur.

Üssel dağılım gösteren değişkenlerin modellerde Normal ve Weibull dağılım formuna göre önemli bir etken olarak yer alması, değişkenin dağılım formunun modelde yer alma açısından önemli bir etken olduğunu ortaya koymuştur.

Yüz birim içeren gruplarda zaman-bağımlı değişkeni modele katarak yapılan analizlerde, N100W grubunda tüm değişkenler yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. N100E grubunda T_COV_* YAŞ değişkeni ($P<0.01$) ve T_COV_*YAŞ*R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.01$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. N100N grubunda ise T_COV_*YAŞ* R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.01$) ve YAŞ değişkeni ($P<0.01$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Yine zaman-bağımlı değişkenin modele katılmasında Üssel ve Normal dağılım formundaki değişkenlerin Weibull'a göre önemlilik gösterdiği gözlenmiştir.

İki yüz birimlik gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde benzer sonuçlar elde edilmiş ve her üç şekilde türetilen değişkenler setinde YAŞ, TEDAVİ* YAŞ, R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ (1), R_TERAPİ (3)) ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkide bulunduğu diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizlerinde her üç

grupta da YAŞ ve R_T_SÜRE değişkenleri yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuşlardır. N200N grubunda TEDAVİ*CİNS etkileşimli değişkeni ($P<0.05$), yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Aşamalı Cox regresyon analizleri sonucunda da benzer sonuçlar elde edilmiş her üç grupta da R_TERAPİ değişkeni ($p<0.001$) (R_TERAPİ, R_TERAPİ (1) ve R_TERAPİ (3)) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Modele zaman-bağımlı değişken katılarak yapılan analizlerde YAŞ değişkeni N200N ve N200W gruplarında tüm değişkenler ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuş, N200E grubunda ise T_COV_*YAŞ değişkeni ($P<0.001$), T_COV_*YAŞ* R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.001$) ve YAŞ değişkeni ($P<0.01$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur.

300 birimlik gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde benzer sonuçlar elde edilmiş ve her üç şekilde türetilen değişkenler setinde YAŞ, TEDAVİ*YAŞ, R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ (1) ve R_TERAPİ (3)) ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkide bulunduğu ($P<0.01$) diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizlerinde her üç grupta da YAŞ ve R_T_SÜRE değişkenleri, yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuşlardır. N300N grubunda R_TERAPİ değişkeni ($P<0.05$), (R_TERAPİ, R_TERAPİ (1)) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Diğer değişkenler modelde yer almamışlardır. Aşamalı Cox regresyon analizleri sonucunda da çok değişkenli analizlere benzer sonuçlar elde edilmiş ve her üç grupta da YAŞ değişkeninin ($p<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninin ($p<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili olduğu sonucu elde edilmiştir. Modele zaman-bağımlı değişken eklenerek yapılan analizlerde ise N200E, N200W ve N200N gruplarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. YAŞ değişkeni N300N ve N300W gruplarında tüm değişkenler ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuş ve N300E

grubunda ise T_COV_* R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.09$) dışında kalan değişkenler yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur ($P<0.001$).

400 birimlik gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde benzer sonuçlar elde edilmiş ve her üç şekilde türetilen değişkenler setinde YAŞ, TEDAVI*YAŞ, R_TERAPI (R_TERAPI, R_TERAPI (1), R_TERAPI (3)) ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkide bulunduğu diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan Çoklu Cox regresyon analizlerinde her üç grupta da YAŞ ve R_T_SÜRE değişkenleri yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuşlardır ($P<0.001$). Aşamalı Cox regresyon analizleri sonucunda da bu grupların çokdeğişkenli analizlerine benzer sonuçlar elde edilmiş her üç grupta da YAŞ değişkeninin ($p<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninin ($p<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili olduğu sonucu elde edilmiştir. Modele zaman-bağımlı değişken katılarak yapılan analizlerde ise N400E ve N400W gruplarında T_COV_*R_T_SÜRE etkileşimi dışındaki tüm değişkenler ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine etkili bulunmuş, N400N grubunda ise tüm değişkenler ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuşlardır.

500 birimlik gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde benzer sonuçlar elde edilmiş ve her üç şekilde türetilen değişkenler setinde YAŞ, TEDAVI*YAŞ, R_TERAPI (R_TERAPI, R_TERAPI(1), R_TERAPI(2) ve R_TERAPI 3)) ve R_T_SÜRE değişkenlerinin yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkide bulunduğu saptanmıştır. Modeldeki diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Çoklu Cox regresyon analizlerinde her üç grupta da YAŞ ve R_T_SÜRE değişkenleri yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuşlardır. Bunlara ek olarak N500E grubunda R_TERAPI değişkeninin de ($P<0.05$) yaşam süresi üzerine

önemli düzeyde etkili olduğu sonucu elde edilmiştir. Aşamalı Cox regresyon analizleri sonucunda da benzer sonuçlar elde edilmiş her üç grupta da YAŞ değişkeninin ($p<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninin ($p<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili olduğu sonucu elde edilmiştir. Modele zaman-bağımlı değişken katılarak yapılan analizlerde ise N500N ve N500E gruplarında tüm değişkenler ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuş ve N500W grubunda T_COV_* R_T_SÜRE değişkeni ($P<0.06$) dışında kalan değişkenler yaşam süresi üzerine etkili bulunmuştur ($P<0.001$).

1000 birimlik gruplarda yapılan Tekdeğişkenli analizlerde benzer sonuçlar elde edilmiş ve her üç şekilde türetilen değişkenler setinde YAŞ, TEDAVİ*YAŞ, R_TERAPİ ve R_T_SÜRE değişkenlerinin ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkide bulunduğu ve modeldeki diğer değişkenlerin ise yaşam süresi üzerine etkilerinin bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Çoklu Cox regresyon analizlerinde her üç grupta da YAŞ, TEDAVİ*YAŞ, R_TERAPİ (R_TERAPİ, R_TERAPİ(1)) ve R_T_SÜRE değişkenleri yaşam süresi üzerine önemli etkili bulunmuşlardır. N1000N grubunda TEDAVİ değişkeni ($P<0.05$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur. Yapılan Aşamalı Cox regresyon analizleri sonucunda da benzer sonuçlar elde edilmiş her üç grupta da YAŞ değişkeninin ($p<0.001$) ve R_T_SÜRE değişkeninin ($p<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili olduğu sonucu elde edilmiştir. Modele zaman-bağımlı değişken katılarak yapılan analizlerde tüm değişkenler ($P<0.001$) yaşam süresi üzerine önemli düzeyde etkili bulunmuştur.

Veri setlerinde yapılan bu analizler sonucunda örnek hacimleri arttıkça gerek zaman-sabit gerekse zaman-bağımlı olarak yapılan Cox regresyon analizlerinde daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. 30,50 ve 100 birimlik gruplarda yapılan analiz sonuçları birbirine hiçbir benzerlik

göstermezken $n=200$ ve daha büyük hacimli örneklerde sonuçlar birbirlerine benzerlik göstermektedir. Özellikle zaman-bağımlı olarak yapılan Cox regresyon analizlerinde oldukça benzer sonuçlar alınmıştır. Küçük hacimli örneklerde yapılan çoklu Cox regresyon analizlerinde (özellikle otuz ve elli birimlik örneklerde) yaşam üzerine etkili değişken saptanamazken $n=200$ ve daha büyük hacimli gruplarda ($n \geq 200$) modele giren değişkenler benzerlik göstermiştir.

Bu analizler sonucunda örnek hacimlerinin ikiyüzden büyük olduğu durumlarda ($n \geq 200$) dağılım türleride önemlerini yitirmişlerdir. YAŞ değişkeni farklı dağılımlara sahip olduğu halde her seferinde yaşam süresi üzerine etkili bulunmuş ve etki düzeyleri gittikçe daha çok önemli boyutlara yükselmiştir. Diğer bir anlatımla önemlilik dereceleri artmıştır.

1990'lı yıllarda yapılan Cox regresyon analizi uygulamalarında bazı araştırmalar sayıca az birim üzerinde yapıldıklarından değişkenlerin yaşam süresi üzerine olan gerçek etkilerini ortaya koymak için değişkenleri tekli ve ikili gruplar halinde modele alarak bir nevi best model yaklaşımı (27, 29, 38) denemişlerdir (1-7, 17-19). Değişik hastalıkların yaşam süreleri üzerine prognostik değişkenlerin etkilerini ele almak için tüm değişkenleri modele alarak Çoklu Cox Regresyon analizleri yapılmıştır (1-5, 7-9, 13, 15, 17-19, 21-25, 28, 32-36, 39). Aşamalı Cox regresyon analizi yapılan araştırma sayısı azdır (7-9).

Adı geçen araştırmalarda izlem süreleri 3 ay ile 43 yıl arasında değişim göstermekte hasta sayıları ise 30 ile 1530 arasında değişmektedir. Bu araştırmaların sadece üç tanesinde (7-9) zaman-bağımlı değişkenler modele katılarak analizler yapılmıştır. Zaman bağımlı değişkenin modele alındığı ve

alınmadığı iki farklı analizde prognostik değişkenlerin etki düzeylerinde önemli değişimler saptanmıştır. Bu nedenle araştırmada kapsanan değişkenlerin teorik yapıları ve izlem araştırmasının deney planlaması dikkatle izlenmeli model çalışmalarında bu bilgilerden yararlanılmalıdır. Bu açıdan Cox regresyon analizi çalışmalarında istatistikçi- biyoistatistikçi desteğinin alınması gerekir (2, 7, 9, 19, 27)

Adı geçen araştırmalarda değişkenlerin dağılım formları üzerinde durulmamıştır. Değişkenin Üssel ya da Weibull dağılım göstermesi hastalığın etkilediği hedef toplum (target population) ile yakından ilgilidir. Bu açıdan değişkenin prognostik etkisini ortaya koyarken dağılım formunun dikkate alınması gerekir (10-12, 20, 27, 38).

Sonuç olarak, toplumda gözlenen hastalıkların risk faktörlerinin belirlenmesinde ve tedavi yönteminin etkinliği, nüks ya da ölüm risklerinin değerlendirilmesinde Cox regresyon analizi güçlü bir istatistiksel yöntemdir. Bu yöntem oldukça karmaşık ve parametre tahminlerinin bulunmasında fazla bilgisayar zamanı gerektiren bir yöntemdir. Cox modellerinin kurulmasında istatistikçi biyoistatistikçilerle işbirliği yapılarak uygulamaların yapılmasının gerektiği bir Veri Analizi yöntemidir.

Toplumda sıklıkla gözlenen hastalıkların izlem sürelerinin bir yıl gibi kısa izlem süreleri ile sınırlandırılmasına karşın az gözlenen ve neden-sonuç ilişkilerinin henüz tam olarak bilinemediği hastalıklarda izlem sürelerinin 3 ve daha uzun zaman periodlarını kapsayacak şekilde araştırma planlaması yapılmasını uygun bir yaklaşım olacaktır. Az birim içeren araştırmalardan elde edilecek parametre tahminlerinin etkin ve minimum varyanslı olma özelliği yerine getirilemeyecektir.

Cox modellerinin kurulmasında prognostik faktörlerin dağılım yapılarının özenle incelenmesi gerekmektedir. Cox modellerinin seçiminde araştırma planlamasına uygun olarak zaman-bağımlı değişkenlerin de modele alınıp alınmayacağına dikkatle incelenmesi gereklidir. Cox modellerinden elde edilen parametre tahminlerinin birim sayısı $n \geq 100$ olduğu durumlarda parametrelerin taşınması gereken istatistiksel özelliklere sahip olabilecek ve $n < 100$ durumlarında Cox regresyon tahminlerinin özelliklerinin ayrıntılı yöntemlerle denetlenmesi gerekecektir.

Cox Regresyon Yöntemi uygulanırken, izleme periodu içinde hastalara ilişkin yaşam sürelerinin izlem süresi içine homojen biçimde dağılmış olması gerekir ve yaşam süreleri birbirleri ile çakışmayan ve kümelenme göstermeyen bir yapıda olmalıdır. Bu açıdan yaşam süresi ve diğer prognostik değişkenlerin belirli bir teorik dağılıma uygun olarak verilerin toplanması gerekir. Bu koşul yerine gelmiyorsa izlem süresini uzatma ya da Cox uygulamasından vazgeçme biçiminde tercihler yapmak gerekir.

Ölüm riski, yaşam süresi ile ilişkili olduğundan, izleme alınan grubun uygun zaman diliminde incelenmiş olması gerekmektedir. Bu izleme zamanı araştırmadan araştırmaya farklılık göstermektedir. Özellikle toplumda az görülen ve yaşam süreleri ortalama 5 yıl olan hastalıklarda, hasta grubunun en az 3 yıl izlenmesi gerekmektedir. Toplumda sık görülen ve yaşam süresi kısa olan hastalıkların Cox regresyon yöntemi ile analizinde ise daha kısa bir izlem süresi ile çalışılabilir.

Cox Regresyon Yöntemi uygulanırken izlem süresi dışında uygun ortakdeğişkenlerin modele katılması ve modele katılan bu ortakdeğişkenlerin zaman-sabit ve zaman-bağımlı olduklarının araştırılması gerekmektedir. Eğer modele katılan ortakdeğişken zaman ile birlikte bir değişim gösteriyorsa bu

değişkenin modele zaman-bağımlı olarak dahil edilmesi ve gerekli olan analizlerin bu doğrultuda yapılması gerekmektedir.

Cox Regresyon Yönteminde izlem zamanlarına ilişkin veriler, birimlerin seçilen T zaman süresi içinde homojen dağılım gösterdiği durumlarda anlamlı sonuçlar vermektedir.

Tedavi sonrası izlem verilerinin izlenen zaman diliminde belli homojenite ve dağılım formuna (Üssel, Normal veya Weibull dağılım formu) ulaşması önce de değinildiği gibi veri setindeki birim sayısı ve izlem süresinin uzunluğuna bağlıdır. Bu nedenle Cox Regresyon Yöntemi uygulanan veri setindeki birimlerin, izlem zamanı içinde homojen olarak dağılması, veri setinin uygun dağılım formuna ulaşması, uygun ortak değişkenlerin modele katılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. ADACHI, M., TAKI, T., IEKI, Y. et al : Correlation of KAI/CD82 Gene Expression with Good Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer., *Cancer Research*, 56, 1751-1755, 1996.
2. ALTMAN, D. G.: *Practical Statistics For Medical Research*, Chapman&Hall, Cornwall, 1991.
3. ALTMAN, D. G., STAVOLA, B. L.: Practical Problems in Fitting a Proportional Hazards Model to Data with Updated Measurements of the Covariates, *Statistics in Medicine*, Vol. 13, 301-341, 1994.
4. ANDRYKOWSKI, M. A., BRADY, M.J. : Psychosocial Factors Predictive of Survival After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Leukemia., *Psychosomatic Medicine*, 56, 432-439, 1994.
5. BLADE, J., LOPEZ-GUILLERMO, A., BOSCH, F. et al : Impact of Response to Treatment on Survival in Multiple Myeloma., *British J. of Haematology*, 88, 117-121, 1994.
6. BROWN, M. B., ENGELMAN, L., HILL, M. A., JENNRICH, R. I.: *BMDP Statistical Software Manual*; The Regents of the University of California, 1988.
7. CHRISTENSEN, E. : Multivariate Survival Analysis Using Cox's Regression Model, *Hepatology*, Vol. 7, No. 6, 1346-1358, 1987.
8. CHRISTENSEN, E., ALTMAN, D: G., NEUBERGER, J. et al : Updating Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis Using a Time Dependent Cox Regression Model, *Gastroenterology*, 105, 1865-1876, 1993.

KAYNAKLAR (Devam)

9. CHRISTENSEN, N. J. , SCHULTZ-LARSEN, K. : Resting Venous Plasma Adrenalin in 70-year-old Men Correlated Positively to Survival in a Population Study: The Significance of the Physical Working Capacity., J. of Internal Medicine, 235, 229-232, 1994.
10. COX, D. R.: Regression Models and Life Tables (With Discussion)., Journal of the Royal Statistical Society, B34, 187-220, 1972.
11. COX, D. R., HINKLEY, D.V. , : Analysis of Survival Data, University Printing House, Cambridge, 1984.
12. COX, D. R. , OAKES, D.: Analysis of Survival Data: Chapman and Hall Ltd, London, 1984.
13. DOUZDJIAN, V. , RICE J. C. , GUGLIUZZA, K. K. et al : Renal Allograft and Patient Outcome After Transplantation: Pancreas-Kidney-Alone Transplants in Type 1 Diabetic Patients Versus Kidney-Alone Transplants in Nondiabetic Patients., Am. J. of Kidney Diseases, Vol. 27, No. 1, 106-116, 1996.
14. FLEMING, T. R. , HARRINGTON, D. P.: Counting Processes and Survival Analysis, John Wiley & Sons, Inc., England ,1991.
15. GRUENNER, R. W. G., DUNN, D. L., GRUENNER, A. C. et al : Recipient Risk Factors Have an Impact on Technical Failure and Patient and Graft Survival Rates in Bladder-Drained Pancreas Transplants., Transplantation, Vol. 57, No. 11, 1598-1606, 1994.
16. GÜLESEN, Ö : Epidemiyoloji, Bursa Üniv. Yayın No.: 3-013-0043, Bursa, 1981.

KAYNAKLAR (Devam)

- 17.HÖCKEL, M., MITZE, M., KNAPSTEIN, P. G.: Are Pelvic Side-Wall Recurrences of Cervical Cancer Biologically Different from Central Relapses? , *Cancer*, Vol. 74, No. 2, 648-655, 1994.
- 18.ISHIKAVA, K., MAETANI, S. : Long-term Outcome for 120 Japanese Patients with Takayasu's Disease, *Circulation* Vol. 90, No. 4, 1855-1860, 1994.
- 19.JAKOBSEN, E. B., EICKHOFF, J. H., ANDERSEN, J. P., OTTESEN, M.: Perioperative Blood Transfusion Does not Affect Survival after Operation for Renal Cell Cancer, *Eur. Urol.*, 26, 145-148, 1994.
- 20.KALBFLEISCH, J. D., PRENTICE, R. L. : The Statistical Analysis of Failure Time Data, John Wiley & Sons, Inc., England, 1980.
- 21.KALMAN, P. G., JOHNSTON, K. W. : Sociologic Factors are Major Determinants of Prolonged Hospital Stay after Abdominal Aneurysm Repair., *Surgery*, Vol. 119, No. 6, 690-693, 1996.
- 22.KELLEY, D. J., WOLF, R., SHAHA, A. R. et al : Impact of Clinicopathologic Parameters on Patient Survival in Carcinoma of the Cervical Esophagus., *The Am. J. of Surgery*, Vol. 170, 427-431, 1995.
- 23.KWONG, D., SHAM, J., CHOY, D. : The Effect of Loco-regional Control on Distant Metastatic Dissemination in Carcinoma of the Nasopharynx., *Int. J. Radiation Oncology*, Vol. 30, No. 5, 1029-1036, 1994.
- 24.LUNN, M., McNEIL, D. : Applying Cox Regression to Competing Risk., *Biometrics*, 51, 524-532, 1995.

KAYNAKLAR (Devam)

- 25.MIYAKE, M., NAKANO, K., ITOI, S., KOH, T., TAKI, T. : Motility-Related Protein-1 (MRP-1/CD9) Reduction as a Factor of Poor Prognosis in Breast Cancer., Cancer Research, 56, 1244-1249, 1996.
- 26.MURPHY, B. A., MOTZER, R. J., MAZUMDAR, M. et al: Serum Tumor Marker Decline is an Early Predictor of Treatment Outcome in Germ Cell Tumor Patients Treated with Cisplatin and Ifosfamide Salvage Chemotherapy., Cancer, Vol. 73, No. 10, 2520-2526, 1994.
- 27.NORUSIS, M. J.: SPSS for Windows Advanced Statistics Release 6.0, SPSS Inc., USA, 1993.
- 28.OTTO, C. M.,MICKEL, M.C., KENNEDY, W. et al : Three-Year Outcome after Balloon Aortic Valvuloplasty., Circulation, Vol. 89, No. 2, 642-650, 1994.
- 29.ÖZDAMAR, K.: Biyoistatistik, 2.Baskı, Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul, 1989.
- 30.ÖZDAMAR, K.: MINITAB Veri Analizi Programı Kullanım El Kitabı ., Anadolu Üniversitesi, 1996.
- 31.PARMAR, M., K., B., MACHIN, D.: Survival Analysis; John Wiley & Sons Ltd., England.1995.
- 32.REALDI, G.,FATTOVICH, G., HADZIYANNIS, S. et al : Survival and Prognostic Factors in 366 Patients with Compensated Cirrhosis Type B., Journal of Hepatology, 21, 656-666, 1994.

KAYNAKLAR (Devam)

33. ROSE, B. R., THOMPSON, C. H., SIMPSON, J. M. et al : Human Papillomavirus Deoxyribonucleic Acid as a Prognostic Indicator in Early-Stage Cervical Cancer., Am. J. of Obstet. Gynecol., Vol. 173, No. 5, 1461-1467, 1995.
34. SARBIA, M., BITTINGER, F., PARSCHE, R. et al : Prognostic Value of Histopathologic Parameters of Esophageal Squamous Cell Carcinoma., Cancer, Vol. 76, No. 6, 922-927, 1995.
35. SAYER, H. G., LONGTON, G., BOWDEN, R., PEPE, M., STORB, R. : Increased Risk of Infection in Marrow Transplant Patients Receiving Methylprednisolone for Graft-Versus-Host Disease Prevention, Blood, 84, 1328-1332, 1994.
36. SETTNES, A., JORGENSEN, T. : Hysterectomy in a Danish Cohort. Prevalence, Incidence and Socio-Demographic Characteristics., Acta Obstet. Gynecol. Scand., 75, 274-280, 1996.
37. SÜMBÜLOĞLU, K.: Sağlık Alanına Özel İstatistiksel Yöntemler, Özdemir Yayıncılık, Ankara, 1994.
38. ŞENOCAK, M., Özel Biyoistatistik, Çağlayan Basımevi, İstanbul, 1992.
39. UTTI, R. J., AHLKOG, J. E., MARAGANORE, D. M., MUENTER, M. D., ATKINSON, E. J., CHA, R. H., O'BRIEN, P. C. : Levodopa Therapy and Survival in Idiopathic Parkinson's Disease, Neurology 43, 1918-1926, 1993.
40. YOSHIMOTO, M., SAKAMOTO, G., OHASHI, Y. : Time Dependency of the Influence of Prognostic on Relapse in Breast Cancer., Cancer, Vol. 72, No. 10, 2993-3001, 1993.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Ankara'da doğdu. İlkokulu Akşemsettin İlkokulu'nda 1981 yılında, Ortaokulu Akşemsettin Ortaokulu'nda 1984 yılında, Liseyi Ankara Dikmen Lisesi'nde, 1988 yılında tamamladı. 1988 yılında Anadolu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü'ne girdi. 1992 yılında bu bölümden mezun oldu. 1992-1993 öğrenim yılında ODTÜ'nde 1 yıl İngilizce hazırlık kursuna devam etti. 1993 yılında Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 1995 yılının Ocak ayında Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne Araştırma Görevlisi olarak atandı. Halen Osmangazi Üniversitesi'nin Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Araştırma Görevlisi olarak görevini sürdürmektedir.