

28716

YAŞAM TABLOLARI ANALİZİNDE KULLANILAN BAZI
İSTATİSTİKSEL TEKNİKLERİN BÖBREK NAKLİ
VERİLERİNE UYGULANMASI

APPLICATIONS OF SOME STATISTICAL TECHNIQUES
USED IN LIFE TABLE ANALYSIS TO THE KIDNEY
TRANSPLANTATION DATA

EMEL BAŞAR

Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
İstatistik Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

1993

C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
KÜMANTASYON MERKEZİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından İSTATİSTİK ANABİLİM DALI'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : 

Prof.Dr. Fetih YILDIRIM

Üye : 

Prof.Dr. Özkan ÜNVER

Üye : 

Prof.Dr. Süleyman GÜNAY

Üye : 

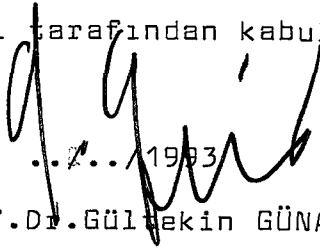
Doç.Dr. Hüseyin TATLIDİL

Üye : 

Doç.Dr. E.Emel SÜZER

ONAY

Bu tez .../.../1993 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.


.../.../1993

Prof.Dr. Gültekin GÜNAY

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
MÜHÜR MANTASYON MERKEZİ

Ö Z E T

Bu çalışmanın amacı, elde edilen verilerin tam olarak kullanılmasını sağlayan yaşam tablosu analizini uygulamak ve yaşam sürdürme zamanları üzerinde hangi eşdeğişkenlerin etkili olduğunu parametrik ve parametrik olmayan yöntemleri kullanarak bulmaktır.

Birinci bölümde, yaşam tablosu analizinde kullanılan yöntemler irdelenerek çalışmanın amacı belirtildi. İkinci bölümde, durdurma tipleri ve tahmin süreci ile ilgili genel bilgiler verildi.

Üçüncü bölümde, yaşam tablosu yöntemleri olarak Kaplan Meier product limit metodu, log-lineer modeller ve Cox regresyon modeli elde edilen verilere uygulandı. Veri, Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan hastaların yaşam sürdürme zamanlarından oluşmaktadır. Üstel ve Weibull modele ilişkin olarak ulaşılan sonuçlar arasında fark olmadığı görüldü. Bu çalışmada uygulanan tüm yöntemlerin hemen hemen benzer sonuçlara sahip olduğu sonucuna varıldı.

Son bölümde, uygulamanın sonuçları tartışıldı ve sınıflama düzeyinde ölçülen eşdeğişkenlerin düzeyleri arasındaki farkın ortaya çıkarılması durumunda, herhangi bir parametrik dağılım varsayımına dayanmayan Kaplan-Meier metodunun diğer metotlarla mukayeseli olarak farklı sonuçlar vermediği görüldü.

ABSTRACT

The main purpose of this study, is to apply life-table analysis that makes full use of the available data and to investigate which covariate is effective on the survival time by using both parametric and distribution free methods.

In the first section, methods that are used in life-table analysis has been investigated and the purpose of the study has been determined.

In the second section, general concept related to the types of censoring and estimation procedure has been given.

In the third section, as methods of life-table analysis Kaplan-Meier product limit method, log-linear models and Cox regression model have been applied to the available data. The data consist of the survival time measurements of the patients of the kidney transplantation which are made in Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesi. There has not been a significant difference between the results that achieved by fitting exponential and Weibull models. It has been concluded that all the methods that are applied in this study has given almost similar results.

Finally, the application results has been discussed and in the case of distinguishing the difference between the levels of categorical covariates, it has been observed that, the Kaplan Meier method which is not based on any parametric distribution assumption has not given different results in the comparison with other methods.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde daima beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç.Dr.E.Emel SÖZER'E şükran borçluyum.

Bu çalışmayı sonuçlandırabilmem için gerekli verileri elde etmemde hiçbir yardımı esirgemeyen Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesi'nin değerli hekimleri sayın Prof.Dr. Mehmet HABERAL'a, sayın Dr. Saygın ÇUHADAROĞLU'na ve sayın Dr. Ergun VELİDEDEOĞLU'na teşekkür ederim.

Sevgili ailemin desteği ve hoşgörüsü olmasıydı bu çalışmanın yapılması mümkün olmayacaktı. Gösterdikleri özveri her türlü takdirin üzerindedir. Kendilerine minnettarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Giriş	4
2.2. Değişkenin Tanımı	5
2.3. Temel Kavramlar	5
2.3.1. Yaşam sürdürme fonksiyonu	6
2.3.2. Hazard fonksiyonu	7
2.3.3. Fonksiyonlar arası ilişkiler	7
2.4. Durdurma	9
2.4.1. Planlanmış durdurma	10
2.4.2. Planlanmamış durdurma	13
2.5. Tahmin Yöntemi	14
2.5.1. Olabilirlik fonksiyonu	15
2.5.2. Geniş örneklem olabilirlik kuramı	15
2.6. Parametrik Analiz Yöntemi	19
2.6.1. Model seçimi	21
2.6.2. Üstel dağılım	22
2.6.3. Weibull dağılımı	28
2.7. Parametrik Olmayan Analiz Yöntemi	32
2.7.1. Yaşam tablosu tahmin edicisi	33
2.7.2. Kaplan-Meier tahmin edicisi	37
2.7.3. Nelson-Aalen tahmin edicisi	42
2.8. Regresyon Modelleri	45
2.8.1. Log-Lineer modeller	48
2.8.2. Oransal hazard modeli	54
2.8.3. Cox regresyon modeli	56

	<u>Sayfa</u>
3. UYGULAMA	66
3.1. Problemin Varsayımları	66
3.2. Değişkenler ve Tanımları	70
3.3. Kaplan-Meier Sonuçları	73
3.3.1. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici	74
3.3.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici	87
3.3.3. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici	96
3.3.4. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici	102
3.4. Regresyon Sonuçları	107
3.4.1. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici	108
3.4.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici	111
3.4.3. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici	112
3.4.4. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici	114
3.5. Cox Regresyon Sonuçları	116
3.5.1. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici	116
3.5.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici	118
3.5.3. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici	120
3.5.4. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici	122
4. SONUÇLAR	125
KAYNAKLAR DİZİNİ	128

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Kadavra vericiden yapılan nakillerde cinsiyet değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	75
3.2 Kadavra vericiden yapılan nakillerde cinsiyet değişkeni bakımından $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği	80
3.3. Kadavra vericiden yapılan nakillerde cinsiyet değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	80
3.4. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	81
3.5. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği	84
3.6. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	84
3.7. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği	86
3.8. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	87
3.9. Canlı vericiden yapılan nakillerde doku uyumu değişkeni bakımından $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği	89
3.10. Canlı vericiden yapılan nakillerde doku uyumu değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	90
3.11. Canlı vericiden yapılan nakillerde atılım atağı değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	93
3.12. Canlı vericiden yapılan nakillerde atılım atağı değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	94
3.13. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	96

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.14. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	99
3.15. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği	101
3.16. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	101
3.17. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği	107
3.18. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	118
3.19. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	120
3.20. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Kaplan Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	122
3.21. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	124

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. 1 Ocak 1990 - 30 Kasım 1992 tarihleri arasında Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesi'nde yapılan böbrek nakli vakaları	67
3.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler.	76
3.3. Cinsiyet değişkeni bakımından gruplar arası fark testlerine ilişkin değerler	77
3.4. Cinsiyet değişkeni bakımından Wilcoxon testinde ileriye doğru adimsal analiz sonuçları ...	78
3.5. Cinsiyet değişkeni bakımından log-rank testinde ileriye doğru adimsal analiz sonuçları ...	78
3.6. Hbs değişkeni bakımından gruplar arası fark testlerine ilişkin değerler	82
3.7. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	82
3.8. Hbs değişkeni bakımından Wilcoxon testinde ileriye doğru adimsal analiz sonuçları	83
3.9. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde Kaplan-Meier tahmini	86
3.10. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler	88
3.11. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde değişkenler bakımından gruplar arası fark testine ilişkin değerler	89
3.12. Canlı vericiden yapılan nakillerde doku uyumu değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	91

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.13. Canlı vericiden yapılan nakillerde PP değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	92
3.14. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	95
3.15. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler	97
3.16. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	98
3.17. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	100
3.18. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler	103
3.19. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde değişkenler bakımından gruplar arası fark testine ilişkin değerler	104
3.20. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini	106
3.21. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici için üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri	109
3.22. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici için üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri	112
3.23. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici için üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri	113

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.24. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici için üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri	115
3.25. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları	116
3.26. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	117
3.27. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları	119
3.28. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	119
3.29. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları	121
3.30. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	121
3.31. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları	123
3.32. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri	123

BİRİNCİ BÖLÜM

1. GİRİŞ

Yaşam tablosu analizi, yaşam sürdürme analizi (survival analysis), başarısızlık zaman analizi (failure time analysis) ya da olay zamanı analizi (event time analysis) olarak da isimlendirilir ve ömür süreleri (lifetimes), bekleme zamanları (waiting times) ya da daha genel olarak, tanımlanmış bir olayın meydana gelmesine kadar geçen zaman süresinden oluşan verilerin analizinde kullanılır. Yaşam sürdürme verilerinin analizinde temel güçlük, incelenen bazı birim ya da bireylerin başarısızlık zamanlarının gözlenememiş olmasıdır. Böyle gözlemler durdurulmuş gözlemler (censored observations) adını alır ve daha çok başarısızlık zamanı uzun olan birim ya da bireylerden oluşur. Elde edilen tüm veriyi kullanmak ve daha iyi bir sonuca ulaşmak için durdurulmuş gözlemlerin de diğer gözlemlerde olduğu gibi doğru olarak kullanılmaları ve analiz yönteminde dikkate alınmaları gerekir. Yaşam sürdürme analizini diğer analiz tekniklerinden ayıran husus bu olmaktadır.

Yaşam sürdürme analizinde ilgilenilen problemin çözümüne ilişkin farklı yaklaşımlar vardır. Yaklaşımların ilki çeşitli parametrik yaşam dağılımlarını kullanarak tahminlerde bulunmak ve hipotez testlerini hazırlamaktır. İkinci yaklaşım herhangi bir dağılım varsayımına dayanmayan parametrik olmayan süreçleri kullanarak tahminlerde bulunmaktır. Son yaklaşım ise, başarısızlık zamanlarının yanıt değişkeni olarak kabul edildiği ve bu değişkeni açıkladığı düşünülen diğer değişkenlerin de analizde yer aldığı modellerin kullanıldığı yaklaşımdır. Böyle modeller iki ayrı şekilde incelenebilir. İlki bağımsız değişken olarak da nitelendirilen eşdeğişkenlerin (covariate) hazard fonksiyonu üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu oransal hazard (proportional hazards) modelleridir.

İkincisi, eşdeğişkenlerin yaşam sürdürme zamanının logaritması üzerinde toplamsal ya da yaşam sürdürme zamanı üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu log-lineer (accelerated failure time) modelleridir.

Durdurulmuş yaşam sürdürme verilerinin analizinde çözümleme yöntemi olarak parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin var olması, ayrıca eşdeğişkenlerin dikkate alınmaları, yöntemler arasında bir tercih sorununun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Parametrik olmayan bir yöntem olan Kaplan-Meier tahmin edicisi, kolay hesaplanması ve anlaşılır olması bakımından çok kullanılan bir tahmin edicidir. Ayrıca asimtotik normal dağılıma sahip olması, varyansının hesaplanabilmesi ve yaşam sürdürme zamanları ile durdurma zamanlarının bağımsızlığı dışında başka bir varsayım gerektirmemesi yönüde olan eğilimin artmasında önemli faktörler olmaktadır. Parametrik modeller, güçlü araçlar olmalarına karşın varsayımlarındaki herhangi bir bozulma tahmin edicilerde yanlılığa neden olmaktadır. Parametrik analizde kullanılan dağılım ailesi, incelenen veriye uyum sağlıyorsa parametrik modelleme daha iyi tahminler vermektedir. Ancak, özellikle durdurulmuş gözlemlerin bulunması, parametrik bir dağılımın uygunluğunun araştırılmasında bazı sorunların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Bu ön bilgiler ışığında çalışmanın amacı, durdurulmuş gözlemlerin varlığı halinde parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin deneysel olarak bir karşılaştırmasını yapmak ve yaşam sürdürme zamanını etkileyen eşdeğişkenleri dikkate alarak modele girecek değişkenleri saptamaktır.

Çalışmanın ikinci bölümünde yaşam sürdürme analizine ilişkin genel bilgiler verilerek analizde kullanılan yöntemler özetlenmiştir.

Üçüncü bölümde, Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesinde 1 Ocak 1990 - 30 Kasım 1992 tarihleri

arasında böbrek nakli ameliyatı geçiren hastalara ilişkin bilgilere, yaşam sürdürme analizinin parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerinin uygulaması ayrıntılı bir şekilde incelenmektedir.

Son bölümde elde edilen sonuçlar genel olarak yorumlanmakta, daha sonraki araştırmalarda üzerinde durulması gereken konular tartışılmaktadır.



İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Yaşam tabloları en eski istatistiksel tekniklerden biridir ve sigortacılar, nüfusbilimcileri tarafından yaygın olarak kullanılırlar (Cox, 1972). Bu yöntem yalnızca ölümlülüğün değil, ölçülebilir süreçlerin analizi için de uygundur. Çözümleme, çalışmaya konu olan birimlerin ya da bireylerin ömürleriyle ilgilidir. Ömür, tanımlanan herhangi bir olayın başlaması ve sona ermesi arasında geçen süredir. Böyle birçok olay tanımlanabilir. Örneğin demografik bir araştırmada çalışmaya konu olan bireylerin ömür süreleri incelenebildiği gibi evli çiftlerin evli kalma süreleri de (Menken et al, 1981) analiz konusu olabilir. Yöntem, yalnız canlı birimler değil, cansız birimler için de uygulanabilir. Herhangi bir aletin bozulma ya da işlevini göremez duruma gelme süresi, farklı sıcaklık dereceleri altında çalışan motorların bozulma süreleri (Nelson and Hahn, 1972) incelenebilir. Ekonomik alanda yapılan çalışmalara da rastlamak mümkündür. İşsiz kalma sürelerinin ölçülmesi (Lancaster, 1978) gibi. Tıbbi araştırmalar, yaşam tablosu yöntemlerinin temel uygulama alanlarından biri olarak ortaya çıkmaktadır.

Bir hastalığa yakalanan hastaların belli bir süre izlenerek yaşam uzunluklarının ölçülmesi (Mac Donald, 1963) ya da belli bir hastalığı olan hastaların tedaviden sonra iyileşme sürelerinin incelenmesi (Frei, 1961) gibi.

Problem, tek bir gruptaki bireylerin veya birimlerin ömürleri ya da başarısızlık zamanlarının incelenmesi şeklinde olabildiği gibi iki ya da daha fazla gruptaki başarısızlık zamanlarının karşılaştırılması şeklinde de olabilir.

Bazen de yaşama süresini etkileyen açıklayıcı değişkenler analizde dikkate alınabilir.

2.2. Değişkenin Tanımı

Cansız bir nesnenin ya da yaşayan bir organizmanın ömür süresi (lifetime) rassal değişken T ile gösterilir. Ölüm yaşı (age at death), başarısızlık yaşı (age et failure) ya da kısaca yaş (age) olarak da isimlendirilir (Johnson and Johnson, 1980). Her bir birey ya da birime ait başarısızlık zamanları T , tanımı gereği daima sıfırdan büyük bir değere sahip olur.

Analizde temel olan, gözlenen başarısızlık zamanlarının ya da ömür sürelerinin incelenmesi olduğundan, bu değişkenlerin duyarlı olarak tanımlanmaları konusu ayrı bir önem kazanır. İlgilenilen olaya göre farklı şekillerde ortaya çıkabilen bu değişkenin duyarlı olarak ölçülmesi için;

1. Başlangıç zamanı her bir birim ya da birey için şüpheye yer vermeyecek şekilde tanımlanmalıdır.
2. Ölçülen zaman için bir ölçek olmalıdır (gün, ay, yıl ya da taşıt ömrü için kilometre ile ölçülen yaş).
3. Her bir birim ya da birey için ömrün sona ermesi ya da başarısızlığın meydana geldiği an tamamen net olmalıdır (Cox and Oakes, 1984).

2.3. Temel Kavramlar

Her bireyin bir başarısızlık zamanına sahip olduğu homojen bir yığın dikkate alındığında ve başarısızlık zamanları negatif olmayan rassal değişken T ile gösterildiğinde, T nin olasılık dağılımı birçok şekilde tanımlanabilir. Yaşam sürdürme analizinde özellikle kullanılanları, yaşam

sürdürme fonksiyonu, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve hazzard fonksiyonudur.

2.3.1. Yaşam sürdürme fonksiyonu (Survival function)

Yaşam sürdürme fonksiyonu $S(t)$, T değişkeninin t veya t' den daha büyük değer olma olasılıklarını göstermek üzere,

$$S(t) = \Pr(T > t) = \int_t^{\infty} f(u)du, \quad 0 < t < \infty$$

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (2.1)$$

şeklindedir. Burada $F(t)$, T 'nin birikimli dağılım fonksiyonudur. Yaşam sürdürme fonksiyonu $S(t)$, monoton azalan birikimli bir fonksiyondur ve

$$S(0) = \lim_{t \rightarrow 0} S(t) = 1$$

$$S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0 \quad (2.2)$$

dır (Leemis, 1986).

Başarısızlık zamanı T rassal değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(t)$,

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

şeklindedir ve t anında başarısızlığın yoğunluğu olarak yorumlanabilir. Yaşam sürdürme fonksiyonu $S(t)$ ve birikimli dağılım fonksiyonu $F(t)$, belli zaman aralıklarına ilişkin olasılıklar olmalarına karşın $f(t)$ bir zaman noktasıyla ilişkilidir ve ani bir ölçümdür. Bir birey ya da birimin t anında koşulsuz başarısız olma yoğunluğunu verir (London, 1988).

2.3.2. Hazard fonksiyonu

Hazard fonksiyonu $h(t)$, başarısızlık hızı (failure rate), ani ölüm hızı (instantaneous death rate) ya da ölümlülük gücü (force of mortality) olarak da isimlendirilebilir (Nelson, 1972). Hazard fonksiyonunun tersi Mill's oranı (Mill's ratio) olarak bilinir.

Hazard fonksiyonu, zamanın bir fonksiyonu olarak başarısızlık eğiliminin bir ölçüsüdür. Bu yüzden yaşam sürdürme analizinde önemli yer tutar ve genel olarak

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.3)$$

formundadır.

Bir bireyin ya da birimin t anında yaşamını sürdürdüğü biliniyorsa, aynı birimin $[t, t + \Delta t]$ zaman aralığında yaşamının sona ermesi ya da ölme olasılığı, zaman aralığı ile orantılı olmak üzere $h(t) \cdot \Delta t$ dir. Sürekli dağılımlar için $h(t)$ şu özellikleri sağlar:

$$1. \quad h(t) \geq 0 \quad (2.4)$$

$$2. \quad \int_0^{\infty} h(t) dt = \infty \quad (2.5)$$

(Leemis, 1986)

2.3.3. Fonksiyonlar arası ilişkiler

Koşullu olasılık tanımından;

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2.6)$$

yazılabilir. $f(t)$, $S(t)$ ve $h(t)$ fonksiyonları, T değişke-

nine ilişkin dağılım fonksiyonunun farklı biçimlerde ifade edilişi olarak düşünülebilir ve aşağıdaki matematiksel ifadeler kolaylıkla görülür,

$$f(t) = - \frac{dS(t)}{dt} \quad (2.7)$$

$$h(t) = - \frac{S'(t)}{S(t)} = - \frac{d}{dt} \log S(t) \quad (2.8)$$

$S(0) = 1$ olduğundan;

$$\begin{aligned} S(t) &= \exp \left[- \int_0^t h(u) du \right] \\ &= \exp \left[- H(t) \right] \end{aligned} \quad (2.9)$$

yazılabilir. $H(t)$, birikimli hazard fonksiyonu olarak adlandırılır ve aşağıdaki özellikleri sağlar;

1. $H(t)$ artan bir fonksiyondur,
2. $\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = \infty$ dur,
3. $H(t)$ sağdan sürekli bir fonksiyondur (Nelson, 1982).

Son olarak, aşağıdaki ifade yazılabilir:

$$f(t) = h(t) \exp \left(- \int_0^t h(u) du \right) \quad (2.10)$$

Daha önce de değinildiği gibi hazard fonksiyonu, her bir zaman noktasında var olan başarısızlık riskinin bir tanımıdır.

$$h(t) = - \frac{d}{dt} \log S(t)$$

olduğundan yaşam sürdürme fonksiyonunun eğiminin doğal logaritmik ölçekte gösterilmesi hazard fonksiyonunu verir.

Hazard fonksiyonu, özellikle yaşam sürdürme verisinin modellenmesinde kullanılır. Birçok örnekte, zamanla başarısızlık hızının nasıl değişeceği hakkında bilgi elde edilebilir. Bu bilgi $h(t)$ modelinde kullanılabilir ve yaşam sürdürme fonksiyonuna çevrilebilir, ya da $h(t)$ hakkındaki bu bilgi başarısızlık zamanı T için olasılık modellerinin seçiminde kullanılabilir.

Hazard fonksiyonunu incelemenin niçin yararlı olduğunun nedenleri şöyle sıralanabilir:

1. t yaşına kadar yaşamını sürdürdüğü bilinen bir bireyin var olan başarısızlık riskini dikkate aldığı için aydınlatıcı olabilir;
2. Farklı grupların karşılaştırılması çok daha açık ve kesin olarak Hazard fonksiyonu ile kolaylıkla yapılır;
3. Hazard fonksiyonunu temel alan modeller, durdurma ya da birçok tipte başarısızlık varken daha uygundur;
4. Başarısızlık zamanlarının bir üstel dağılıma sahip olduğu varsayılarak, farklı grupların karşılaştırılması, özellikle Hazard fonksiyonu kullanılarak yapıldığında çok daha kolaydır;
5. Hazard, "tek başarısızlık" içeren sistemler için özel bir form oluşturur (Cox and Oakes, 1984).

2.4. Durdurma

Yaşam sürdürme verisinin analizinde temel güçlük, gözlem altına alınan bazı birim ya da bireylerin başarısızlık zamanlarının gözlenememiş olmasıdır. Bir endüstriyel güvenirlilik çalışmasında, deneye tabi tutulan birimlerin bazıları, deney sona erdiği zaman bozulmamış olabilir ya da tıbbi bir çalışmada gözlem altına alınan hastaların bazıları deney sonunda hala yaşamlarını sürdürüyor olabilir.

Ayrıca gözlem altındaki bir birey göç edebilir: ya da başka nedenlerden dolayı gözlemden çıkarılabilir. Eğer başarısızlık zamanı hakkındaki bilgi böyle nedenlerden dolayı tamamlanmamış ise, durdurulmuş durum (censoring) söz konusudur.

İncelenen olayın yapısına ve elde edilen bilginin türüne bağlı olarak birçok durdurma tipinden bahsetmek mümkündür. Durdurma tiplerinin sınıflandırılmasında farklı görüşler mevcut olmakla beraber en uygun sınıflandırma, durdurmayı planlanmış (Planned Censoring) ve planlanmamış (Unplanned Censoring) olarak iki ana grupta incelemektir (Nelson, 1972).

Temel problem, incelenen konuya ilişkin olarak elde edilen verinin bir kısmının çalışmanın yapısına bağlı olmak üzere farklı durdurma tiplerine sahip olabilmesi ve bu özelliklerin dikkate alınarak ilgili örnekleme dağılımının belirlenmesi, uygun olabilirlik fonksiyonunun türetilmesi ve istatistiksel sonuca varılmasıdır.

2.4.1. Planlanmış durdurma

Planlanmış durdurma, I. tip durdurma (Type I Censoring) ve II. tip durdurma (Type II Censoring) olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilir. I. tip durdurma çalışma ile ilgili zamanın durdurulmasını, II. tip durdurma ise çalışmadaki birim ya da bireylere ilişkin başarısızlık sayısının durdurulmasını esas alır.

2.4.1.a. I. Tip durdurma

I. tip durdurma, önceden planlanan zamanda çalışmanın sona erdirildiği bir durdurma kuralıdır ve zamansal durdurma (time censoring) olarak da isimlendirilir. Kendi içinde tek noktalı I. tip durdurma (Singly Type I Censoring)

ve çok noktalı I. tip durdurma (progressively type I censoring) olmak üzere ikiye ayrılabilir (Nelson, 1972).

Tek noktalı I. tip durdurma

Bir deney önceden belirlenmiş bir zamanda bitirildiğinde tüm gözlemler başarısız olmayabilir. Elde edilen bilgi bazı birimler için başarısızlık zamanı, bazıları için de durdurma zamanı olacaktır. Başarısız olan gözlemler için ömür kesin olarak biliniyor iken, durdurulmuş gözlemler için bilinen yalnızca ömürlerinin durdurma zamanından fazla olduğudur. Bütün birimler aynı anda deneye alınır ve önceden belirlenmiş bir zamanda deney bitirilirse, tek bir durdurma zamanı olacaktır. Bu tip durdurmaya "tek noktalı I. tip durdurma" (Singly type I censoring) ya da "tek noktalı zamansal durdurma" (Singly time censoring) denir (Nelson, 1972).

Çok noktalı I. tip durdurma

Özellikle tıp ile ilgili çalışmalarda hastalar çalışmaya farklı zamanlarda girerler. Deneyde n tane hastanın olduğunu varsayalım. L_i ; i inci hastaya ait gözlenebilen maksimum zaman olsun. Eğer çalışma L zamanda bitirilirse ve i 'inci hasta ilgili çalışmaya Z_i zamanında dahil edilirse, $L_i = L - Z_i$ olacaktır. Böylece her hasta başarısız olmamış ise ayrı durdurma zamanına sahip olur ve i 'inci hastanın başarısızlık zamanı T_i ancak $T_i \leq L_i$ ise bilinir. Bu tip durdurmaya "çok noktalı 1. tip durdurma" (Progressively type I censoring) ya da "çok noktalı zamansal durdurma" (Progressively time censoring) denir. Deneyde n tane birim olduğunu, i inci birimin başarısızlık zamanının rassal değişken T_i olduğunu ve durdurma zamanının L_i olduğunu varsayalım. T_1, T_2, \dots, T_n bağımsız aynı dağılıma sahip rassal değişkenlerdir ve ancak $T_i \leq L_i$ ise gözlenebilirler. Böylece elde edilen veri (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, rassal değişken çiftinden oluşur. Burada;

$$t_i = \min (T_i, L_i) \text{ ve}$$

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & T_i \leq L_i \\ 0, & T_i > L_i \end{cases} \quad (2.11)$$

olarak tanımlanabilir.

I. tip durdurma kuralının uygulandığı hallerde, rassal değişken başarısızlık sayısı olmaktadır. Çalışmada deneyin sürdürüldüğü zaman sabit olduğundan bu süre içinde gözlenen başarısızlık sayıları rassal değişkendir, deneyde yer alan toplam birim sayısı n ise sabittir (Gross and Clark, 1975).

2.4.1.b. II. Tip durdurma

II. tip durdurma, önceden planlanan sayıda başarısızlık meydana geldiği anda çalışmanın sona erdirildiği bir durdurma kuralıdır ve sayısal durdurma (failure censoring) olarak da isimlendirilir. Kendi içinde tek noktalı (singly type II censoring) ve çok noktalı II. tip durdurma (progressively type II. censoring) olmak üzere ikiye ayrılabilir (Nelson, 1972).

Tek noktalı II. tip durdurma

Aynı anda n tane birimle deneye başlandığı halde, deneyde yer alan tüm birimlerin başarısızlığı gözlemlenene kadar deneyin devam ettirilmeyerek, bunun yerine deneyde yer alan r 'inci birimin başarısızlığının gerçekleştiği ana kadar deneye devam edilmesi durumunda bir öncekinden farklı bir durdurma kuralı uygulanmış olur. Bu tür durdurmaya "Tek noktalı II. tip durdurma" (Singly type II censoring) ya da "tek noktalı sayısal durdurma" (Singly failure censoring) denilmektedir. Böyle bir çalışmada başarısızlık zamanları, $r \leq n$ olmak üzere ilk gözlemlenen r tane birim

için $T_1 \leq T_2 \leq \dots \leq T_r$ şeklinde ifade edilebilir (Lawless, 1982).

Çok noktalı II. tip durdurma

II. tip durdurmanın daha genel bir şekli çok noktalı II. tip durdurmadır. Aynı anda n tane birimle deneye başlandıği halde, önceden belirlenmiş r_1 inci birimin başarısızlığı gerçekleştiği anda deneyde mevcut olan $n-r_1$ tane birimden yine önceden belirlenmiş n_1 tanesinin rassal olarak seçilip deneyden çıkarılması ve yine önceden belirlenen r_2 inci birimin başarısızlığı gerçekleştiği anda deneye son verilmesi ya da bir önceki adımda olduğu gibi deneyin sürdürülmesi haline "çok noktalı II. tip durdurma" (Progressively type II censoring) ya da "çok noktalı sayısal durdurma" (Progressively failure censoring) adı verilir. Deneyin iki adımda tamamlanması durumunda, r_2 inci birimin başarısızlığı gözlemlendiği anda deney bitirildiği zaman, $n-r_1-n_1-r_2$ sayıda durdurulmuş gözleme sahip olunur. Deneyin ilk adımındaki ilk r_1 tane başarısızlık zamanı $T_1 \leq T_2 \leq \dots \leq T_{r_1}$ şeklinde ve ikinci adımındaki r_2 tane başarısızlık zamanı ise $T_1^* \leq T_2^* \leq \dots \leq T_{r_2}^*$ şeklinde ifade edilebilir.

II. tip durdurma kuralının uygulandığı hallerde, rassal değişken r inci birimin başarısızlık zamanı olmaktadır. Başarısızlık sayısı sabit olduğundan, rassal değişken aynı zamanda durdurma zamanı olmaktadır (Nelson, 1972).

2.4.2. Planlanmamış durdurma

Durdurma zamanları şansa bağlı nedenlerle belirlenirse planlanmamış durdurma ya da "rassal durdurma" (random censoring) söz konusudur. Örneğin tıbbi bir çalışmada hastalar teşhis zamanlarına göre sık ya da daha seyrek denemeye katılırlar. Yine bir deneyde birimler beklenmedik se-

beplerden tahrip olursa, planlanmamış bu zamanlar rassal durdurma zamanları olarak kabul edilebilir. Basit bir rassal durdurma sürecinde her bir bireyin T başarısızlık zamanı ve L durdurma zamanına sahip olduğu varsayılır. T ve L bağımsız, sürekli rassal değişkenlerdir. Burada temel varsayım başarısızlık ve durdurma zamanlarının bağımsız olmasıdır.

Durdurmayı, elde edilen bilgi türüne bağlı olarak daha farklı tiplerde sınıflamak da mümkündür.

Eğer bir gözlemin kesin başarısızlık zamanı bilinmiyor fakat sadece belli bir zamandan büyük ya da eşit olduğu biliniyor ise, bu tip durdurmaya "sağdan durdurma" (right censoring), benzer şekilde bir gözlemin başarısızlık zamanının sadece belli bir zamandan küçük ya da eşit olduğu biliniyor ise bu tip durdurmaya "soldan durdurma" (left censoring) adı verilir. Sağdan durdurma durumu ile daha çok karşılaşılır (Lawless, 1982).

Durdurmanın var oluşu istatistiksel sonuca varmakta ilave problemler yaratır. Yaşam sürdürme analizinde bu problemin çözümü durdurma tipine ve sayısına bağlı olarak farklı şekillerde yapılabilir.

2.5. Tahmin Yöntemi

Yaşam sürdürme analizinde kullanılan dağılımların parametre tahminlerinde diğer yöntemlerin yanısıra en çok kullanılan ve tartışılan yöntem en çok olabilirlik (EÇÖ) yöntemidir. Bunun nedeni şöyle açıklanabilir;

1. Hesaplamaya ilişkin problemler daima basit olmamakla birlikte kavramsal olarak basit bir süreçtir.
2. En çok olabilirlik tahmin edicileri asimtotik özelliklere sahiptir.

3. En çok olabilirlik tahmini yaşam sürdürme dağılımına ilişkin parametre tahmininin daha genel bir yöntemini verir (Gross and Clark, 1975).

En çok olabilirlik yöntemi tüm durdurma tiplerine uygulanabilir, asimtotik olarak etkindir ve genellikle küçük örnekler için bile diğer yöntemlerden daha iyi sonuçlar verir.

2.5.1. Olabilirlik fonksiyonu

Dağılımın sürekli olduğu durumu dikkate alırsak, t anında bozulduğu yada başarısız olduğu gözlenen bir birim, t 'de başarısız olma yoğunluğu olan $f(t; \underline{\theta})$ terimi ile olabilirlik fonksiyonuna katkıda bulunur. Yaşam sürdürme zamanı " C " anında durdurulmuş bir birimin katkısı ise C 'den sonra yaşamını sürdürme olasılığı olan $S(C; \underline{\theta})$ 'dir. n tane bağımsız birimden oluşan tüm olabilirlik fonksiyonu ise,

$$L(\underline{\theta}) = \prod_{i \in D} f(t_i; \underline{\theta}) \prod_{i \in C} S(C_i; \underline{\theta}), \quad i=1, \dots, n \quad (2.12)$$

şeklinde dir. Burada D başarısız olduğu gözlemlenen birimlerin bir cümlesi, C durdurma zamanları elde edilebilen birimlerin bir cümlesi ve $\underline{\theta}$ tahmin edilecek bilinmeyen parametrenin bir vektörüdür. $\hat{\underline{\theta}}$, $\underline{\theta}$ 'nin en çok olabilirlik tahmin edicisidir. $\hat{\underline{\theta}}$ 'nin dağılımı ve geniş örneklem varyansı, durdurma tipine ve miktarına bağlıdır (Cox and Oakes, 1984).

2.5.2. Geniş örneklem olabilirlik kuramı

Yaşam sürdürme analizinde en çok olabilirlik tahmin edicisi ve olabilirlik fonksiyonuna ilişkin asimtotik sonuçların irdelenmesi ayrı bir öneme sahiptir. X_1, X_2, \dots, X_n gözlemlerinin, $f(X; \underline{\theta})$ olasılık yoğunluk fonksiyonuna sa-

hip bir dağılımdan alınan rassal örneklem olduğunu ve Ω kümesinde değerler alan bilinmeyen parametre vektörünün $\underline{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_k)'$ ile gösterildiğini varsayalım. $\underline{\theta}$ için olabilirlik fonksiyonu,

$$L(\underline{\theta}) = \prod_{i=1}^n f(X_i; \underline{\theta}) \quad (2.13)$$

şeklinde ifade edilebilir. $\hat{\underline{\theta}}$, $\underline{\theta}$ 'nin en çok olabilirlik tahmin edicisi olarak isimlendirilir ve Ω 'da olabilirlik fonksiyonu $L(\underline{\theta})$ 'yı en büyükleyen bir noktadır. Bir çok modelde $\hat{\underline{\theta}}$ vardır ve tektir. Asimtotik olabilirlik kavramında score vektörü önemli bir yer tutar ve

$$U_i(\underline{\theta}) = \frac{\partial}{\partial \theta_i} \log L(\underline{\theta}) \quad i=1, \dots, k$$

$$U(\underline{\theta}) = [U_1(\underline{\theta}), \dots, U_k(\underline{\theta})]'_{k \times 1} \quad (2.14)$$

olarak ifade edilebilir. Score vektörü aynı dağılımlı bağımsız rassal değişkenlerin toplamıdır ve asimtotik olarak normal dağılıma sahiptir. Beklenen değeri $\underline{0}$ 'dır. Fisher bilgimatri (Fisher information matrix) olarak da isimlendirilen kovaryans matrisi ise;

$$I(\underline{\theta}) = E[U(\underline{\theta})U'(\underline{\theta})]$$

$$= - \left[E \left(\frac{\partial^2 \log L(\underline{\theta})}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \right) \right]_{k \times k} \quad i, j= 1, \dots, k \quad (2.15)$$

şeklinde ifade edilebilir (Lawless, 1982)

Olabilirlik fonksiyonu esas alınarak parametreler için çeşitli hipotez testleri kurulması ve güven aralıkları oluşturulmasında farklı asimtotik süreçler kullanılabilir.

2.5.2.a. Score istatistiği

Daha önce değinildiği gibi $U(\underline{\theta})$, asimtotik olarak normal dağılıma sahiptir, ortalaması $\underline{0}$ ve kovaryans matrisi $I(\underline{\theta})$ dir. $H_0: \underline{\theta} = \underline{\theta}_0$ hipotezi incelenirse; $U(\underline{\theta}_0)$ score istatistiği $\underline{0}$ ortalama ve $I(\underline{\theta}_0)$ varyansı ile asimtotik olarak normal dağılıma sahip olur. $I(\underline{\theta}_0)$ tekil (singular) değilse;

$$W_U(\underline{\theta}_0) = U(\underline{\theta}_0)' I(\underline{\theta}_0)^{-1} U(\underline{\theta}_0) \quad (2.16)$$

formunda tanımlanan score istatistiği k serbestlik derecesi ile asimtotik bir χ^2 dağılımına sahip olur (Cox and Dakes, 1984). $\underline{\theta}$ 'nin alt setleri için hipotez testleri ve tahminler de elde edilebilir. $\underline{\theta}$ parametre vektörünün $\underline{\theta} = (\underline{\theta}_1, \underline{\theta}_2)'$ şeklinde parçalandığını varsayalım. $\underline{\theta}_1$ ($p \times 1$) ve $\underline{\theta}_2$, ($k-p$) $\times 1$ boyutunda vektörler ise $U(\underline{\theta})$, $I(\underline{\theta})$ ve $I^{-1}(\underline{\theta})$ sırasıyla,

$$U(\underline{\theta}) = \begin{bmatrix} U(\underline{\theta}_1) \\ U(\underline{\theta}_2) \end{bmatrix}, \quad I(\underline{\theta}) = \begin{bmatrix} I_{11}(\underline{\theta}) & I_{12}(\underline{\theta}) \\ I_{21}(\underline{\theta}) & I_{22}(\underline{\theta}) \end{bmatrix}, \quad I^{-1}(\underline{\theta}) = \begin{bmatrix} I^{11}(\underline{\theta}) & I^{12}(\underline{\theta}) \\ I^{21}(\underline{\theta}) & I^{22}(\underline{\theta}) \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

şeklinde ifade edilebilir. Burada

$$I^{11}(\underline{\theta}) = I_{11}(\underline{\theta}) - I_{12}(\underline{\theta}) I_{22}^{-1}(\underline{\theta}) I_{21}(\underline{\theta}) \quad \text{dır.} \quad (2.18)$$

$\underline{\theta}_1 = \underline{\theta}_{10}$ verilmiş ise, $\underline{\theta}_2$ 'nin en çok olabilirlik tahmin edicisi $\hat{\underline{\theta}}_2(\underline{\theta}_{10})$, $L(\underline{\theta}_{10}, \underline{\theta}_2)$ fonksiyonu en büyüklenerek elde edilir. $[\underline{\theta}_{10}, \hat{\underline{\theta}}_2(\underline{\theta}_{10})]'$ = $\hat{\underline{\theta}}$ ifadesi kullanılarak $H_0 = \underline{\theta}_1 = \underline{\theta}_{10}$ hipotezi test edildiğinde,

$$U_1(\hat{\underline{\theta}}), [I^{11}(\hat{\underline{\theta}})]^{-1} U_1(\hat{\underline{\theta}}) \quad (2.19)$$

ifadesi p serbestlik derecesi ile asimtotik χ^2 dağılımına sahiptir. Bu test, partial score test olarak da isimlendirilmektedir (Lawless, 1982).

Score fonksiyonunun limit durumunda normal dağılıma sahip olması, asimtotik olabilirlik kuramının temel sonucu olmaktadır ve diğer asimtotik sonuçların oluşturulmasında ana kural olarak ortaya çıkmaktadır (Kalbfleisch and Prentice, 1980).

2.5.2.b. Wald istatistiği

$\underline{\theta}$ parametre vektörünü test etmek için doğrudan $\hat{\underline{\theta}}$ en çok olabilirlik tahmin edicisi kullanılabilir. Gerekli koşullar altında EÇÖ tahmin edicisi $\hat{\underline{\theta}}$, $\underline{\theta}$ için tutarlı bir tahmin edicidir, $\underline{\theta}$ ortalama vektörü ve $I^{-1}(\underline{\theta})$ kovaryans matrisi ile normal dağılıma sahiptir. Bu sonuçtan yararlanarak $\underline{\theta}$ için hipotez testleri kurulabilir ve güven aralıkları bulunabilir. $H_0 : \underline{\theta} = \underline{\theta}_0$ hipotezi incelenirse;

$$W_e(\underline{\theta}_0) = (\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}_0)' I(\underline{\theta}_0)(\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}_0) \quad (2.20)$$

ifadesi Wald istatistiği olarak da isimlendirilir ve k serbestlik derecesi ile asimtotik bir χ^2 dağılımına sahiptir. Fisher bilgi matrisi $I(\underline{\theta})$ yerine tutarlı bir tahmin edicisi olan gözlenen bilgi matrisi I_0 kullanılabilir. Yukarıdaki istatistiğe alternatif olarak

$$(\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}_0)' I(\hat{\underline{\theta}})(\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}_0) \quad (2.21)$$

ve

$$(\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}_0)' I_0(\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}_0) \quad (2.22)$$

ifadeleri yazılabilir. Burada gözlenen bilgi matrisi,

$$I_0 = \left(\frac{-\partial^2 \log L(\underline{\theta})}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \Big|_{\underline{\theta} = \hat{\underline{\theta}}} \right) \quad (2.23)$$

formundadır (Efron and Hinkley, 1978).

2.5.2.c. Olabilirlik oran istatistiği

Diğer bir süreç olabilirlik oranının (likelihood ratio) kullanıldığı süreçtir. Kurulan hipotezin $H_0: \theta = \theta_0$ olduğu düşünülerek olabilirlik oran istatistiği,

$$\Lambda = -2 \log \left[\frac{L(\theta_0)}{L(\hat{\theta})} \right] \quad (2.24)$$

şeklinde ifade edilebilir. Bu istatistik k serbestlik derecesiyle bir asimtotik χ^2 dağılımına sahiptir. Daha önce incelenen diğer süreçlerde olduğu gibi θ parametre vektörüne ait alt vektörlere ilişkin testler yapmak mümkündür (Lawless, 1982).

Şimdiye kadar açıklanan süreçler, istatistiklere ait dağılımların asimtotik yaklaşımlarına bağlı olmaktadır ve sonlu örneklem için bu dağılımların yeterliliği konusuna dikkat edilmelidir. Analizde kullanılan farklı modellere göre değişik durumlar ortaya çıkabilmektedir. Genelleme yapmak zor olmakla birlikte olabilirlik oran istatistiğinin dağılımının, limitsel dağılıma daha hızlı yaklaştığını söylemek mümkün olmaktadır. En çok olabilirlik tahmin edicisinin doğrudan kullanılması sonucu elde edilen Wald istatistiği, hesaplanması bakımından bazı kolaylıklara sahip olmakla birlikte modelin yeniden parametresinden etkilenmektedir. Olabilirlik oran ve score istatistiği ise yeniden parametreleme işleminden etkilenmemekle birlikte güven aralıklarının bulunuşunda güçlüklerle karşılaşmaktadır (Efron and Hinkley, 1978).

2.6. Parametrik Analiz Yöntemi

Yaşam sürdürme analizinde, ilgilenilen problemin çözümüne ilişkin farklı yaklaşımlar vardır. Yaklaşımların ilki geçitli parametrik yaşam dağılımlarını kullanarak tahmin-

lerde bulunmak ve hipotez testlerini hazırlamaktır. İkinci yaklaşım, herhangi bir dağılım varsayımına dayanmayan parametrik olmayan süreçleri kullanarak tahminlerde bulunmaktır. Son yaklaşım ise, başarısızlık zamanlarının cevap değişkeni olarak kabul edildiği ve bu değişkeni açıkladığı düşünülen diğer değişkenlerin de analizde yer aldığı regresyon modellerinin kullanıldığı yaklaşımdır.

Bu konuda yapılan çalışmalar 2. Dünya Savaşı ile başlar. 1935'lere kadar bu alanda görece olarak çok küçük çalışmalar yapıldığı bilinir. Daha önce yapılan çalışmaların çoğu demografide kullanılan parametrik olmayan yöntemleri içerir. Üstel dağılım ilk yaşam sürdürme modeli olarak çok yaygın bir şekilde kullanıldı ve durdurulmuş örnekten tahmin elde etme problemi ayrıntılı olarak incelendi. II. tip durdurma literatürde çok tartışıldı. Epstein ve Sobel (1953) bu konuya ilişkin istatistiksel yöntemleri incelediler ve temel bazı sonuçlar verdiler. I. tip durdurma ve buna ilişkin üstel dağılım için asimtotik yöntemler Bartholomew (1957) tarafından incelendi. Bartholomew (1963), I. tip durdurma için en çok olabilirlik tahmin edicilerinin kesin dağılımını verdi (Lawless, 1983).

1940'lı yılların ikinci yarısında, yaşam sürdürme modeli ile ilgili çalışmalarda diğer dağılımlar, özellikle Weibull dağılımı sıkça görülmeye başladı. Weibull (1951), Kao (1959), Lieblein ve Zelen (1956) bu dağılımın kullanılmasında ve istatistiksel yöntemlerin sağlanmasında etkili oldular (Lawless, 1983).

Üstel dağılım istatistiksel olarak kolaylıkla uygulanabilmesine rağmen, sabit hazard hızına sahip olması, birçok durum için uygun model olarak seçilmesini engellemektedir. Üstel modeli esas alan süreçlerde, modelden çok küçük ayrılıklar büyük oranda robust olmayısa doğru eğilim göstermektedir. Ayrıca üstel modelin kullanıldığı, ista-

tiksel anlamda en etkin süreçler en az robustluğa sahip olmaktadır (Zelen and Dannemiller, 1961).

1960 ve 1970'li yıllarda Weibull dağılımı, çok yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu model daha esnek dağılım sınıfını verir ve özel bir durum olarak üstel dağılımı içine alır. Kao (1958), Lieblein ve Zelen (1956) Weibull dağılımının ölçek (scale) ve şekil (shape) parametrelerinin nokta tahminlerini incelemişlerdir. Daha sonra parametrelere ilişkin aralık tahmin ve hipotez testleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu alanda asıl ilerleme Johns ve Lieberman (1966), Mann (1968), Mann ve Fertig (1973), Thoman, Bain, Antle (1969), Billman, Antle, Bain (1972) tarafından yapılmıştır. Weibull dağılımının parametrelerinin olabirlik tahminlerini Pike (1966), Peto ve Lee (1973) ayrıntılı olarak tartışmışlardır (Lawless, 1978).

Yaşam sürdürme analizinde kullanılan diğer dağılımlarla ilgili çalışmalara da rastlanmaktadır. En çok bilinenleri; gamma (Engelhardt and Bain, 1978), genelleştirilmiş gamma (Farewell and Prentice, 1977; Lawless, 1982), log-normal (Nelson and Schmee, 1979), Rayleigh (Gehan and Siddiqui, 1973; Gross and Clark, 1975), Inverse Gaussian (Chhikara and Folks, 1977) dağılımlarıdır.

2.6.1. Model seçimi

Yaşam sürdürme analizinde, elde edilen veriye hangi dağılım ailesinin uygulanacağı konusu ayrı bir önem taşır. Bazı durumlarda belli bir dağılımı seçmek için bir neden olabilir. Örneğin geçmiş deneyimler modelin, daha önce incelenen benzer yığınları oldukça iyi bir şekilde tanımladığını gösterebilir ya da modelin geçerliliğini sağlayan başarısızlık sürecine ait bir bilgi elde edilebilir. Bazen model, var olan veriye iyi uyum sağlasa bile hazard

fonksiyonunun formundan dolayı uygun olmayabilir. Log-normal dağılım böyle bir dağılımdır ve azalan hazard fonksiyonunun sahip olduğu forma göre uygun bir dağılım olmaktan uzaklaşabilir (Lawless, 1982). Benzer olasılık yoğunluk fonksiyonlarına sahip iki dağılım çok farklı hazard fonksiyonlarına sahip olabilir. Bu durum da hazard fonksiyonunun yapısına ilişkin özel bir bilgi ya da varsayım, dağılımlardan biri lehine olmak üzere karar verilmesini sağlayabilir.

Özel olarak seçilen bir modelin olmadığı durumda Lawless (1982) model seçimini şu esaslara dayandırır:

1. Matematiksel olarak çözüme elverişli bir model olmasıdır,
2. Modele ilişkin istatistiksel metotlar elde edilebilirliktir,
3. Kullanılan modele ait hesaplamaların karmaşıklık derecesi fazla olmamalıdır.

Yine model seçimiyle ilgili olan noktalar kısaca özetlenirse ilk olarak; modelin elde edilen veriye uyup uymadığı test edilebilir. İkincisi; parametrik modellerin çok kullanılmasına rağmen model hakkındaki güçlü varsayımlardan kaçınılmak istenen bir çok durum vardır. Parametrik olmayan ya da dağılımdan bağımsız süreçler bu durumlarda önem kazanır.

2.6.2. Üstel dağılım

Olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(t;\lambda) = \lambda e^{-\lambda t}$ olan bir dağılımdan t_1, t_2, \dots, t_n rassal örneğinin çekildiğini ve durdurma olmadığını varsayalım. Hazard fonksiyonu sabittir ve λ 'ya eşittir. Olabilirlik fonksiyonu;

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^n f(t_i; \lambda) = \lambda^n \exp(-\lambda v) \quad (2.25)$$

şeklinde ifade edilebilir.

Burada $v = \sum_{i=1}^n t_i$ 'dir ve başarısızlık zamanlarının toplamıdır. λ 'nın en çok olabirlik tahmini $\hat{\lambda} = \frac{n}{v}$ olarak elde edilir. v , λ için yeterli bir istatistiktir. λ , v istatistiğinin değerine ve onun dağılımına bağlıdır. v 'nin dağılımı moment çıkarıcı fonksiyon yardımıyla bulunabilir. λ parametrelili üstel dağılıma sahip n tane bağımsız rassal değişkenin toplamı olan v , n indeks parametresi ve λ ölçek parametresi ile gamma dağılımına sahiptir. Benzer şekilde

$$\frac{2n\lambda}{\hat{\lambda}} = 2\lambda v \quad (2.26)$$

ifadesi, $2n$ serbestlik dereceli bir χ^2 dağılımına sahiptir. Bu sonuçlar λ için anlamlılık testlerinde ve güven aralıkları bulmakta kullanılabilir. Üstel dağılım, yaşam modeli olarak kullanılan ilk dağılımdır ve istatistiksel anlamda ayrıntılı olarak Epstein ve Sobel (1953) tarafından incelenmiştir.

2.6.2.a. II. tip durdurma

II. tip durdurma kuralının uygulanarak aynı anda n tane birimle deneye başlandığını ve önceden belirlenen r inci birimin başarısızlığı meydana geldiği anda çalışmanın sona erdiğini varsayalım. n çaplı örnekten ilk r sayıda gözlem, $t_1 < t_2 < \dots < t_r$ olarak elde edilir. t_1, t_2, \dots, t_r nin ortak olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f(t_1, \dots, t_r) = \frac{n!}{(n-r)!} f(t_1) \dots f(t_r) [S(t_r)]^{n-r} \quad (2.27)$$

ve olabirlik fonksiyonu,

$$L(\lambda) = \frac{n!}{(n-r)!} \prod_{i=1}^r f(t_i) [S(t_r)]^{n-r} \quad (2.28)$$

formundadır.

Üstel dağılıma ait olasılık yoğunluk fonksiyonu ve yaşam sürdürme fonksiyonu;

$$f(t) = \lambda \exp(-\lambda t) \quad \text{ve} \quad S(t) = \exp(-\lambda t) \quad (2.29)$$

şeklinde ifade edilebildiğinden olabirlik fonksiyonu;

$$L(\lambda) = \frac{n!}{(n-r)!} \lambda^r \exp(-\lambda v) \quad (2.30)$$

formundadır.

Burada $v = \sum_{i=1}^r t_i + (n-r)t_r$ dir. λ 'nın en çok olabirlik tahmin edicisi $\hat{\lambda} = \frac{r}{v}$, λ için yeterlidir. v , n tane bireyin hepsi için, gözlenen yaşam zamanları toplamı olduğundan "toplam gözlenen yaşam zamanı" ya da "testteki toplam zaman" (total time on test) olarak isimlendirilir (Lawless, 1982).

v 'nin dağılımını bulmak için, yeni bir değişken tanımlarsa;

$$\begin{aligned} w_1 &= nt_1 \\ w_i &= (n-i+1)(t_i - t_{i-1}) \quad i=2, \dots, r \end{aligned} \quad (2.31)$$

olmak üzere,

$$v = \sum_{i=1}^r t_i + (n-r)t_r = \sum_{i=1}^r w_i \quad (2.32)$$

olarak ifade edilebilir.

Jacobian;

$$\frac{\partial(w_1, \dots, w_r)}{\partial(t_1, \dots, t_r)} = \frac{n!}{(n-r)!} \quad (2.33)$$

olarak elde edilir. $\omega_1, \dots, \omega_r$ 'nin ortak dağılımı;

$$f(\omega_1, \dots, \omega_r) = \prod_{i=1}^r (\lambda e^{-\lambda \omega_i}) \quad , \quad \omega_1, \dots, \omega_r > 0 \quad (2.34)$$

formundadır (Lawless, 1982).

Teorem: t_1, t_2, \dots, t_r üstel dağılımından alınan, n hacimli rassal örneğin ilk r sıralı gözlemi olsun.

$$\begin{aligned} \omega_1 &= nt_1 \\ \omega_i &= (n-i+1)(t_i - t_{i-1}) \quad i=2, \dots, r \end{aligned} \quad (2.35)$$

olmak üzere $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_r$ 'ler bağımsız, aynı dağılıma sahiptirler ve her birinin olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$ dir.

Teoremin sonucu olarak; $v = \sum_{i=1}^r \omega_i$, r tane bağımsız üstel dağılımın toplamıdır ve $2\lambda v$, $2r$ serbestlik dereceli χ^2 dağılımına sahiptir (Lawless, 1982).

II. tip durdurma kuralının uygulandığı üstel dağılıma ilişkin istatistiksel yaklaşımlar ilk olarak Halperin (1952) ve Epstein ve Sobel (1953) tarafından incelenir.

2.6.2.b. I. tip durdurma

I. tip durdurma olduğu durumda; n tane bireyin ömrü T_1, \dots, T_n ile ve herbirine ait durdurma zamanı $L_i > 0$ ile gösterilsin. Ancak $T_i \leq L_i$ ise, T_i 'yi gözleyebiliriz, bu yüzden (t_i, δ_i) , $i=1, \dots, n$ gözlem çifti elde ederiz. δ_i gösterge değişkendir.

$$t_i = \min(T_i, L_i) \quad \text{ve} \quad \delta_i = \begin{cases} 1, & t_i = T_i \\ 0, & t_i = L_i \end{cases} \quad (2.36)$$

olarak tanımlanır.

Üstel dağılım için olabilirlik fonksiyonu;

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^n [\lambda \exp(-\lambda T_i)]^{\delta_i} [\exp(-\lambda L_i)]^{1-\delta_i}$$

$$L(\lambda) = \lambda^r \exp(-\lambda v) \quad (2.37)$$

formundadır. Burada r , $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$ olmak üzere gözlenen başarısızlık sayısı ve,

$$v = \sum_{i=1}^n t_i \delta_i + \sum_{i=1}^n t_i (1-\delta_i) = \sum_{i=1}^n t_i \quad (2.38)$$

ifadesi n sayıda birim için gözlenen toplam yaşam zamanıdır.

Bu durumda hem toplam gözlenen yaşam zamanı v , hem de başarısızlık sayısı r rassaldır. (v, r) , λ için yeterli bir istatistiktir ve λ 'nin en çok olabilirlik tahmin edicisi $r > 0$ için $\hat{\lambda} = \frac{r}{v}$ dir (Bartholomew, 1957).

Olabilirlik fonksiyonunun formu, II. tip durdurma durumunda elde edilen fonksiyonun formuyla aynı olmakla birlikte her iki durdurma tipinde kullanılan örnekleme özellikleri farklıdır. En çok olabilirlik tahmin edicisi, gözlenen başarısızlık sayısının gözlenen yaşam zamanları ve durdurma zamanları toplamına bölünmesiyle elde edilir. Ancak I. tip durdurma kuralının uygulandığı durumda gözlenen başarısızlık sayısı r rassal değişkendir (Lawless, 1982). v 'nin marjinal dağılımı elde edilemez, r ve v 'nin ortak dağılımını elde etmek ise oldukça karmaşıktır. Bu yüzden parametreler hakkında çıkarsamada bulunmak için geniş örneklem en çok olabilirlik kuramına dayalı yöntemler incelenmelidir (Kalbfleisch and Prentice, 1980).

Daha önce de değinildiği gibi en çok olabilirlik tahmin edicileri istenen özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerle-

rin sağlanması veriye uygun model seçimine bağlıdır. Hazard hızı, tanımlamanın en iyi yolu olmakla birlikte, üstel dağılım için sabittir ve hazard hızının grafiği bu anlamda fazla bilgi verici değildir. Bu güçlüğü yenmenin bir yolu birikimli hazard hızını kullanmaktır. Nelson (1972), durdurulmuş veri için birikimli hazard hızlarının noktalanmasını (plotting) incelemiştir. Hazard noktalanmasının amacı, birikimli hazard fonksiyonu ile tanımlanan bir olasılık dağılımının, elde edilen veriye ne kadar iyi uyum sağladığının grafiksel olarak belirlenmesi şeklinde ifade edilebilir.

Üstel dağılım için hazard fonksiyonu $h(t) = \lambda$, zamana göre sabittir. Birikimli hazard fonksiyonu $H(t) = \lambda t$, zamanın doğrusal bir fonksiyonudur ve orijinden geçer. Grafiksel gösterimde dikey ekseninde birikimli hazard, yatay ekseninde zaman değerleri yer alır. Eğer noktalar orijinden geçen bir doğru etrafında yer alıyorsa üstel dağılımın incelenen veriyi temsil edebileceği sonucuna varılır.

Diğer bir grafiksel yöntem Gross ve Clark (1975) tarafından önerilir. t_i değeri için deneysel yaşam sürdürme olasılığı, $(n-i+1)/(n+1)$ şeklinde ifade edilebilir. Eğer üstelik hipotezi doğru ise, t_i ve $-\log\left[\frac{(n-i+1)}{(n+1)}\right]$ değerlerinin noktalanması yaklaşık olarak bir doğru olmalıdır.

Üstel dağılım, özelliklerinden dolayı çok kullanılmasına rağmen, hazard hızının noktalanması, verinin üstel dağılıma sahip olmadığını gösteriyorsa Weibull, gamma, Rayleigh gibi biraz daha karmaşık dağılımlar dikkate alınmalıdır (Gross and Clark, 1975).

Weibull dağılımı önemli bir yaşam dağılımıdır ve istatistiksel özelliklerinden dolayı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çoğu zaman Weibull dağılımı yerine uç değer dağılımıyla (extreme value distribution) çalışmak daha uygun-

dur. Bu dağılım cinsinden çıkarılan herhangi bir sonuç kolaylıkla diğer dağılıma dönüştürülebilir. Ancak, parametrelerin tahminlerini elde etmek matematiksel açıdan daha güçtür (Lawless, 1978).

Dağılıma ait parametrelerin sahip olduğu değerlere göre, hazard fonksiyonunun çok farklı şekillerde ortaya çıkması Weibull dağılımının daha geniş bir uygulama alanına sahip olmasına yol açmaktadır.

2.6.3. Weibull dağılımı

Weibull dağılımı, çok çeşitli şekillerde elde edilmiş olan birimlerin ömürleriyle ilgili uygulamalarda sıkça kullanılır. Endüstriyel uygulamalarda (Kao, 1959; Lieblein and Zelen, 1956; Nelson, 1972) olduğu gibi tıbbi çalışmalarda da (Whittemore and Altschuler, 1976; Pike, 1966; Peto et al, 1972) çok kullanılan bir dağılımdır. Olasılık yoğunluk fonksiyonu, hazard fonksiyonu ve yaşam sürdürme fonksiyonu sırasıyla;

$t > 0, \lambda > 0, \delta > 0$ olmak üzere,

$$f(t) = \lambda \delta (\lambda t)^{\delta-1} \exp[-(\lambda t)^\delta]$$

$$h(t) = \lambda \delta (\lambda t)^{\delta-1}$$

$$S(t) = \exp[-(\lambda t)^\delta] \quad (2.39)$$

şeklinde ifade edilebilir (Nomboodiri and Suchindran, 1987).

Hazard fonksiyonu, $\delta < 1$ iken monoton azalan, $\delta > 1$ iken monoton artan bir fonksiyondur. $\delta = 1$ iken sabittir ve üstel dağılımın hazard fonksiyonu halini alır. Model oldukça esnektir ve bir çok farklı tipteki yaşam sürdürme verisi için iyi bir tanımlama sağlar. Weibull dağılımı uç değer (extreme value) dağılımıyla doğrudan ilgilidir. Uç değer dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu ve yaşam

sürdürme fonksiyonu, $-\infty < X < \infty$, $b > 0$, $-\infty < u < \infty$ olmak üzere,

$$f(x) = \frac{1}{b} \exp\left(\frac{x-u}{b}\right) \exp\left[-\exp\left(\frac{x-u}{b}\right)\right],$$

$$S(x) = \exp\left[-\exp\left(\frac{x-u}{b}\right)\right] \quad (2.40)$$

olarak ifade edilebilir.

Eğer T Weibull dağılımına sahipse; $X = \log T$, $b = \delta^{-1}$ ve $u = -\log \lambda$ ile bir uç değer dağılımına sahiptir (Lawless, 1978).

2.6.3.a. II. tip durdurma

Weibull dağılımından alınan n tane örnekten en küçük r tanesinin $t_1 < t_2 < \dots < t_r$ olduğunu ya da $x_i = \log t_i$ ile uç değer dağılımından alınan en küçük r örneğin $x_1 < x_2 < \dots < x_r$ olduğunu varsayalım. x_1, x_2, \dots, x_r 'nin ortak olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(x_1, x_2, \dots, x_r) = \frac{n!}{(n-r)!} \prod_{i=1}^r \frac{1}{b} \exp\left(\frac{x_i-u}{b}\right) \exp\left(-\exp\left(\frac{x_i-u}{b}\right)\right) \left[\exp\left(-\exp\left(\frac{x_i-u}{b}\right)\right)\right]^{n-r} \quad (2.41)$$

ve olabilirlik fonksiyonu,

$$L(u, b) = \frac{1}{b^r} \exp\left(\sum_{i=1}^r \frac{x_i-u}{b} - \sum_{i=1}^{r*} \exp\left(\frac{x_i-u}{b}\right)\right) \quad (2.42)$$

şeklinde ifade edilebilir. Bu ifadenin yazılışında herhangi ardışık w_1, w_2, \dots, w_r için;

$$\sum_{i=1}^{r*} w_i = \sum_{i=1}^r w_i + (n-r)w_r \quad (2.43)$$

formunun yazılabilmesinden yararlanılabilir (Lawless, 1982).

Olabilirlik fonksiyonu en büyük yapılarak, u ve b parametrelerinin en çok olabilirlik tahmin edicileri \hat{u} ve \hat{b} elde edilebilir. Ancak tahmin edicilerin elde edilmesi Newton - Raphson gibi iteratif yöntemlerin kullanılmasını gerektirir. Weibull dağılımına ait λ ve δ parametrelerinin EÇÖ tahmin edicileri ise; $\hat{\delta} = \hat{b}^{-1}$ ve $\hat{\lambda} = \exp \hat{u}$ ifadeleri kullanılarak elde edilebilir (Engelhardt and Bain, 1974).

Uç değer dağılımı kullanılmadan, doğrudan Weibull dağılımına ait olabilirlik fonksiyonundan yararlanılarak λ ve δ parametrelerinin en çok olabilirlik tahmin edicileri bulunabilir. Bu durumda yine iteratif yöntemler kullanılması gerekir (Cohen, 1965).

2.6.3.b. I. tip durdurma

Weibull dağılımından alınan n hacimli örnekte, her bir birey için T_i başarısızlık zamanı ve L_i durdurma zamanının gözleendiğini ya da u , b parametreleri ile uç değer dağılımına sahip $X_i = \log T_i$ 'lerin gözleendiğini ve $\eta_i = \log L_i$ olduğunu varsayalım. δ_i , 0 ya da 1 değerini alan bir gösterge değişkendir. Olabilirlik fonksiyonu;

$$L(u,b) = \prod_{i=1}^n \left[\frac{1}{b} \exp\left(-\frac{x_i-u}{b}\right) - \exp\left(-\frac{x_i-u}{b}\right) \right]^{\delta_i} \left[\exp\left(-\exp\left(-\frac{\eta_i-u}{b}\right)\right) \right]^{1-\delta_i} \quad (2.44)$$

şeklinde ifade edilebilir ve II. tip durdurma olduğu durumda elde edilen olabilirlik fonksiyonuyla aynıdır. u ve b parametrelerinin en çok olabilirlik tahmin edicileri iteratif yöntemlerle bulunabilir (Engelhardt and Bain, 1974).

Parametre tahminlerinde en çok olabilirlik yöntemi dışında diğer yöntemler de kullanılabilir. Gumbel (1958), Bain and Antle (1967), Menon (1963), Miller and Freund (1965), parametreler için başka tahmin ediciler önermişlerdir (Gross and Clark, 1975).

Önerilen tahmin ediciler ile en çok olabilirlik tahmin edicileriyanlılıkları (bias) ve varyansları dikkate alınarak Bain ve Antle (1967) tarafından karşılaştırılmıştır. Farklı örnek çaplarına göre yapılan çalışmada en çok olabilirlik tahmin edicileri daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

Weibull dağılımının parametre tahminlerinin elde edilmesinde grafiksel yöntemler kullanılabilir (White, 1969).

II. tip durdurma kuralının uygulanarak, Weibull dağılımından alınan n tane birimin ilk r sıralı gözlemin $t_1 < t_2 < \dots < t_r$ biçiminde olduğunu varsayalım. $S(t)$ yaşam sürdürme fonksiyonu;

$$S(t) = \exp[-(\lambda t)^\delta], \quad \lambda > 0, \delta > 0, t > 0$$

şeklinde ifade edilmişti. Eşitliğin iki tarafının iki kez logaritması alınırsa, doğrusal bir ilişki elde edilebilir.

$$y = a + bx \quad (2.45)$$

şeklinde olan bu ifade de;

$Y = \log t$, $x = \log(-\log S(t))$, $a = -\log \lambda / \delta$, $b = \delta^{-1}$ olarak alınmıştır.

$S(t)$ yaşam sürdürme fonksiyonu deneysel olarak veriden elde edilebilir. Weibull dağılımının parametreleri ise regresyon parametrelerinden yararlanılarak bulunabilir. Dağılımın veriye uyum sağlayıp sağlamadığının test edilmesi, $\log(-\log S(t))$ değerleri ile $\log t$ değerlerinin koordinat ekseninde noktalanmasıyla yapılabilir. Noktalar bir doğru etrafında yer alıyorsa, Weibull modelin uygun olduğu söylenebilir.

Parametre tahmini ve dağılıma uygunluğun test edilmesi için kullanılan bir başka grafiksel yöntem, birikimli hazard fonksiyonunun kullanıldığı yöntemdir. Birikimli hazard fonksiyonu daha önce belirtildiği gibi,

$$H(t) = \int_0^t h(u)du = -\log S(t) \quad (2.46)$$

formundadır. Weibull dağılımı için birikimli hazard fonksiyonu,

$$H(t) = (\lambda t)^\delta \quad (2.47)$$

şeklinde ifade edilebilir. Her iki tarafın logaritması alınır ve koordinat ekseninde, yatay ekseninde $\log t$, dikey ekseninde $\log H(t)$ değerleri yer almak üzere noktalanır. Weibull modelinin uygun olabilmesi noktaların bir doğru görünümünde olmasına bağlıdır. Bu doğrunun eğimi δ parametresinin ve sabit değeri de λ parametresinin bir tahmini verir (Nelson, 1972).

Grafiksel yöntemler veri analizi için çok güçlü araçlardır. Gözlemlenen veri ile önerilen modelin uygunluğu, grafiksel inceleme ile kolaylıkla belirlenebilir. Bu açıdan grafiksel yöntemler hem yararlı, hem de uygundur. İyi bir grafiksel teknik, ilgilenilen mesajın kullanıcı tarafından kolaylıkla ve doğru olarak kavranması şeklinde tanımlanabilir (Gentleman and Crowley, 1991).

2.7. Parametrik Olmayan Analiz Yöntemi

Yaşam sürdürme analizinde, dağılımın fonksiyonel formu için çeşitli tanımlamaların yapıldığı parametrik yöntemlerin yanı sıra, özel bir dağılım varsayımına dayanmayan parametrik olmayan yöntemler de kullanılabilir. Durdurulmuş gözlemlerin varlığı, deneysel dağılım fonksiyonları ya da histogram gibi grafiksel süreçlerin ve ranklara dayalı klasik parametrik olmayan tekniklerin uygulanmasını engeller.

Amacımız, durdurulmuş veri ile yaşam sürdürme fonksiyonunun ya da birikimli hazard fonksiyonunun parametrik olmayan bir tahmin edicisini elde etmektir. Yaşam sürdürme analizinde en çok kullanılan tahmin ediciler yaşam sürdürme fonksiyonu için yaşam tablosu tahmin edicisi, Kaplan-Meier ya da product-limit tahmin edicisi ve birikimli hazard fonksiyonu için Nelson-Aalen tahmin edicisidir.

2.7.1. Yaşam tablosu tahmin edicisi

Yaşam sürdürme fonksiyonunun en eski parametrik olmayan tahmin edicisi yaşam tablosu tahmin edicisidir. Halley (1693) tarafından geliştirilen yaşam tablosu, bir nüfusun ölümlülük yapısını tanımlamak için kullanılan temel araçlardan biri haline gelmiştir (Gross and Clark, 1975). Önceleri nüfus yaşam tablosu olarak demograflar ve sigortacılar tarafından kullanılan yaşam tablolarının daha sonra yaşam sürdürme analizinde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı görülür. Yaşam tablosu yöntemleri uzun zamandır kullanılmalarına rağmen istatistiksel özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesi çok yakın zamanda yapılmıştır (Lawless, 1982). Yaşam tablosu, uygun aralıklarda gruplanmış yaşam sürdürme verisinin bir özetidir. Bazı uygulamalarda veri gruplanmış olarak elde edilebilir ya da daha anlaşılır olması için uygun şekilde gruplanmış olabilir. Yaşam tablosu tahmin edicisi, bir aralığın başında yaşamın devam ettiği bilindiği zaman, o aralıktaki koşullu ölme olasılığının bir tahminini verir. Verinin,

$$I_j = [t_{j-1}, t_j) \quad , \quad j=1, \dots, (k+1) \quad (2.48)$$

olacak şekilde $k+1$ aralıkta gruplandığını varsayalım. Burada $t_0 = 0$, $t_k = T$ gözlenen zamanların üst sınırıdır ve $t_{k+1} = \infty$ 'dur. N sayıda gözlem aralıklarla gruplanır. I_j aralığında gözlenen durdurulmuş zamanların sayısı m_j ve yine aynı aralıkta gözlenen başarısızlık zamanlarının sayısı

d_j ile gösterilirse; I_j aralığının başında riskte olan bireylerin sayısını gösteren n_j ,

$$n_j = n_{j-1} - d_{j-1} - m_{j-1}, \quad j = 2, \dots, k+1 \quad (2.49)$$

olarak ifade edilebilir.

Yaşam tablosu analizinde genellikle durdurulmuş gözlemler Withdrawal lost to follow-up olarak isimlendirilir (Gross and Clark, 1975). I_j aralığında durdurulmuş gözlemlerin mevcut olmayışı, koşullu olasılık q_j 'nin en uygun tahmin edicisinin $\hat{q}_j = \frac{d_j}{n_j}$ olmasını sağlamaktadır. Ancak bu aralıkta durdurulmuş gözlemlerin var olması nedeniyle tahmin edici artık uygun değildir. En uygun tahmin edici olarak tanımlanabilen "Standart yaşam tablosu tahmin edicisi", I_j aralığının başında yaşamını sürdürdüğü bilinen bir bireyin, I_j aralığında ölmesinin koşullu olasılığının bir tahminidir ve

$$\hat{q}_j = \begin{cases} 1 & n_j = 0 \\ \frac{d_j}{n_j - m_j/2} & n_j > 0 \end{cases} \quad (2.50)$$

şeklinde tanımlanabilir. Yaşam tablosu tahmin edicisi ile ilgili Berkson ve Gage (1950), Cutler ve Ederer (1958), Chiang (1960, 1968) tarafından ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır (Kalbleisch and Prentice, 1980).

$n_j - m_j/2$ ifadesi, I_j aralığında riskte olan bireylerin sayısını göstermektedir. Bu tahmin edici, I_j aralığında durdurulmuş gözlemlerin bazılarının, önce durdurulmuş olmasaydı aralık sona ermeden başarısız olabileceği ve ancak aralığın yarısı için riskte sayılacağı varsayımına dayandırılmaktadır.

2.7.1.a. Yaşam tablosu tahmin edicisinin özellikleri

Yaşam tablosu tahmin edicisi kullanılarak elde edilen yaşam tabloları, gruplanmış data için bireylerin yaşam sürdürme deneyiminin kısa bir resmini ve yaşam sürdürme olasılıklarının parametrik olmayan tahminlerini verir. Yaşam tablosu yöntemleri uzun zamandır kullanılmasına rağmen, istatistiksel özellikleri çok yakın zamanda geliştirilmiş ve henüz tamamlanmamıştır (Lawless, 1982).

Her bir aralıkta riskte olan bireylerin sayısı farklıdır ve her bir aralık için ayrı \hat{q}_j tahmini elde edilir. Aralıklarda koşullu yaşam sürdürme olasılıkları ise,

$$\hat{p}_j = 1 - \hat{q}_j$$

şeklinde yazılabileceğinden, I_j aralığının sonunda, $S(t_j)$ yaşam sürdürme fonksiyonunun yaşam tablosu tahmin edicisi,

$$\hat{S}(t_j) = \prod_{i=1}^j (1 - \hat{q}_i) , \quad j=1, \dots, k+1 \quad (2.51)$$

olarak ifade edilebilir.

Breslow ve Crowley (1974), rassal durdurma olduğu zaman yaşam tablosu tahmin edicisinin özelliklerini inceler. \hat{q}_j , q_j 'nin tutarsız bir tahmin edicisidir ve $E(\hat{q}_j) \neq q_j$ dir. Bununla birlikte n_j ve m_j için koşul konursa ve n_j yeterince büyük olursa ya da aralığın genişliği artarsa bu yanlışlık küçüktür.

Durdurulmuş gözlem olmadığı zaman yaşam sürdürme fonksiyonu $S(t)$ 'nin varyansı için Greenwood (1926) bir varyans formülü önermiştir. \hat{q}_j 'nin bir binom dağılımına sahip olduğu varsayımına dayanır. Ancak her bir aralığın başında yaşamını sürdüren birey sayısı biliniyor olduğu için koşul koymak gerekir. $[t_{j-1}, t_j)$ aralığında, n_j üzerine ko-

şul konularak bulunan tahmin edici $\hat{q}_j = \frac{d_j}{n_j}$, n_j ve q_j parametreleri ile bir "binomial proportion" olarak dağılır.

$$E(\hat{q}_j | n_j) = q_j, \quad E(\hat{p}_j | n_j) = p_j \quad \text{ve} \quad \text{Var}(\hat{q}_j | n_j) = \text{Var}(\hat{p}_j | n_j) = \frac{p_j q_j}{n_j} \quad (2.52)$$

dir. \hat{q}_j 'ler bağımsız rassal değişkenlerdir.

Yaşam sürdürme fonksiyonu $\hat{S}(t) = \hat{P}_j$ 'nin, $\{n_j\}$ kümesi üzerine koşul konarak varyansı bulunabilir.

$\hat{P}_j = \hat{p}_1, \hat{p}_2, \dots, \hat{p}_j$ şeklinde tanımlanabildiğinden ve $\hat{p}_1, \hat{p}_2, \dots, \hat{p}_j$ 'ler bağımsız rassal değişkenler olduklarından \hat{P}_j 'nin koşullu varyansı,

$$\text{Var}(\hat{P}_j | n_1, n_2, \dots, n_j) = \sum_{i=1}^j \left(\frac{\partial \hat{P}_j}{\partial \hat{p}_i} \right)^2 \text{Var}(\hat{p}_i | n_i) \quad (2.53)$$

şeklinde yazılabilir.

$$\frac{\partial \hat{P}_j}{\partial \hat{p}_i} = \frac{\hat{p}_j}{\hat{p}_i} \quad \text{ve} \quad \text{Var}(\hat{p}_i | n_i) = \frac{p_i q_i}{n_i} \quad (2.54)$$

olduğundan;

$$\text{Var}(\hat{P}_j | n_1, n_2, \dots, n_j) = \hat{P}_j^2 \sum_{i=1}^j \frac{q_i}{\hat{p}_i n_i} \quad (2.55)$$

elde edilir (Johnson and Johnson, 1980).

Verinin gruplandığı aralıklarda durdurulmuş gözlem varsa, $[t_{j-1}, t_j)$ aralığının başında riskte olan birey sayısı n_j ve aynı aralıkta durdurulmuş gözlem sayısı m_j için koşul konmalıdır. \hat{q}_j 'nin bir "Binomial proportion" olduğu varsayılarak koşullu varyansı;

$$\text{Var}(\hat{q}_j | n_j, m_j) = \text{Var}(\hat{p}_j | n_j, m_j) = \frac{p_j q_j}{n_j - m_j / 2} \quad (2.56)$$

şeklinde elde edilir.

Yaşam sürdürme fonksiyonunun tahmini \hat{p}_j 'nin varyansı, $\{n_j\} = (n_1, n_2, \dots, n_j)$ ve $\{m_j\} = (m_1, m_2, \dots, m_j)$ kümeleri üzerine koşul konarak,

$$\text{Var}(\hat{p}_j | \{n_j\}, \{m_j\}) = \hat{p}_j^2 \sum_{i=1}^j \frac{\hat{q}_i}{p_i (n_i - m_i / 2)} \quad (2.57)$$

şeklinde elde edilir.

Greenwood'un varyans formülü hem durdurulmuş, hem de durdurulmamış gözlem olduğu durumda kullanılabilir. Ayrıca verinin gruplanmamış olduğu durumlarda da yaşam sürdürme fonksiyonu için iyi bir varyans tahmini verir (Kuzma, 1967).

2.7.2. Kaplan-Meier tahmin edicisi

Gruplanmamış yaşam sürdürme verisi hakkında bir yargıya varmak için deneysel dağılım fonksiyonunun ya da deneysel yaşam sürdürme fonksiyonunun grafiğini çizmek en çok kullanılan yollardan biridir. Böylece dağılım için yaşam sürdürme fonksiyonu ya da dağılım fonksiyonunun parametrik olmayan bir tahmini de elde edilmiş olur.

$t_1 < t_2 < \dots < t_n$ 'nin sıralı gözlenen başarısızlık ya da ölüm zamanlarını gösterdiğini varsayalım. Deneysel yaşam sürdürme fonksiyonu;

$$\hat{S}(t) = \begin{cases} 1 & t < t_1 \\ \frac{n-i}{n} & t_i \leq t < t_{i+1}, \quad i=1,2,\dots,n \\ 0 & t \geq t_n \end{cases} \quad (2.58)$$

şeklinde gösterilebilir. $\hat{S}(t)$ fonksiyonu bir step fonksiyonudur ve tüm başarısızlık zamanları belli ise gözlenen her bir başarısızlık zamanından sonra $\frac{1}{n}$ kadar azalır. t_i zamanında birden çok başarısızlık ya da ölüm varsa, azalma oranı ölüm sayısı kadar artar.

Durdurulmuş gözlem olduğu durumda, t_i 'ye eşit ya da t_i 'den daha büyük olan başarısızlık sayısı kesin olarak bilinemeyeceğinden yaşam sürdürme fonksiyonunun tahmininde biraz değişiklik yapmak gerekir. Elde edilen tahmin edici product-limit tahmin edicisi ya da Kaplan-Meier (K-M) tahmin edicisi olarak bilinir (Kaplan-Meier, 1958).

n sayıda bireyin gözlemlenerek $k \leq n$ olmak üzere kesin başarısızlık zamanlarının $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ şeklinde sıralandığını ve her bir başarısızlık zamanında birden çok başarısızlığın gözlenebildiğini varsayalım. t_j anında gözlenen başarısızlık sayıları d_j ile ve başarısızlık gözlenmeyen bireyler için durdurma zamanları L_j ile gösterilirse, yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi;

$$\hat{S}(t) = \prod_{j: t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j} \quad (2.59)$$

şeklinde tanımlanabilir.

n_j , t_j zamanında riskte olan bireylerin sayısıdır. Durdurma zamanı L_j gözlenen ölüm zamanına eşitse, durdurma zamanının ölüm zamanından ϵ kadar büyük olduğu varsayılır. Başka bir deyişle t_j zamanda riskte olan n_j sayıda bireyin içinde yer alır. Bu varsayım, durdurulmuş bireye ait ölüm zamanının kendi durdurma zamanından daha büyük olacağı görüşünden kaynaklanmaktadır (Kaplan-Meier, 1958).

Değinilmesi gereken bir başka nokta ise, gözlenen en büyük zamanın bir durdurma zamanı olmasıdır. Bu durumda K-M

tahmin edicisi son gözleme kadar alınır. Bazen K-M tahmin edicisinin sıfır olduğunu kabul etmenin uygun olduğu öne sürülebilir. Ancak, bu aralıkta K-M tahmin edicisinin belirsiz olarak kabul edilmesi, verinin sunumu açısından daha uygun görünmektedir (Peterson, 1977).

K-M tahmin edicisi yaşam tablosu sürecinin limitteki durumunu yansıtır. Yaşam tablosundaki alt aralıkların sayısı sonsuza ve dolayısıyla alt aralıkların genişliği sıfıra yaklaştırıldığı zaman K-M tahmin edicisine ulaşır. Yaşam tablosu sürecinde zaman eksenini

$$I_j = [t_{j-1}, t_j) , j=1, \dots, k+1$$

alt aralığa bölünmüş ve $t_0 = 0$, $t_k = T$, $t_{k+1} \rightarrow \infty$ olarak belirlenmiştir. $\hat{S}(t)$ için geçerli olan asimtotik sonuçların $[0, T]$ aralığına ait olduğu bilinmektedir. $k \rightarrow \infty$ ve $\max(|t_j - t_{j-1}|) \rightarrow 0$ olarak alındığı zaman, K-M tahmin edicisi, yaşam tablosu tahmin edicisinin limit değeri olarak elde edilebilir (Breslow and Crowley, 1974).

Product-limit tahmin edicileri, yaşam tablosu tahmin edicilerinde olduğu gibi çarpımlardan oluşmuştur ve çarpımdaki her bir terimin, önsel olarak t_j zamanına kadar yaşamını sürdürdüğü bilinen bir bireyin, t_j zamandan sonra yaşamını devam ettirmesi koşullu olasılığının bir tahmini olarak düşünülmesi mümkün görülmektedir (Kaplan-Meier, 1958).

2.7.2.a. K-M tahmin edicisinin özellikleri

K-M tahmin edicisi bir çok istenen özelliklere sahiptir. En önemli özelliği yaşam sürdürme fonksiyonu $S(t)$ için tutarlı bir tahmin edici olmasıdır. Ayrıca $S(t)$ 'nin parametrik olmayan en çok olabilirlik tahmin edicisidir (Kaplan-Meier, 1958).

K-M tahmin edicisi $\hat{S}(t)$ 'nin tanımında önceden değinildiği gibi, başarısızlık zamanlarının $t_1 < \dots < t_k$ şeklinde sıralandığını ve t_j anında riskte olan bireylerin n_j ve yine t_j 'de gözlenen başarısızlık sayılarının d_j olduğunu varsayalım. Ayrıca $[t_{j-1}, t_j)$ aralığında gözlenen durdurma zamanlarının L_i^j ($i=1, \dots, \lambda_j$) olmak üzere λ_j olduğunu varsayalım. $j=1, \dots, k+1$ 'dir ve $t_0 = 0$, $t_{k+1} = \infty$ 'dur. Önceden değinildiği gibi t_j 'de yer alan durdurma zamanlarının t_j 'den ϵ kadar büyük olduğu varsayılır. Gözlenen başarısızlık zamanları için artmayan sürekli bir fonksiyon olan yaşam sürdürme fonksiyonu $S(t)$ ise, t_j anında bir bireyin ölmesi olasılığı $S(t_j) - S(t_j+0)$ olarak ve olabilirlik fonksiyonu ise;

$$L = \prod_{j=1}^k \left[\left(\prod_{i=1}^{\lambda_j} S(L_i^j) \right) (S(t_j) - S(t_j+0))^{d_j} \right] \prod_{i=1}^{\lambda_{k+1}} S(L_i^{k+1}) \quad (2.60)$$

formunda yazılabilir. $S(t)$ 'nin en çok olabilirlik tahmin edicisi $\hat{S}(t)$ elde edilebilir. $\hat{S}(t)$, gözlenen ölüm zamanlarında süreksizliğe (discontinuous) sahiptir ya da olabilirlik fonksiyonu $L = 0$ 'dır. Ayrıca;

$$\hat{S}(t_1) = \hat{S}(L_i^1) = 1, \quad i=1, \dots, \lambda_1$$

$$\hat{S}(L_i^{j+1}) = \hat{S}(t_j+0) = \hat{S}(t_{j+1}), \quad j=1, \dots, k, \quad i=1, \dots, \lambda_{j+1} \quad (2.61)$$

ifadeleri yazılabilir.

$$S(t_j + 0) = P_j \quad (j=1, \dots, k) \quad \text{ve} \quad P_0 = 1$$

olduğu hatırlanarak yalnızca P_1, \dots, P_k 'ya göre

$$L_1 = \prod_{j=1}^k (P_{j-1} - P_j)^{d_j} P_j^{\lambda_{j+1}} \quad (2.62)$$

ifadesinin en büyük yapılması yeterlidir.

$$P_j = P_j / P_{j-1} \quad \text{ve} \quad q_j = 1 - P_j \quad (j=1, \dots, k)$$

değerleri olabirlik fonksiyonunda yerine koyulursa;

$$L_1 = \prod_{j=1}^k (p_1, \dots, p_{j-1} q_j)^{d_j} (p_1, \dots, p_j)^{\lambda_{j+1}} = \prod_{j=1}^k q_j^{d_j} p_j^{n_j - d_j} \quad (2.63)$$

formu elde edilir. Artık problem P_j için en çok olabirlik tahmin edicisi elde edilmesine dönüşür ve EÇÖ tahmin edicisi $\hat{P}_j = (n_j - d_j)/n_j$ olarak elde edilir. Bu tahmin edici yardımıyla yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi ise;

$$\hat{S}(t) = \prod_{j: t_j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) \quad (2.64)$$

şeklinde elde edilir.

K-M tahmin edicisi, yaşam sürdürme fonksiyonunun parametrik olmayan en çok olabirlik tahmin edicisidir (Johansen, 1978; Kaplan-Meier, 1958).

Rassal durdurma olduğu durumda $0 < t < T$ olmak üzere $n^{1/2} [\hat{S}(t) - S(t)]$ ifadesi sıfır ortalama ile bir Gaussian sürece sahiptir (Breslow and Crowley, 1974). Bu ifadenin asimtotik normalliğe sahip olması, K-M tahmin edicisi $\hat{S}(t)$ 'nin sonlu örneklem dağılımının yaklaşık olarak elde edilmesinde, normal dağılımdan yararlanmak için bir temel oluşturur.

K-M tahmin edicisi tutarlı bir tahmin edicidir ve yansızdır (Turnbull, 1974, 1976). Tahmin edicinin asimtotik varyansı olabirlik fonksiyonu yardımıyla;

$$\text{Var} [\hat{S}(t)] = [\hat{S}(t)]^2 \sum_{j: t_j < t} \frac{d_j}{n_j (n_j - d_j)} \quad (2.65)$$

olarak elde edilir (Peterson, 1977). Bu ifade, yaşam tablosu tahmin edicisinin asimtotik varyansı olarak elde

edilen Greenwood varyans formülü ile aynıdır.

Ayrıca yaşam sürdürme fonksiyonu için $\hat{S}(t)$ 'nin kendisinin ya da uygun fonksiyonlarının asimtotik normal olması temel alınarak, yaklaşık güven aralıkları elde edilebilir.

K-M tahmin edicileri hesaplanmaları bakımından kolay ve anlaşılır görünmektedir. Bunun yanında asimtotik normal dağılıma sahip olması ve varyansının kolaylıkla hesaplanabilmesi, çok temel olan yaşam sürdürme zamanları ve durdurma zamanlarının bağımsızlığı dışında başka bir varsayım gerektirmemesi bu tahmin edicinin tercih edilme nedenini artırmaktadır.

2.7.3. Nelson-Aalen tahmin edicisi

Önceki bölümde ifade edildiği gibi hazard fonksiyon,

$$h(t) = \frac{f(t)}{1-F(t)}$$

şeklinde tanımlanmıştı. $h(t)$ 'nin tahmin edilmesi olasılık yoğunluk fonksiyonunun tahminini gerektirdiğinden dolayı güçtür. Bu güçlük $h(t)$ yerine birikimli hazard fonksiyonu kullanılarak yenilebilir. Daha önce de değinildiği gibi birikimli hazard fonksiyonu;

$$H(t) = \int_0^t h(u)du = -\log S(t)$$

olarak ifade edilebilir. Yaşam sürdürme fonksiyonu, K-M tahmin edicisi kullanılarak tahmin edilirse, birikimli hazard fonksiyonunun bir tahmini elde edilebilir ve $\hat{A}(t)$ olarak gösterilirse,

$$\hat{A}(t) = -\log \hat{S}(t)$$

dir. $H(t)$ için bir başka tahmin edici ise, deneysel birikimli hazard fonksiyonu olarak da isimlendirilen Nelson tahmin edicisidir ve,

$$\hat{H}(t) = \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j} \quad (2.66)$$

şeklinde ifade edilebilir (Nelson, 1972).

d_j , t_j zamanında ölen bireylerin sayısı ve n_j aynı zamanda riskte olan bireylerin sayısıdır. Bu tahmin edici kullanılarak yaşam sürdürme fonksiyonu için başka bir tahmin edicinin elde edilmesi mümkündür ve bu tahmin edici,

$$\hat{S}(t) = \exp[-\hat{H}(t)] \quad (2.67)$$

şeklinde ifade edilebilir.

2.7.3.a. Nelson-Aalen tahmin edicisinin özellikleri

Birikimli hazard fonksiyonu $H(t)$ için elde edilen $\hat{H}(t)$ ve $\hat{H}(t)$ tahmin edicilerinin her ikisi de adım (step) fonksiyonudur ve asimtotik olarak birbirlerine eşittir. t 'nin büyük değere sahip olduğu haller dışında, pek çok durum için farklı sonuçlar vermezler.

$$\hat{H}(t) = -\log \hat{S}(t) \quad \text{ve} \quad \hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

olduğundan şu ifadeler yazılabilir:

$$\begin{aligned} \hat{H}(t) &= - \sum_{j:t_j \leq t} \log\left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right) \\ &= \sum_{j:t_j \leq t} \left[\frac{d_j}{n_j} + \frac{d_j^2}{2n_j^2} + \dots \right] \end{aligned} \quad (2.68)$$

$\hat{H}(t)$ 'nin birinci dereceden yaklaşımı (first-order approximation) $\tilde{H}(t)$ 'ye eşittir. Bu iki birikimli hazard fonksiyon tahmin edicisi asimtotik olarak birbirlerine eşittir ve $\hat{S}(t)$ 'nin sahip olduğu asimtotik özelliklere sahiptirler (Breslow and Crowley, 1974).

Nelson'un tahmin edicisi için kullanılan deneysel varyans;

$$\text{Var}(\tilde{H}(t)) = \sum_{j:t_j \leq t} \frac{1}{n_j^2} \quad (2.69)$$

olarak ifade edilir (Aalen, 1978).

Bu varyans, tam örneklerde kullanılabilirdiği gibi, durdurulmuş gözlemlerin var olması halinde de kullanılabilir. Ancak t_j anında birden çok başarısızlık durumu ile karşılaştırıldığında iyi sonuçlar vermez. Greenwood'un varyans formülü, Nelson'un tahmin edicisi $\tilde{H}(t)$ ve K-M tahmin edicisi kullanılarak elde edilen $\hat{H}(t)$ asimtotik olarak eşit olduğundan her ikisi için de kullanılabilir ve

$$\text{Var}[\hat{H}(t)] = \text{Var}[\tilde{H}(t)] = \frac{\text{Var}[\hat{S}(t)]}{[\hat{S}(t)]^2} = \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \quad (2.70)$$

olarak ifade edilir.

$\hat{H}(t)$ ve $\tilde{H}(t)$, sadece durdurulmuş veriden yaşam sürdürme fonksiyonunun parametrik olmayan tahminlerinin elde edilmesinde değil, aynı zamanda parametrik modeller için yaklaşık parametre tahminlerinin bulunmasında da veya modelin uygunluğunun araştırılmasında da yaygın olarak kullanılır. $\tilde{H}(t)$ ya da $\hat{H}(t)$ 'nin grafiği çizilerek, dağılımın sabit, azalan ya da artan hazard fonksiyonlarına sahip olup olmadığının saptanması oldukça kolaydır. Eğer $h(t)$ sabitse, $H(t)$, t 'nin doğrusal bir fonksiyonu olacaktır. Bu yaklaşımdaki temel düşünce, önerilen model ailesi uy-

günse, yatay ekseninde zaman ve dikey ekseninde $\hat{A}(t)$ ya da $\hat{H}(t)$ 'nin yer aldığı bir koordinat ekseninde noktalar yaklaşık olarak bir doğruya benzeyecektir.

Birikimli hazard fonksiyonunun noktalanması;

1. Dağılım parametrelerinin tahminlerini,
 2. Verilen bir zaman için birimlerin başarısız olma oranlarını,
 3. Dağılımın yüzdelerik değerlerini (percentiles),
 4. Zamanın bir fonksiyonu olarak birimlerin başarısızlık hızının yapısını,
 5. Herhangi bir zamanda bir birimin koşullu başarısızlık olasılığını,
- verir (Nelson, 1972).

Durdurulmuş verinin analizinde kullanılan tüm yöntemlerde olduğu gibi, hazard noktalama yöntemi temel bir varsayımın yapılmasını gerektirir. Başarısızlık zamanları ve durdurma zamanları istatistiksel olarak bağımsız olmalıdır. Özel bir zamanda durdurulan birimlerin yaşam dağılımı, bu zamanın ötesinde bozulmayan birimlerin koşullu yaşam dağılımıyla aynı olmalıdır (Nelson, 1972).

2.8. Regresyon Modelleri

Uygulamada rastlanan pek çok durumda incelenen yığın, heterojen bir yapıya sahiptir ve yaşam sürdürme zamanının başka faktörler tarafından da etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Konuyla ilgili verinin toplanması sırasında her bir birime ya da bireye ait başka özellikler de elde edilebilir. Bu özelliklerin bir kısmının ya da hepsinin, başarısızlık zamanının ya da yaşam sürdürme zamanının üzerinde etkili olacağı düşünülebilir.

Örneğin, kan basıncı için yapılan tıbbi bir çalışmada, incelenen gruptaki bireylerin yaşının ve kan basınçlarının yaşam uzunlukları üzerinde etkili olduğu ileri sürülebilir (Johnson and Johnson, 1980).

Yaşam süresini etkilediği düşünülen bu tür değişkenler eşdeğişken (concomitant variables, covariates, explanatory variables) olarak isimlendirilir.

Eşdeğişkenler niteliksel-kesikli (qualitative) ve niceliksel-sürekli (quantitative) olarak sınıflandırılabilir. Kesikli değişkenler özel olarak gösterge (indicator) değişkenler şeklinde yorumlanabilir.

Yaşam sürdürme analizinde eşdeğişkenlere ilişkin bilgi elde edilebiliyorsa, bu bilginin nasıl bir modelde ve ne şekilde yer alacağı konusu önem kazanır. Yaşam zamanının eşdeğişkenlere bağlı bir dağılıma sahip olduğu regresyon modelleri, zaman değişkeni ile eşdeğişkenler arasındaki ilişkiyi açıklamakta önemli bir yere sahip olmaktadır. Modelde, başarısızlık ya da yaşam zamanı yanıt değişkeni ve eşdeğişkenler açıklayıcı değişkenler olarak yer almaktadır.

Başarısızlık zamanının $T > 0$ olduğunu ve her bir birey için gözlenen ve (z_1, z_2, \dots, z_p) ile gösterilen p tane eşdeğişkenin elde edildiğini varsayalım. J 'inci bireye ait eşdeğişken vektörü;

$$z_j = (z_{1j}, z_{2j}, \dots, z_{pj})$$

şeklinde ifade edilebilir.

t anında z eşdeğişken vektörüne sahip bir bireyin hazard fonksiyonu,

$$h(t; \underline{z}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr[t \leq T < t+\Delta t | T \geq t, \underline{z}]}{\Delta t} \quad (2.71)$$

formundadır. Ünsel olarak t anına kadar yaşadığı bilinen bir bireye ilişkin başarısızlık riskini verir. Başarısızlık hızı tanımında temel bir kavram olduğu için t ve \underline{z} arasındaki ilişkinin modellenmesinde uygun bir başlangıç noktası sağlar (Prentice and Kalbfleisch, 1979).

Benzer şekilde birikimli hazard fonksiyonu, yaşam sürdürme fonksiyonu ve olasılık yoğunluk fonksiyonları ise;

$$\begin{aligned} H(t; \underline{z}) &= \int_0^t h(u; \underline{z}) du \\ S(t; \underline{z}) &= \exp[-H(t; \underline{z})], \\ f(t; \underline{z}) &= h(t; \underline{z}) \cdot S(t; \underline{z}) \end{aligned} \quad (2.72)$$

şeklinde ifade edilebilir.

Her birey için \underline{z} eşdeğişken vektörü elde edildiğinde, başarısızlık zamanı T 'nin dağılımına ilişkin modelin, eşdeğişken vektörü \underline{z} 'ye bağlı olarak bulunması probleminin çözümüne iki farklı şekilde yaklaşmak mümkündür. İlki, eşdeğişkenlerin hazard fonksiyonu üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu oransal hazard (proportional hazards model) modelidir. İkincisi, eşdeğişkenlerin yaşam sürdürme zamanının logaritması üzerinde toplamsal ya da yaşam sürdürme zamanı üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olduğu log-linear (accelerated failure time model) modellerdir (Prentice and Kalbfleisch, 1979).

Oransal hazard modelleri farklı bireylerin birbirlerine oransal olan hazard fonksiyonlarına sahip olması özelliğine dayanan modellerdir. \underline{z}_1 ve \underline{z}_2 eşdeğişken vektörüne sahip iki bireye ilişkin hazard fonksiyonlarının oranı zamana bağlı olarak değişmez. \underline{z} eşdeğişken vektörü varken

T'ye ilişkin hazard fonksiyonu;

$$h(t; \underline{z}) = h_0(t) g(\underline{z}) \quad (2.73)$$

formunda ifade edilebilir. Tüm eşdeğişkenlerin sıfır değerini aldığı $h_0(t)$, temel (baseline) hazard fonksiyonu ve $g(\underline{z})$ bilinmeyen parametrelerin bir fonksiyonudur. Bu fonksiyonun $g(\underline{z}) = \exp(\underline{z}\beta)$ şeklinde tanımlanması modele esneklik kazandırır. Hazard fonksiyonu;

$$h(t; \underline{z}) = h_0(t) \exp(\underline{z}\beta) \quad (2.74)$$

şeklinde ifade edilen modelde, eşdeğişkenler hazard fonksiyonu üzerinde çarpımsal bir etkiye sahiptir.

\underline{z} eşdeğişken vektörü verilmişken T'nin yaşam sürdürme fonksiyonu;

$$S(t; \underline{z}) = \exp\left\{-\int_0^t h(u; \underline{z}) du\right\}$$

$$S(t; \underline{z}) = \exp\left\{-\exp(\underline{z}\beta) \int_0^t h_0(u) du\right\}$$

$$S(t; \underline{z}) = S_0(t) \exp(\underline{z}\beta) \quad (2.75)$$

şeklinde ifade edilebilir. \underline{z} eşdeğişken vektörü varken T'ye ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu, temel yaşam sürdürme fonksiyonunun bir kuvveti olarak elde edilir. Böyle modellere Lehmann ya da oransal hazard ailesi adı verilir (Miller, 1981).

2.8.1. Log-Linear modeller

Yaşam sürdürme zamanının logaritması $Y = \log T$ 'nin \underline{z} eşdeğişken vektörü ile ilişkisi bir doğrusal model yardımıyla kurulabilir. Böyle modellere log-linear modeller de denir ve genel olarak,

$$Y = \underline{z}\beta + W \quad (2.76)$$

formunda ifade edilebilir. W hata vektörüdür ve eşdeğişkenlerden bağımsız, bilinen bir dağılıma sahiptir. Log-lineer modellerde \underline{z} eşdeğişken vektörü, yaşam sürdürme zamanının logaritması Y , üzerinde toplamsal ve yaşam sürdürme zamanı T üzerinde çarpımsal bir etkiye sahiptir.

2.8.1.a. Üstel regresyon modelleri

Üstel model, başarısızlık hızının eşdeğişkenlerin bir fonksiyonu olacak şekilde düzenlenmesiyle bir regresyon modeli haline getirilebilir. \underline{z} eşdeğişken vektörüne sahip bir bireyin t anındaki hazard fonksiyonu, $h(t;\underline{z}) = h(\underline{z})$ olarak ifade edilebilir. Başarısızlık zamanlarının üstel dağılıma sahip rassal değişkenler olduğu varsayılırsa, hazard fonksiyonu sabit, ancak aynı zamanda eşdeğişken vektörüne bağlı olacaktır. $h(\underline{z})$ fonksiyonu birçok şekilde parametrelenebilir. En çok kullanılan

$$h(\underline{z}) = \exp(\underline{z}\beta)$$

şeklinde ifade edilen parametrelendir. $\underline{z} = (z_1, z_2, \dots, z_p)$ eşdeğişken vektörünü, $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ regresyon parametre vektörünü göstermektedir (Prentice, 1973).

Hazard fonksiyonu ile eşdeğişken vektörü arasındaki ilişkinin diğer formlarda gösterilmesi de mümkündür. $h(\underline{z}) = \underline{z}\beta$ (Feigl and Zelen, 1965) ya da $h(\underline{z}) = (\underline{z}\beta)^{-1}$ (Greenberg et al, 1974) şeklinde ifade edilen formlar da sıkça kullanılmaktadır.

Ancak bu parametrelenmeler β parametre vektörü üzerinde bazı sınırlamaların yapılmasını gerektirmektedir. $h(\underline{z}) = \exp(\underline{z}\beta)$ formunda tüm \underline{z} ve β 'lar için $h(\underline{z}) > 0$ koşulu kendiliğinden sağlandığı için hiçbir sınırlama yapılmasına ihtiyaç gös-

termez. Ancak diğer ifade şekillerinde bu koşulu sağlayacak bazı sınırlamalara ihtiyaç vardır. Ayrıca $h(\underline{z}) = \exp(\underline{z}\underline{\beta})$ ifadesinin tercih edilmesi, hazard hızının logaritmasının, eşdeğişken vektörünün doğrusal bir fonksiyonu olarak yorumlanmasını mümkün kılar (Glasser, 1967).

Bu parametreleme kullanıldığı zaman T rassal değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f(t; \underline{z}) = e^{-\frac{t}{\underline{z}\underline{\beta}}} \exp(-t e^{-\frac{t}{\underline{z}\underline{\beta}}}), \quad t > 0 \quad (2.77)$$

$Y = \log T$ dönüşümü yapılırsa, Y değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(y; \underline{z}) = \exp[(y - \underline{z}\underline{\beta}) - \exp(y - \underline{z}\underline{\beta})], \quad -\infty < y < \infty \quad (2.78)$$

şeklinde ifade edilebilir ve Y değişkeninin, bir uç değer dağılımına sahip olduğunu gösterir.

Başka bir gösterimle $Y = \underline{z}\underline{\beta} + W$, $-\infty < W < \infty$ yazılabilir. Yukarıda ifade edilen model doğrusal regresyon modelidir ve hata değişkeni W , $\exp(W - e^W)$ olasılık yoğunluk fonksiyonu ile bir standart uç değer dağılımına sahiptir (Feigl and Zelen, 1965).

Parametre tahminleri en çok olabilirlik yöntemi ile elde edilebilir.

Her bir bireyin durdurma ya da başarısızlık zamanının t_i ve eşdeğişkenlerin $\underline{z}_i = (z_{i1}, z_{i2}, \dots, z_{ip})$, $i=1, \dots, n$ olduğu varsayalım. $i \in C$ ile i inci birimin bir durdurma zamanına sahip olduğunu ve $i \in D$ ile aynı birimin bir başarısızlık zamanına sahip olduğunu varsayalım. $Y = \log T$ dönüşümü uygulanırsa, Y değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu ve yaşam sürdürme fonksiyonu

$$f(y; \underline{z}) = \exp[(y - \underline{z}\beta) - \exp(y - \underline{z}\beta)]$$

$$S(y; \underline{z}) = \exp[-\exp(y - \underline{z}\beta)] \quad (2.79)$$

olarak ifade edilebilir. Olabilirlik fonksiyonu ise;

$$L(\underline{\beta}) = \prod_{i \in D} \exp[(y_i - \underline{z}_i \beta) - \exp(y_i - \underline{z}_i \beta)] \prod_{i \in C} \exp[-\exp(y_i - \underline{z}_i \beta)] \quad (2.80)$$

şekindedir. Her iki tarafın logaritması alınıp düzenlenirse;

$$\log L(\underline{\beta}) = \sum_{i \in D} (y_i - \underline{z}_i \beta) - \sum_{i=1}^n \exp(y_i - \underline{z}_i \beta) \quad (2.81)$$

yazılabilir.

$\log L(\underline{\beta})$ 'nin $\underline{\beta}$ 'lara göre birinci ve ikinci türevleri

$$\frac{\partial \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_r} = - \sum_{i \in D} z_{ir} + \sum_{i=1}^n z_{ir} \exp(y_i - \underline{z}_i \beta), \quad r=1, \dots, p$$

$$\frac{\partial^2 \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_r \partial \beta_s} = - \sum_{i=1}^n z_{ir} z_{is} \exp(y_i - \underline{z}_i \beta), \quad r, s = 1, \dots, p \quad (2.82)$$

şeklinde elde edilir ve birinci türevleri sifıra eşitleyerek Newton-Raphson yöntemi ile $\hat{\underline{\beta}}$ en çok olabilirlik tahmin edicileri elde edilebilir (Prentice, 1973).

$p \times p$ boyutlu gözlenen bilgi matrisi,

$$I_{\hat{\underline{\beta}}} = \left(- \frac{\partial^2 \log L}{\partial \beta_r \partial \beta_s} \right)_{\hat{\underline{\beta}}} \quad (2.83)$$

$\underline{\beta}$ 'ların aralık tahminleri ve hipotez testleri için olabilirlik oran (likelihood ratio) istatistiği kullanılabilir. Durdurma olduğu hallerde en uygun yaklaşım $\hat{\underline{\beta}} \sim N(\underline{\beta}, I_{\hat{\underline{\beta}}}^{-1})$ ile asimtotik normal dağılım yaklaşımıdır, ancak örnek çapı çok küçük olmamalıdır (Lawless, 1976).

2.8.1.b. Weibull regresyon modelleri

Başarısızlık zamanlarının Weibull dağılımına sahip bir yığından alınan rassal örnekler olduğunu ve her bir birey için z_i eşdeğişken vektörünün elde edildiğini varsayalım. z eşdeğişken vektörünün λ ölçek (scale) ve δ biçim (shape) parametresi üzerinde etkili olması sağlanarak, regresyon modeli haline getirilebilir. Çoğu zaman yalnızca λ parametresinin z 'nin fonksiyonu olduğu Weibull regresyon modelleri kullanılır (Pike, 1966; Peto and Lee, 1973).

z vektörü verildiğinde T 'nin yaşam sürdürme ve olasılık yoğunluk fonksiyonu, $t \geq 0$, $\lambda > 0$, $\delta > 0$ olmak üzere,

$$\begin{aligned} S(t; z) &= \exp[-\lambda(z)t^\delta] \\ f(t; z) &= \lambda(z)\delta t^{\delta-1} \exp[-\lambda(z)t^\delta] \end{aligned} \quad (2.84)$$

formundadır. Başarısızlık zamanının logaritması alınarak $Y = \log T$ dönüşümü yapıldığında, Y bir uç değer dağılımına sahiptir ve olasılık yoğunluk fonksiyonu z vektörüne bağlı olarak;

$$f(y; z) = \frac{1}{\sigma} \exp \left[\left(\frac{y - z^\beta}{\sigma} \right) - \exp \left(\frac{y - z^\beta}{\sigma} \right) \right], \quad -\infty < y < \infty \quad (2.85)$$

şeklinde ifade edilebilir. Burada

$$\sigma = \delta^{-1}, \quad \lambda(z) = \exp(-\mu(z)/\sigma) \quad \text{ve} \quad \mu(z) = z^\beta$$

olarak alınırsa $f(y; z)$ ifadesini

$$Y = z^\beta + \sigma W$$

şeklinde yazmak mümkün olur. W standart uç değer dağılımına sahiptir ve olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(W) = \exp(W - e^W)$, $-\infty < W < \infty$ olarak elde edilir. Problem bir doğrusal regresyon problemi haline dönüşür. Üstel model, Weibull mo-

delinin özel bir durumudur (Lawless, 1982).

Her bir bireye ilişkin bir eşdeğişken vektörü \underline{z} 'nin elde edildiği ve başarısızlık zamanları T 'lerin bir Weibull dağılımına sahip olduğu varsayıldığı zaman olasılık yoğunluk ve yaşam sürdürme fonksiyonlarına bağlı olarak olabirlik fonksiyonu;

$$L(\underline{\beta}, \sigma) = \prod_{i \in D} \frac{1}{\sigma} \exp\left[-\left(\frac{y_i - z_i \beta}{\sigma}\right) - \exp\left(\frac{y_i - z_i \beta}{\sigma}\right)\right] \prod_{i \in C} \exp\left[-\exp\left(\frac{y_i - z_i \beta}{\sigma}\right)\right] \quad (2.86)$$

olarak ve $\log L(\underline{\beta}, \sigma)$ ise

$$\log L(\underline{\beta}, \sigma) = -r \log \sigma + \sum_{i \in D} \frac{y_i - z_i \beta}{\sigma} - \sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{y_i - z_i \beta}{\sigma}\right) \quad (2.87)$$

şeklinde ifade edilir.

Gözlenen başarısızlık sayısı r ile gösterilir. Eğer bir birey başarısızlık zamanına sahipse, $i \in D$ ve durdurma zamanına sahipse, $i \in C$ 'dir.

Olabilirlik fonksiyonunun birinci ve ikinci türevleri kolaylıkla alınabilir.

$$\partial \log L / \partial \beta_\ell = 0 \quad (\ell = 1, \dots, p) \quad \text{ve} \quad \partial \log L / \partial \sigma = 0$$

eşitlikleri Newton-Raphson yöntemi ile çözümlenerek, β 'lara ve σ 'ya ait en çok olabilirlik tahmin edicileri elde edilebilir. Parametrelere ait hipotez testlerinin kurulması ve ilgili güven aralıklarının bulunması için olabilirlik oran yöntemi ya da en çok olabilirlik tahminlerinin asimtotik normal olduğu yaklaşımı kullanılabilir (Farewell and Prentice, 1977).

\underline{z} eşdeğişken vektörü elde edilmiş ise ve başarısızlık zamanı T 'nin log-normal dağılıma sahip olduğu varsayılırsa, başarısızlık zamanı T 'nin logaritması alınarak $Y = \log T$ dönüşümü yapıldığı zaman Y değişkeni $(\underline{z}, \beta, \sigma^2)$ ile normal dağılıma sahip olur. Log-lineer formda Y değişkeni;

$$Y = \underline{z}\beta + \sigma W$$

şeklinde ifade edilebilir. W 'ler standart normal dağılıma sahiptir ve olasılık yoğunluk fonksiyonu

$$\Phi(W) = \frac{e^{-W^2/2}}{\sqrt{2\pi}}, \quad -\infty < W < \infty \quad (2.88)$$

formundadır (Nelson and Hahn, 1972).

Başarısızlık zamanı T için log-logistic, genelleştirilmiş gamma regresyon modelleri kurulabilir. Hata terimi log-logistic regresyon modelinde logistic dağılıma sahip olmaktadır (Farewell and Prentice, 1977).

2.8.2. Oransal hazard modeli

İncelenen olaydaki her bir birim ya da bireye ait değişkenlerin oluşturduğu eşdeğişken vektörü \underline{z} 'nin modele dahil edilerek çözüme ulaştırılmasında ikinci yaklaşım, oransal hazard (proportional hazard) olarak isimlendirilen modeldir. Bu yaklaşımda temel düşünce; modelde başarısızlık zamanı T ile ilişkili olan eşdeğişkenlerin hazard fonksiyonu üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olmasıdır. Eşdeğişken vektörü \underline{z} biliniyor iken başarısızlık zamanı T 'ye ait hazard fonksiyonu oransal hazard varsayımıyla;

$$h(t; \underline{z}) = h_0(t) g(\underline{z}; \beta) \quad (2.89)$$

şeklinindedir. $h_0(t)$ ve $g(\underline{z}; \beta)$ bilinmeyen fonksiyonlardır. $h_0(t)$ temel (baseline) hazard fonksiyonu olarak bilinir

ve eşdeğişken vektörü $\underline{z} = \underline{0}$ iken, bir bireye ait hazard fonksiyonunu gösterir. $g(\underline{z}; \underline{\beta})$ fonksiyonu, eşdeğişken vektörü \underline{z} ile regresyon parametre vektörü $\underline{\beta}$ arasındaki ilişkiyi açıklayan fonksiyondur.

$g(\underline{z}; \underline{\beta})$ fonksiyonu için eşdeğişken vektörü \underline{z} ile regresyon parametresi $\underline{\beta}$ arasındaki ilişkileri göstermek üzere,

$$g(\underline{z}; \underline{\beta}) = (1 + \underline{z}; \underline{\beta})^{-1} \quad \text{ya da} \quad g(\underline{z}; \underline{\beta}) = \exp(\underline{z}\underline{\beta})$$

gibi çeşitli modeller kurulabilir.

İkinci model, daha önce değinildiği gibi hazard fonksiyonu $h(t; \underline{z})$ 'nin daima pozitif olmasını sağlayan bir özelliğe sahiptir ve bir çok amaca uygun olarak diğer modellere göre daha esnek bir yapı göstermesi nedeniyle çoğu durumda tercih edilmektedir (Breslow, 1974).

Oransal hazard modelinin tercih edilme nedenlerinden bazıları şöyle sıralanabilir:

1. Modelde yer alan işlemin etkisi, sabit bir faktör ile hazard fonksiyonunun çarpımı şeklinde gösterilmektedir.
2. Farklı işlem gruplarına ait hazard fonksiyonlarının oransal olması varsayımını destekleyen pek çok deneysel olayla karşılaşılabılır.
3. Durdurma ve çeşitli tipte başarısızlar var olsa bile, bu formülasyon içinde kolaylıkla çözülebilirler (Cox and Oakes, 1984).

$h(t; \underline{z}) = h_0(t) g(\underline{z}; \underline{\beta})$ modelinde temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ 'nin fonksiyonel formu için farklı varsayımlarda bulunmak mümkündür. Eşdeğişken vektörü \underline{z} 'nin sifıra eşit olduğu durumda başarısızlık zamanlarının bir üstel dağılıma sahip olduğu varsayımı yapıldığı zaman temel hazard fonk-

siyonu $h_0(t)$ sabit bir değere sahip olacaktır. Başarısızlık zamanlarının bir Weibull dağılımına sahip olduğu varsayımı yapıldığı zaman, temel hazard fonksiyonu λ ve δ parametreleri ile,

$$h_0(t) = (\lambda\delta)t^{\delta-1} \quad (2.90)$$

şeklinde ifade edilebilir. Her iki durumda da temel hazard fonksiyonunun parametrik bir forma sahip olduğu varsayıldığı için bütünüyle parametrik oransal hazard fonksiyonu elde edilmiş olur.

Temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ 'nin formu için bir önceki durumdan farklı olmak üzere monoton bir fonksiyon ya da bir adım (step) fonksiyonu olması gibi niteliksel bazı sıralamaların yapılması da mümkündür (Cox, 1972).

2.8.3. Cox regresyon modeli

Cox'un regresyon modelinde diğer regresyon modellerinde olduğu gibi başarısızlık zamanı T bağımlı değişken olarak kabul edilir. Bağımlı değişken T 'yi açıklamak üzere her bir bireye ait açıklayıcı değişken ya da eşdeğişken vektörü \underline{z} elde edilerek sürekli rassal değişken T 'ye ait hazard fonksiyonu $h(t;\underline{z})$ 'nin

$$h(t;\underline{z}) = h_0(t)e^{\underline{z}\beta} \quad (2.91)$$

formunda olduğu varsayılır. İlgili çalışmada P tane bağımsız değişkenin var olduğu düşünüldüğü zaman, $\underline{\beta}$, başarısızlık üzerindeki \underline{z} vektörünün etkisini yansıtan $p \times 1$ 'lik bilinmeyen parametre vektörüdür. Temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$, eşdeğişken vektörünün $\underline{z} = \underline{0}$ olduğu durumda bir bireye ait hazard fonksiyonunu gösterir.

Cox regresyon modelinde diğer regresyon modellerinden

farklı olarak, temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ için hiç bir özel form varsayımında bulunmayıp, bu fonksiyonun tamamen serbest olması sağlanarak, yalnızca regresyon parametresi $\underline{\beta}$ 'nin kestirimi problemi incelenir. Önerilen analiz yöntemi, $h_0(t)$ fonksiyonuna bağlı olmadığı için bu fonksiyonun formu ne olursa olsun, yöntem uygun özelliklere sahiptir ve dağılımdan bağımsızdır (Cox, 1972).

$h(t; \underline{z}) = h_0(t) e^{\underline{z}\underline{\beta}}$ modeli, temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ ve regresyon parametresi $\underline{\beta}$ olmak üzere bilinmeyen iki bileşene sahiptir. Cox'un yaklaşımının üç temel özelliği vardır. İlki $h_0(t)$ fonksiyonu, β 'lara ilişkin sürecin içinde yer almaz. İkincisi, farklı bireylere ilişkin eşdeğişkenler hazard formunda kolaylıkla yer alır. Üçüncüsü, yöntem durdurmanın var olduğu durumların sıkça görüldüğü deneyler için çözüme elverişlidir (Efron, 1977). Regresyon parametresi $\underline{\beta}$ 'ların kestirimi, olabirlik fonksiyonu oluşturularak elde edilir. Olabirlik fonksiyonlarının elde edilmesinde farklı yaklaşımlar mevcuttur.

2.8.3.a. Koşullu olabirlik

Cox'un oransal hazard regresyon modeli, göreli risk parametresi olarak yorumlanabilen $\underline{\beta}$ 'ların kestirimlerinin, temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ için herhangi bir sınırlama getirilmeden elde edilmelerinden dolayı avantajlıdır. Başarısızlığın meydana gelmediği zaman aralıklarında, $h_0(t)$ muhtemelen sifıra eşit olduğundan, $\underline{\beta}$ 'ların elde edilmesine katkıda bulunabilen hiç bir bilgi yoktur. Bu yüzden başarısızlıkların meydana geldiği anların cümlesi $\{t(i)\}$ için koşul konması gerekir. Kesikli durumlarda, her bir aralıkta gözlenen başarısızlık zamanlarının sayısını gösteren cümle $\{m_{(i)}\}$ üzerine koşul konmalıdır ve koşullu dağılımın kullanılması zorunlu görünmektedir (Cox, 1972).

Olabilirlik fonksiyonunun oluşturulmasında ilk olarak her bir başarısızlık zamanında tek bir başarısızlığın meydana geldiği durum dikkate alınabilir. Bu özelliğe sahip olan başarısızlık zamanları $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ ile ve bir bireyin durdurulmuş gözlem olup olmadığının göstergesi değişken δ_i ile gösterildiği varsayalım.

$$\delta_i = \begin{cases} 1 & T_i = t_i \\ 0 & T_i > t_i \end{cases} \quad (2.92)$$

n tane bireye ait göstergesi değişken toplamı $k = \delta_1 + \dots + \delta_n$ dir. $t_{(i)}$ anına ait olan eşdeğişken vektörünün $z_{(i)}$ ile ve yine $t_{(i)}$ anından hemen önce başarısızlık riskiyle karşı karşıya olan bireylerin cümlesinin $R(t_{(i)})$ ile gösterildiği varsayılarak iki olay tanımlanabilir. A_i olayı, $t_{(i)}$ anında i inci birimin bozulması, B_i olayı ise $t_{(i)}$ anında meydana gelen başarısızlık bilgisi de dahil olmak üzere bu ana kadar tüm başarısızlık ve durdurma bilgisini içine alarak gözlenen süreci tanımlayan olaydır. Bu bilgilere bağlı olarak olabilirlik fonksiyonu,

$$L = \prod_{i=1}^k P(A_i | B_i) \prod_{i=1}^{k+1} P(B_i | B_{i-1}, A_{i-1}) \quad (2.93)$$

olarak ifade edilir. A_0 ve B_0 , 0 zamanına ait, B_{k+1} ise ∞ zamanına ait olaylardır. Hazard fonksiyonunun tanımı kullanılarak

$$P(A_i | B_i) = \frac{h(t_{(i)}; z_{(i)})}{\sum_{\ell \in R(t_i)} h(t_{(i)}; z_\ell)} \quad (2.94)$$

ifadesi yazılabilir ve oransal hazard modeli olan (2.91) ifadesi kullanıldığı zaman, olabilirlik fonksiyonundaki ilk terim temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ 'ye bağlı değildir. İkinci terim hem $h_0(t)$ hem de $\underline{\beta}$ parametrelerini içinde bulundurur. Olabilirlik fonksiyonu yalnızca gözlenen k tane

başarısızlık zamanı için koşullu olasılıkların çarpımı şeklinde ifade edilebilir ve

$$L_k(\underline{\beta}) = \prod_{i=1}^k \frac{e^{-z_i \beta}}{\sum_{\ell \in R(t_i)} e^{-z_\ell \beta}} \quad (2.95)$$

formundadır (Prentice and Kalbfleisch; 1979). Yukarıda ifade edilen olabirlik fonksiyonu koşullu olabirlik olarak isimlendirilir. $L(\underline{\beta})$, belirli bir modele bağlı olarak gözlenen başarısızlık zamanlarının meydana gelme olasılıklarının çarpımı şeklinde türetilmediğinden bilinen olabirlik fonksiyonundan farklıdır.

Başarısızlık zamanlarında birden çok başarısızlığın var olduğu durumlarda, eğer çok fazla sayıda başarısızlık aynı anda oluşuyor ise kesikli model kullanılabilir ya da yine sürekli modele ait olan gözlemler gruplanabilir. Eğer görel olarak aynı anda gerçekleşen başarısızlık sayıları az ise aynı sürekli model kullanılabilir. Ancak bu durumda koşullu olabirliğin formunda değişiklik yapmak gerekir. Bu durumda $t_{(i)}$ anında gözlenen başarısızlık sayısı d_i ve yine $t_{(i)}$ anında başarısız olduğu gözlenen bireylere ait eşdeğişkenlerin toplamı $S_i = \sum_{j \in D} z_{ij}$ olmak üzere koşullu olabirlik;

$$L(\underline{\beta}) = \left[\prod_{i=1}^k \frac{e^{-S_i \beta}}{\sum_{\ell \in R(t_i)} e^{-z_\ell \beta}} \right]^{d_i} \quad (2.96)$$

şeklinde ifade edilir (Peto, 1972).

Koşullu olabirliğin elde edilmesinde önemli noktalardan biri; süreçte başarısızlık ve durdurma zamanlarının gözlenmiş olan gerçek değerlerinin kullanılmamış olması; diğeri ise, başarısızlık zamanlarının sürekli rassal değişken olduğunun ve ölçümün kaba yapılmasına bağlı olmak üzere aynı anda birden çok başarısızlıkla karşılaşıldığının varsayılmasıdır.

2.8.3.b. Marjinal olabilirlik

Durdurmanın olmadığı ve başarısızlık zamanlarında tek bir başarısızlığın gözlemlendiği durumda koşullu olabilirlik $L(\underline{\beta})$, rank istatistiğinin olasılık dağılımı kullanılarak marjinal olabilirlik fonksiyonu biçiminde elde edilebilir (Kalbfleisch and Prentice, 1973).

Başarısızlık zamanları t_1, t_2, \dots, t_n ve eşdeğişken vektörü z_1, z_2, \dots, z_n olan n tane bireyin deneyde yer aldığı varsayalım. Sıra istatistiği $\{t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(n)}\}$ ve rank istatistiği $r(t) = \{(1), \dots, (n)\}$ şeklindedir. Hazard fonksiyonunun $h(t; \underline{z}) = h_0(t) e^{\underline{z}\underline{\beta}}$ formunda olduğu kabul edilerek $h_0(t)$ için hiç bir bilgi kullanılmadan rank istatistiği $r(t)$ 'nin regresyon parametresi $\underline{\beta}$ 'nin tahmin edilmesinde marjinal olarak yeterli olduğu ifade edilmektedir. $\underline{\beta}$ 'ya ait marjinal olabilirlik $L_1(\underline{\beta})$, rankların marjinal dağılımı kullanılarak elde edilebilir ve;

$$L_1(\underline{\beta}) \propto \int_0^\infty \int_{t_1}^\infty \dots \int_{t_{n-1}}^\infty \prod_{i=1}^n [h_0(t) e^{z_i \beta} \exp\{-\exp(z_i \beta) \int_0^t h_0(u) du\}] dt_n \dots dt_1$$

$$= \exp(\underline{\beta} \sum_{i=1}^n z_{(i)}) / \prod_{i=1}^n \int_{R_{t_i}} \exp(z_i \beta) \quad (2.97)$$

formundadır (Kalbfleisch and Prentice, 1973). $R(t_{(i)})$, $t_{(i)}$ zamandan hemen önce riskte olan bireylerin sayısıdır ve

$$R(t_{(i)}) = \{(i), (i+1), \dots, (n)\} \quad \text{dir.} \quad (2.98)$$

Durdurmanın olduğu hallerde modelin yapısı daha karmaşıktır. Örneklemdaki tüm birimler için başarısızlık zamanı gözlemlendiğinde, rank istatistiği marjinal olarak yeterli olmakta ve gerekli olan sonuçlar rankların dağılımına bağlı olarak elde edilebilmektedir.

Durdurulmuş örnekleme ise, tüm birimleri kapsayacak şekilde rank istatistiği gözlenemediğinden yalnızca ranklara ait kısmi (partial) bilgi elde edilebilir. Regresyon parametresi $\underline{\beta}$ 'lerin tahmini için marjinal olasılık kullanılır. Ancak durdurulmuş gözlemlerin varlığı birden çok rank istatistiği oluşmasına neden olacağından olabirlik, gözlenen başarısızlık zamanlarından oluşan marjinal yeterli istatistik r kullanılarak elde edilir. Buradaki temel düşünce ardışık başarısızlık zamanları arasındaki aralığın uzunluğunun, $\underline{\beta}$ için bir sonuca varmakta bilgi verici olmayışıdır. Durdurulmuş gözlem olduğu durumda marjinal olabirlik,

$$L(\underline{\beta}) = \frac{\exp(\underline{\beta} \sum_{i=1}^k z_i)}{\prod_{i=1}^k \sum_{\ell \in R_{t_i}} \exp(z_{\ell} \underline{\beta})} \quad (2.99)$$

şeklinde elde edilebilir (Kalbfleisch, Prentice; 1973).

Yukarıda elde edilen olabirlik Cox'un önerdiği koşullu olabirlik ile aynı forma sahiptir, ancak oluşturulmalarında kullanılan düşünce oldukça farklıdır.

2.8.3.c. Kısmi (partial) olabirlik

Marjinal ve koşullu olabirlik, kısmi (partial) olabirlik kavramının özel durumları olarak düşünülebilir. $t_{(i)}$ - 0 zamanında riskte olan bireylerin $R(t_{(i)})$ ile gösterildiği ve $t_{(i)}$ zamanında tek bir başarısızlığın meydana geldiği varsayılarak $t_{(i)}$ anında i . biriminin koşullu başarısız olma olasılığı eşdeğişken vektörü $\underline{z}_{(i)}$ ile;

$$\frac{h(t_i; \underline{z}_i)}{\sum_{\ell \in R(t_i)} h(t_i; \underline{z}_{\ell})} = \frac{\exp(\underline{z}_i \underline{\beta})}{\sum_{\ell \in R(t_i)} \exp(\underline{z}_{\ell} \underline{\beta})} \quad i=1,2,\dots,k \quad (2.100)$$

şeklinde ifade edilebilir. $\underline{\beta}$ 'lara ait kısmi olabilirlik, tüm başarısızlık noktaları için bu tarzda tanımlanan olasılıkların çarpımı şeklinde ifade edilebilir ve,

$$L(\underline{\beta}) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(z_i \beta)}{\sum_{\ell \in R(t_i)} \exp(z_{\ell} \beta)} \quad (2.101)$$

formundadır (Cox, 1975).

Kısmi olabilirlik, daha önce verilen koşullu ve marjinal olabilirlik ile aynı forma sahiptir. Ancak koşullu olabilirlikte olduğu gibi bilinen anlamda tam bir olabilirlik değildir. Bununla birlikte tanımlanan olabilirlik, tutarlı ve asimtotik olarak normal dağılıma sahip olan maksimum kısmi olabilirlik tahminlerini verir (Efron, 1977).

En çok kısmi olabilirlik tahmini $\hat{\underline{\beta}}$, score vektörü $U(\underline{\beta})$ ve bilgi (information) matrisinden yararlanılarak elde edilebilir. Score vektörü $U(\underline{\beta})$ ve örneklem bilgi matrisi $I(\underline{\beta})$,

$$U(\underline{\beta}) = \frac{\partial \log L(\underline{\beta})}{\partial \underline{\beta}} = \left(\frac{\partial \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_p} \right)$$

$$I(\underline{\beta}) = - \frac{\partial^2 \log L(\underline{\beta})}{\partial \underline{\beta}^2} = - \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial^2 \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_p \partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial^2 \log L(\underline{\beta})}{\partial \beta_p \partial \beta_p} \end{bmatrix}$$

(2.102)

formundadır. En çok olabilirlik tahmini $\hat{\underline{\beta}}$ vektörünün, doğru-

dan score vektöründen yararlanılarak elde edilemeyeişi, ardışık yöntemlerin kullanılmasını gerektirir.

En çok kısmi olabilirlik tahmin vektörü $\hat{\beta}$, tutarlıdır, ortalaması β ve varyans-kovaryans matrisi $I(\hat{\beta})^{-1}$ ile asimtotik olarak normal dağılıma sahiptir (Tsiatis, 1981).

Asimtotik olabilirlik yöntemlerin uygulanabilmesi, en çok olabilirlik tahmini $\hat{\beta}$ 'ların etkinliklerinin araştırılmasını ve $U(\hat{\beta}_0)$ score istatistiğinden yararlanılarak $\beta = \beta_0$ hipotezinin test edilebilmesini sağlar. Score istatistiği $U(\hat{\beta}_0)$, sıfır ortalama vektörü ve $I(\hat{\beta}_0)$ varyans-kovaryans matrisi ile asimtotik olarak normal dağılıma sahiptir (Cox, 1975).

İstatistiksel analiz için kullanılan yöntemler, olabilirlik oran testi, score testi ve doğrudan en çok olabilirlik tahminlerinin uygulanmasıdır. Bu yöntemlerin hepsi, uygulanabilir olmalarına rağmen, en çok kullanılan yöntem score testidir.

Durdurma olmadığı ya da durdurmanın olduğu ancak durdurma ile açıklayıcı değişkenlerin bağımsız olduğu hallerde $\beta = 0$ hipotezinin testi için score istatistiğinin formu;

$$\{U(\underline{0})\}' \{I(\underline{0})\}^{-1} \{U(\underline{0})\}$$

şeklindedir ve p serbestlik dereceli bir χ^2_p dağılımına sahiptir (Prentice, Kalbfleisch, 1979).

Oransal hazard ve log-lineer modeller, başarısızlık zamanı verilerinin analizinde sıkça kullanılırlar. Daha önce de değinildiği gibi, oransal hazard modelinde eşdeğişkenlerin etkisi, hazard hızı üzerinde çarpımsal, log-lineer modellerde ise başarısızlık zamanı üzerinde çarpımsaldır.

Oransal hazard modelinde $e^{z\beta}$ terimi, $z = 0$ standart değerine göre regresyon değişkeni z olan bir bireye ilişkin başarısızlık riskini tanımlar ve epidemiyolojik araştırmalarda temel kavram olan "görelî risk"i verir. Ayrıca herhangi iki z değerine karşılık gelen hazard fonksiyonlarının oranı sabit olduğu için oransal hazard modeli olarak bilinir.

Oransal hazard modelinde görelî riskin logaritması (log-relative risk) prognostic index (PI) adını alır ve yeni bir hastanın görelî riskinin bir tahminini verir. Model sürekli eşdeğişkenler için PI'yi hesaplamayı mümkün kılmakla birlikte belli sayıdaki grupların dikkate alınması daha uygun görünmektedir. Bu açıdan sürekli eşdeğişkenler gruplanabilir, ancak bir gruptaki tüm bireylerin aynı başarısızlık riskine sahip oldukları varsayıldığından, böyle bir uygulamanın analiz sonucunu etkileme olasılığı dikkate alınmalıdır. Ancak, yine de oransal hazard modeli prognostic faktörlerin seçiminde mükemmel bir yöntemdir (Heller and Simonoff, 1992).

Log-linear modellerde başarısızlık zamanı üzerinde eşdeğişkenlerin çarpımsal bir etkiye sahip olmaları, eşdeğişkenlerin sıfır değerini aldığı temel dağılıma ilişkin başarısızlık zamanı t_0 olmak üzere,

$$t = e^{\frac{z\beta}{\beta}} t_0 \quad (2.103)$$

formuyla ifade edilebilir. Başarısızlık zamanına ilişkin hazard fonksiyonu ise

$$h(t; \underline{z}) = h_0 \left(t e^{\frac{z\beta}{\beta}} \right) e^{\frac{z\beta}{\beta}} \quad (2.104)$$

şeklinde (Prentice and Kalbfleisch, 1979).

Weibull regresyon modeli hem oransal hazard, hem de log-lineer model ailesinin bir elemanı olmaktadır. Eşdeğişkenler, hem hazard hızı hem de başarısızlık zamanı üzerinde çarpımsal etkiye sahiptir. $\log(-\log \hat{S}_0(t))$ ile $\log t$ 'nin grafiği log-lineer ve/veya oransal hazard modelinin uygunluğunu sınamak için ve Weibull dağılımına ilişkin parametrelerin ilk tahminlerini elde etmekte kullanılırlar. Log-lineer aile yatay ekseninde, oransal hazard ailesi ise dikey ekseninde değişmelere neden olacağından, grafiğin doğru olması Weibull modelinin uygun olduğunu, paralel olması ise oransal hazard modelinin uygun olduğuna işaret eder (Schmoyer, 1991).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. UYGULAMA

Bu bölümde yaşam sürdürme analizinin parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerinin Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesinde 1 Ocak 1990 ve 30 Kasım 1992 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan hastalara ilişkin verilere uygulanması verilmektedir. Uygulamalarda SAS (Statistical Analysis System) programı kullanılarak STATS modülünden yararlanılmıştır. Programların işletimi DATA GENERAL MV 10000 bilgisayarlarında yapılmıştır.

3.1. Problemin Varsayımları

Araştırma, Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastane, Eylül 1985'te Vakıf tarafından kurulmuş ve ilk böbrek nakli 16 Ekim 1985 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Yapılan nakiller, canlı ve kadavra vericiden olmak üzere iki tip uygulama şeklindedir. Ekim 1991 sonuna kadar 504'ü canlı vericiden 48'i kadavra vericisinden olmak üzere 552 böbrek nakli yapılmıştır.

Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesinde 1 Ocak 1990 ve 30 Kasım 1992 tarihleri arasında böbrek nakli uygulanan hastaların durumları Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Bu dönem içinde toplam 156 hastaya böbrek nakli uygulanmıştır. Nakillerin 113'ü canlı vericiden, 43'ü kadavra vericiden yapılmıştır. Söz konusu dönem içinde nakil yapılan böbreğe ilişkin ömür süresi ve bu süreyi hangi değişkenlerin etkilediği yaşam sürdürme analiz teknikleri kullanılarak çözümlenmeye çalışılmıştır. Kadavra ve canlı vericiden yapılan böbrek nakilleri ayrı ayrı

Çizelge 3.1. 1 Ocak 1990-30 Kasım 1992 tarihleri arasında Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Ankara Hastanesinde yapılan böbrek nakli vakaları

Böbrek Nakli Sonucu Verici Türü	Durdurulmuş Gözlem Sayısı		Başarısızlık					VIII
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
	Canlı	95	100	9	4	5	18	
Kadavra	27	28	14	1	1	16	15	43
Toplam	122	128	23	5	6	34	28	156

- I : I. Tür Başarısızlık
 II. : II. Tür Başarısızlık
 III : Atılım Atağı Sorucu Böbrek Kaybı
 IV : Atılım Atağı Sonucu Hasta Kaybı
 V : Diğer Nedenlerden Hasta Kaybı
 VI : Toplam I. Tür Başarısızlık
 VII : Toplam II. Tür Başarısızlık
 VIII : Toplam Böbrek Nakli Yapılan Hasta Sayısı

incelenmiştir. Ameliyat esnasında yaşamını yitiren hasta olmamıştır. Gözlem dönemi içinde canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyattan sonraki zaman süreci içinde 9 hasta (% 8) kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde ise 2 hasta (% 4.6) yaşamını yitirmiştir. Ayrıca canlı vericiden yapılan nakillerde 9 hastanın (% 8) böbreği atılım atağı sonucu işlevini yitirmiş, kadavra vericiden yapılan nakillerde ise 14 hastanın (% 32.6) böbreği atılım atağı sonucu işlevini yitirerek hasta hemodiyalize geri dönmüştür. Ameliyat sonrasındaki zaman içinde nakil yapılan böbrekleri işlevini yitiren hastalar, yaşamlarını hemodiyalize girerek sürdürmektedirler.

Çalışmada incelenen başarısızlık zamanı, nakil yapılan böbreğe ilişkin olarak iki farklı şekilde tanımlanmıştır. Birincisinde, ameliyat olan hastanın böbreğinin işlevini yitirmesi ya da hastanın yaşamını yitirmesi başarısızlık zamanı olarak alınmıştır. Bu durumda hastanın yaşamını yitirmesi, nakil yapılan böbreğin de işlevini yitirmesi ile aynı anlamda kabul edilmiştir. Birinci tür başarısızlık zamanı Çizelge 3.1'de III, IV ve V. sütunların toplamı olarak VI. sütunda görülmektedir. İkinci durumda ise hastanın böbreğini yitirmesi ya da hastanın yalnızca atılım atağı sonucu yaşamını yitirmesi başarısızlık zamanı olarak kabul edilmiştir. Nakil yapılan böbreği çalışır durumda iken yaşamını yitiren hastalara ilişkin bilgi durdurulmuş veri olarak alınmıştır. İkinci tür başarısızlık zamanı tanımı Çizelge 3.1'de III. ve IV. sütunlardaki sayıların toplamı olarak sütun VIII'de görülmektedir.

Birinci tür başarısızlık durumunda, canlı vericiden yapılan nakillerde böbreğe ilişkin 18 başarısızlık (% 15.9) meydana gelmiştir. Bunlardan 9 hastanın böbreği atılım atağı sonucu işlevini yitirmiş, 9 hasta ise hayatını kaybetmiştir. İkinci tür başarısızlık durumunda canlı verici-

den yapılan nakillerde böbreğe ilişkin 13 başarısızlık (% 11.5) ile karşılaşılmıştır. Bunlardan 9 hastanın böbreği atılım atağı sonucu işlevini yitirmiş, 4 hasta böbreklerinin geçirdiği atılım atağı sonucu yaşamlarını kaybetmişlerdir. Yaşamını yitiren 5 hastanın böbreği çalışır durumda olduğu için bu hastalara ilişkin bilgi durdurulmuş veri olarak alınmıştır.

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde, birinci tür başarısızlık durumunda böbreğe ilişkin 16 başarısızlık (%37.2) meydana gelmiş, bunlardan 14 hastanın böbreği atılım atağı sonucu işlevini yitirmiş, 2 hasta ise hayatını kaybetmiştir. İkinci durumda yine kadavra vericiden yapılan nakillerde böbreğe ilişkin 15 başarısızlık (% 34.9) ile karşılaşılmış, bunlardan 14 hastanın böbreği atılım atağı sonucu işlevini yitirmiş, 1 hasta ise atılım atağı sonucu yaşamını kaybetmiştir. Yaşamını yitiren 1 hastanın böbreği çalışır durumda olduğu için bu hastaya ilişkin bilgi canlı verici durumunda olduğu gibi durdurulmuş veri olarak alınmıştır.

Böbrek nakli yapılan hastalar aynı anda ameliyata alınmadıkları için çalışmaya farklı zamanlarda girmişler ve her hasta için ameliyat tarihi başlangıç zamanı olarak kabul edilmiştir. Çalışma 30 Kasım 1992 tarihinde sona erdirilerek durdurma zamanı belirlenen tarih olarak alınmıştır. Bu süre içinde böbreği çalışır durumda olan hastaya ilişkin bilgiler durdurulmuş veri olarak kabul edilmiştir. Uygulanan durdurma kuralı, bölüm 2.6.3.b'de açıklanan çok noktalı I. tip durdurma kuralına uymaktadır.

Başarısızlık ya da durdurma zamanına ilişkin birim, ay olarak alınmıştır. Durdurma ve başarısızlık zamanlarının bağımsız olduğu varsayılmıştır. Böbreğe ilişkin yaşam sürdürme zamanı, parametrik ve parametrik olmayan analiz teknikleri kullanılarak, verici tipine göre canlı ve kadavra

verici; başarısızlık zamanı tanımına göre ise birinci ve ikinci tür başarısızlık zamanı olmak üzere ayrı ayrı incelenmiştir.

3.2. Değişkenler ve Tanımları

Çalışmada hastalara ilişkin bilgiler Vakıf Hastanesinin kayıt sistemlerinden elde edilmiştir. 156 hastaya ilişkin bu bilgiler;

- 1) Hasta dosyaları,
 - a) Hastaların fizik muayene bulguları ve aldıkları tanımlar,
 - b) Yapılan rutin laboratuvar teknikleri,
 - c) Hemşire gözlem formları,
 - d) Hasta takibine ilişkin hekim notları
 - e) Atılım ataklarını tedavi için kullanılan formlar,
 - f) Çıkış özetleri ve epikrizler,
 - 2) Böbrek nakli yapılan hastalara ilişkin izlem kartları,
 - 3) Ameliyathane defteri,
- incelenerek elde edilmiştir.

Çalışmada uzman hekimin önerisi ile canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde yaşam sürdürme zamanı üzerinde etkili olabileceği düşünülen 15 eşdeğişken dikkate alınmıştır. Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde ise 12 eşdeğişken dikkate alınmıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmada ele alınan eşdeğişkenler ve tanımları şöyledir:

- 1) Böbrek nakli yapılan hastanın yaşı (X_1): Hastanın ameliyatı sırasında dosyasına işlenen yaş olarak alınmıştır.
- 2) Böbrek nakli yapılan hastanın cinsiyeti (X_2): 1. Erkek
2. Kadın şeklinde kodlanmıştır.

3) Böbrek nakli yapılan hasta ile vericinin yakınlık durumu (X_3): Bu değişkene, alıcı ve verici birinci derecede akraba iseler (anne, baba, kardeş) 1, ikinci derecede akraba iseler (dayıoğlu, teyzekızı) 2, aralarında hiçbir kan bağı yoksa (eşi, arkadaşı) 3 değeri verilerek kodlanmıştır. Alıcı ve verici arasında birinci derecede akrabalık söz konusu ise, nakledilen böbreğin ömür süresinin daha uzun olduğu ileri sürülmektedir. Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde alıcı ve verici arasında yakınlık söz konusu olmadığından, bu değişken alınmamıştır.

4) Böbrek nakli yapılan hasta ile vericinin kan grubu arasındaki uyum (X_4): Alıcı ve vericinin kan grupları aynı ise 1, kan grupları ABO uyumlu ise yani 0 tüm gruplara A grubu AB'ye, B grubu AB'ye veriyor ise 2, ABO uyumsuz ise yani açıklanan durumlar dışındaki tüm haller 3 değeri verilerek kodlanmıştır.

5) Böbrek nakli yapılan hasta ile vericinin dokuları arasındaki uyum derecesi (X_5): Alıcı ve vericinin doku uyumu antijenleri arasındaki uyum derecesini gösterir ve 0,1,2 gibi değerler alır. Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde bu değişken alınmamıştır.

6) CMV (Cytomegalovirus) (X_6): Herpes virüsleri grubundan bir virüs olup bağışıklık sistemi normal insanlarda hastalık oluşturması yok denecek kadar nadirdir. İmmunosupresif alan transplantlı hastalarda veya diğer herhangi bir şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış olan (AIDS'te olduğu gibi) kişilerde başta zatürre olmak üzere ölümcül enfeksiyonlara özellikle böbrekte atılım atığına neden olur. Böbrek nakli yapılan hastalardan pozitif CMV değerine sahip olanlar 1, negatif CMV değerine sahip olanlar 0 değeri verilerek kodlanmıştır.

7) HCV (hepatit C virus) (X_7): Bir cins hepatit virüsüdür.

Anti HCV'nin pozitif olması, o şahsın geçmişte C virüsü ile karşılaşmış olduğunu ve halihazırda C virüsüne bağlı hepatit geçirmekte olduğunu gösterilebilir. Özellikle karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan hastalarda daha çok anlam kazanır. Böbrek nakli yapılan hastalardan pozitif HCV değerine sahip olanlar 1, negatif HCV değerine sahip olanlar 0 değeri verilerek kodlanmıştır.

8) Hbs (Hepatit B surface) (X_8): Bir hepatit etkeni olan B virüsüne ait yüzey antijenidir. Pozitif olması, o kişinin B virüsünü taşıdığını gösterir. Böbrek nakli yapılan hastalardan pozitif Hbs değerine sahip olanlar 1, negatif Hbs değerine sahip ise 0 değeri verilerek kodlanmıştır.

9) DST (Donor specific transfüzyon) (X_9): Nakil yapılacak hastaya, planlanan vericiden alınan kanın ameliyattan belli bir süre öncesinden başlanarak, belli aralıklarla belli miktarlarda verilmesidir. Bu şekilde hastada oluşması muhtemel atılım atağı olasılığının en az düzeye indirildiği kabul edilmektedir. Nakil yapılan hastalara bu tür uygulama yapıldı ise 1, yapılmadı ise 0 değeri verilerek kodlanmıştır. Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde, bu işlemin uygulanması mümkün olmadığı için bu değişken alınmamıştır.

10) Plazma Pherez (X_{10}): Böbrek nakli yapılan hastalardan ameliyat sonrası atılım atağı gösteren hastalara uygulanan bir tedavi şeklidir. Bu tür bir tedavi uygulanan hastalar 1, uygulanmayan hastalar 0 değeri verilerek kodlanmıştır.

11) İmmunosupresif sayısı (X_{11}): Ameliyat sonrası her hastaya üç ilaçtan oluşan immunosupresif tedavi uygulanmaktadır. Bunlar sandimmun, deltacortil ve immuran'dır. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bazı hastalarda zorunlu olarak immuran isimli ilaç verilemediğinden, hasta san-

dimmun ve deltacortilden oluşan ikili immunosupresif tedavi olmaktadır. Bu değişken iki ya da üç değerini alan iki düzeye sahiptir.

12) Atılım atağı (X_{12}): Böbrek nakli yapılan hastanın transplante edilen böbreğe karşı gösterdiği red cevabı sayısıdır. Yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde creatin düzeyinin yükselmesi hastanın atılım atağı geçirdiğini göstermektedir. Bu değişken hastanın geçirdiği atılım atağı sayısına bağlı olarak değerler almaktadır.

13) Soğuk istemi zamanı (X_{13}): Ameliyat sırasında transplante edilen böbreğin ne kadar süre kan dolaşımı olmaksızın belli bir ısıda beklediğini gösteren dakikayla ölçülen zamandır.

14) Verapamil (X_{14}): Bir tür kalp ilacıdır. Böbrek nakli yapılan hastalarda kan basıncını düşürmek, kan sandimmun düzeyinin yükselmesini önlemek ve dolayısı ile böbreğin ömrünü uzatmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaç kullanıldı ise 1, kullanılmadı ise 0 değeri verilerek kodlanmıştır.

15) İkinci ameliyat (X_{15}): Böbrek nakli geçiren hastanın daha önce bir böbrek ameliyatı geçirip geçirmediğini gösteren ve geçirdi ise 1, geçirmedi ise 0 değeri verilerek kodlanan bir değişkendir.

3.3. Kaplan-Meier Sonuçları

Bu bölümde canlı verici, kadavra verici için başarısızlık zaman tanımına göre birinci ve ikinci tür başarısızlık zamanı ayrı ayrı incelenerek nakil yapılan böbreğin ömür süresi ve bu süreyi etkileyen değişkenler bölüm 2.7.2.'de açıklanan Kaplan-Meier yöntemi uygulanarak çözümlenmeye çalışılmıştır. Ameliyat olan hastalar sınıflama düzeyinde

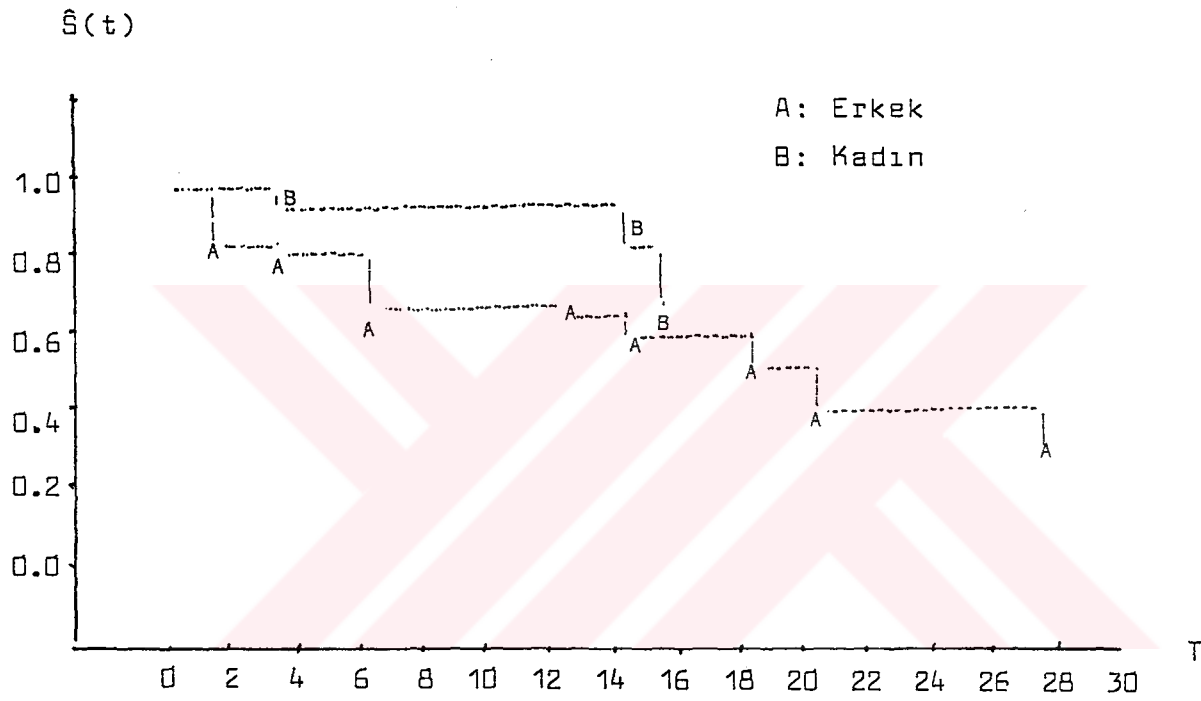
ölçülen değişkenlere göre ayrı ayrı gruplanarak, gruplar arasında fark olup olmadığı test edilmiş, ömür süresi değişkeni ile eşdeğişkenler arasındaki ilişkinin test edilmesi için log-rank ve Wilcoxon testleri uygulanarak test istatistikleri hesaplanmıştır (Lagakos, 1979).

3.3.1. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici

Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici durumunda K-M yöntemi uygulanarak yapılan hesaplamalar ve ulaşılan sonuçlar Çizelge 3.2'de verilmektedir. Örnek olarak cinsiyet ve Hbs değişkeni ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyat olan 43 hasta cinsiyet değişkeni bakımından iki gruba ayrılarak böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi hesaplanmıştır. Gözlem dönemi içinde ameliyat olan 28 erkek hastada 13 başarısızlık (% 46.4), 15 kadın hastada 3 başarısızlık (% 20) gözlenmiştir. Birinci grupta nakil yapılan hastalarda ilk çeyreklik değer $\hat{q}_{.25} = 6$ ay, ikinci çeyreklik değer $\hat{q}_{.50} = 20$ ay olarak tahmin edilmiştir. Böbreğe ilişkin ortalama yaşam süresi 16, 86 ay ve ortalamaya ilişkin standart hata 2.21 ay olarak tahmin edilmiştir. İkinci grupta ilk çeyreklik değer $\hat{q}_{.25} = 15$ ay, böbreğe ilişkin ortalama yaşam süresi 14.08 ay ve standart hata 0.95 ay olarak tahmin edilmiştir. Her iki grupta da son gözlem değerleri durdurulmuş gözlem olduğu için ortalama tahminleri yanlıdır.

Kadavradan böbrek nakli yapılan ve cinsiyet bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı şeklindeki sıfır hipotezinin test edilmesinde Wilcoxon, log-rank ve olabilirlik oran istatistikleri olmak üzere üç ayrı test istatistiği hesaplanmıştır. Her üç istatistik için benzer ki-kare değerleri elde edilmiş ve sıfır hipotezi red edile-



Şekil 3.1. Kadavra vericiden yapılan nekillerde cinsiyet değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmini

Çizelge 3.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler ($\alpha = 0.05$)

Eşdeğişkenler	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Standart Hata (ay)	İlk Çeyrek (ay)	İkinci Çeyrek (ay)	Hasta Sayısı	Başarısızlık Sayısı	Wilcoxon	Log-rank	R ²
Cinsiyet $X_2=1$	16.86	2.21	6	20	28	13	X_{14}^*	X_8^*, X_{14}^*	0.21
$X_2=2$	14.08	0.95	15	-	15	3	(X_{14}, X_7, X_{15})	$(X_8, X_{14}, X_7, X_{15})$	(X_8)
CMV $X_6=0$	15.51	1.57	14	20	28	8	X_{14}^*, X_8^*, X_2^*	X_{14}^*, X_8^*, X_2^*	0.27
$X_6=1$	18.31	2.65	12	18	15	8	(X_{14}, X_7)	(X_8, X_{14}, X_2)	(X_8)
HCV $X_7=0$	19.64	2.21	15	27	26	9	X_{14}	X_{14}	0.36
$X_7=1$	11.09	1.29	12	14	17	7	(X_{14})	(X_{14})	(X_{14})
Hbs $X_8=0$	19.73	1.84	14	27	35	12	X_{14}^*	X_{14}^*	0.29
$X_8=1$	9.5	2.33	4.5	14	8	4	(X_{14}, X_7)	(X_{14}^*)	(X_{14})
PP $X_{10}=0$	11.33	0.90	12	-	33	10	X_{14}	X_{14}	0.27
$X_{10}=1$	18.5	3.01	15	20	10	6	(X_{14})	(X_{14}, X_8)	(X_{14})
Atılım Atağı $X_{12} \leq 1$	2.625	0.23	3	-	16	4	X_{14}	X_{14}^*	0.26
$X_{12} = 2$	15.375	2.05	18	-	12	3	(X_{14}, X_2, X_7)	(X_{14}, X_8, X_2)	(X_{14})
$X_{12} \geq 3$	17.03	2.51	12	15	15	9			
Verapamil $X_{14}=0$	15.97	2.29	6	18	25	4	X_{11}	X_{11}	0.37
$X_{14}=1$	13.78	0.30	-	-	18	2	(X_8, X_{11}, X_7)	(X_8, X_{11}, X_7)	(X_8)
Tüm Değişkenler	18.57	1.73	12	20	43	16	X_{14}, X_8^*	X_8, X_{14}^*	0.23
							X_{14}, X_7	X_8, X_{11}	(X_8)

* $\alpha = 0.10$

meyerek cinsiyet bakımından iki grup hastaya ilişkin böbrek yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark olduğuna ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Hesaplanan değerler Çizelge 3.3'de verilmektedir.

Çizelge 3.3. Cinsiyet değişkeni bakımından gruplararası fark testlerine ilişkin değerler

Test	Ki-Kare	Ser. Der.	P Değeri
Log-rank	2.0014	1	0.1572
Wilcoxon	2.0787	1	0.1494
Olabilirlik Oran	2.4837	1	0.1150

Eşdeğişkenler, kendileri ile yaşam sürdürme zamanı arasındaki ilişkiyi test eden istatistiklerin oluşturulmasında kullanılabilirler. Bu amaçla log-rank ve Wilcoxon testleri uygulanmış ve test istatistikleri elde edilmiştir. İlk aşamada yaşam sürdürme zamanı ile herbir eşdeğişkenin ilişkisinin test edildiği tek değişkenli (univariate) test istatistikleri hesaplanmış, ikinci aşamada eşdeğişkenlerin ortak etkilerini dikkate alan test istatistikleri elde edilmiştir. İlk elemanı en büyük tek değişkenli test istatistiği olan ileriye doğru adımsal (forward stepwise) analizin ikinci elemanı ortak test istatistiğinde en büyük artışı sağlayan eşdeğişken olmaktadır. Açıklanan süreç, tüm eşdeğişkenler modele dahil edilene kadar sürdürülmüştür.

Wilcoxon test istatistiği kullanılarak elde edilen tek değişkenli test istatistiklerinden en büyük değere sahip olan verapamil değişkeni, $\alpha = 0.10$ düzeyinde, $\chi^2_1 = 3.45$ ile anlamlı bulunmuştur. İleriye doğru adımsal analizde verapamil, HCV, ikinci ameliyat ve yaş eşdeğişkenleri $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Bu analize göre, ilk üç değişken ortak test istatistiğinde en büyük artışı

sağlamışlardır. Daha sonra modele eklenen değişkenlerin ki-kare değerine katkısı giderek azalmış, olasılık değerine katkısı ise giderek artmıştır. Sonuçlar Çizelge 3.4' de özetlenmiştir.

Çizelge 3.4. Cinsiyet değişkeni bakımından Wilcoxon testinde ileriye doğru adimsal analiz sonuçları

Eşdeğişkenler	Ser.Der.	Ki-Kare Değeri	P Değeri	Ki-Kare Artışı	P Artışı
Verapamil	1	3.4474	0.0634	3.4474	0.0634
HCV	2	6.9645	0.0307	3.5171	0.0607
İkinci ameliyat	3	8.9376	0.0301	1.9731	0.0601
Yaş	4	9.7197	0.0454	0.7821	0.3765

Log-rank test istatistiği kullanıldığında tek tek eşdeğişkenler alınarak yapılan analizde Hbs ve verapamil değişkeni $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. İleriye doğru adimsal analizde ise $\alpha = 0.05$ düzeyinde Hbs, verapamil, HCV, ikinci ameliyat, yaş ve CMV eşdeğişkenleri anlamlı bulunmuştur. Ancak en düşük p değeri ilk dört değişkenin modelde yer aldığı durumda ortaya çıkmaktadır, daha sonra modele eklenen her eşdeğişkenin ki-kare değerine katkısı giderek azalmaktadır.

Çizelge 3.5. Cinsiyet değişkeni bakımından log-rank testinde ileriye doğru adimsal analiz sonuçları

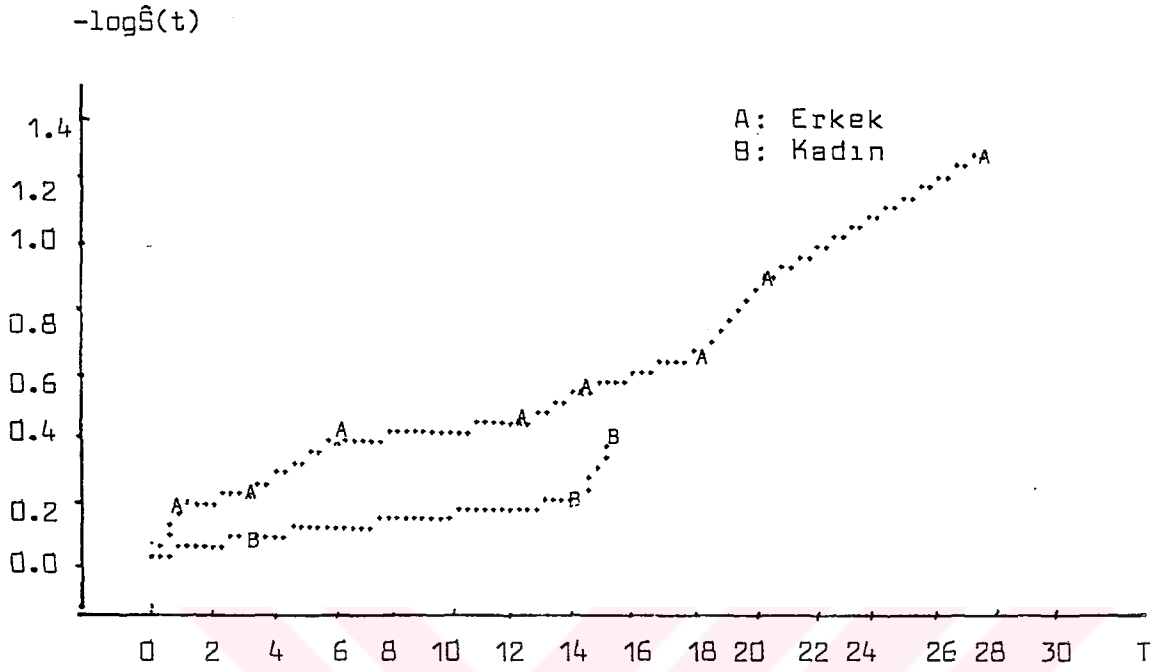
Eşdeğişkenler	Ser.Der.	Ki-Kare Değeri	Olasılık Değeri	Ki-Kare Artışı	Olasılık Artışı
Hbs	1	2.8774	0.0898	2.8774	0.0898
Verapamil	2	5.6338	0.0598	2.7564	0.0969
HCV	3	8.4199	0.0381	2.7860	0.0951
İkinci Ameliyat	4	10.2950	0.0357	1.8751	0.1709
Yaş	5	11.4049	0.0439	1.1099	0.2921
CMV	6	12.7636	0.0469	1.3588	0.2438

Yaşam sürdürme zamanının bağımlı değişken ve eşdeğişkenlerin bağımsız değişken olarak alındığı doğrusal regresyon modelinde eşdeğişkenlerin tek tek modele alındıkları durumda en büyük açıklama payına $R^2 = 0.21$ ile Hbs eşdeğişkeni sahip olmaktadır.

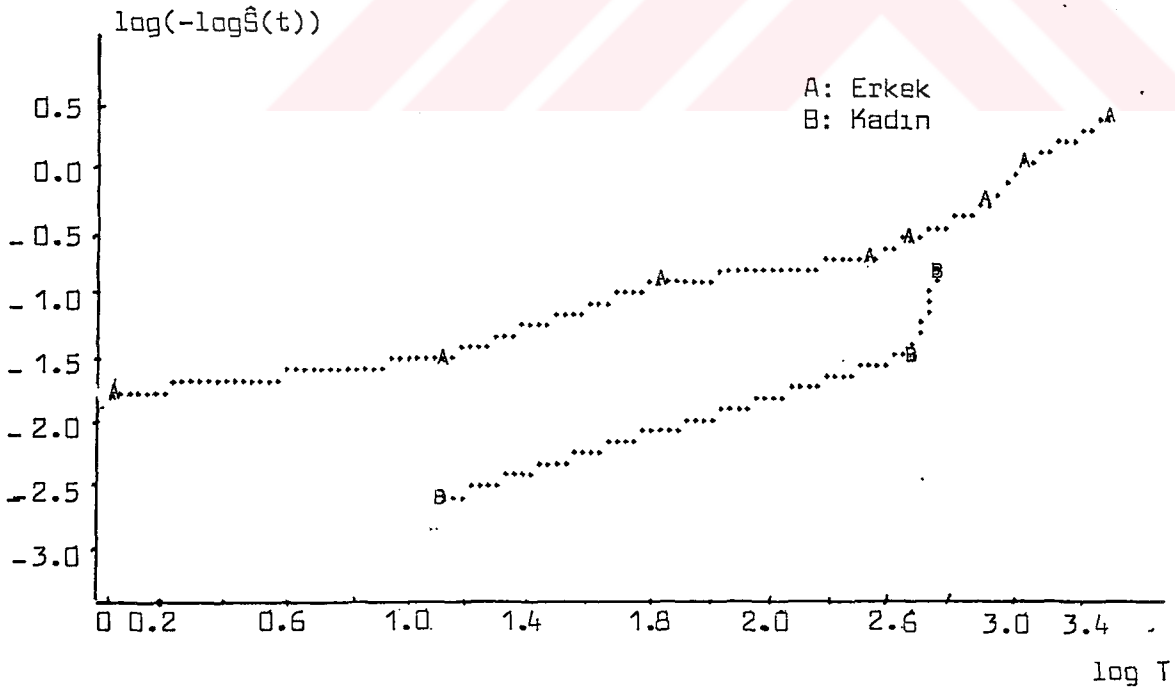
-Log $\hat{S}(t)$ ile yaşam sürdürme zamanı T'nin sırasıyla dikey ve yatay eksenlerde yer aldığı grafik, deneysel olarak, üstel modelin uygun olup olmadığının test edilmesinde kullanılmıştır. Birinci grup için grafik yaklaşık olarak orijinden geçen bir doğru görünümünde olduğundan, bu grup için üstel modelin uygun olduğunu söylemek mümkün olmuştur. Ancak ikinci grup için de üstel modelin uygun olduğunu söylemek mümkün olmamıştır.

Log (-log $\hat{S}(t)$) ile logT değerlerinin sırasıyla dikey ve yatay eksenlerde yer aldığı grafik, deneysel olarak Weibull modelin uygunluğunun test edilmesinde kullanılarak yalnızca birinci grup için grafiğin yaklaşık olarak bir doğru görünümünde olması, Weibull modelin uygunluğunun sağlandığı şeklinde yorumun yapılmasını mümkün kılmıştır (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3).

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyat olan hastalar Hbs değişkenine göre gruplanarak böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi hesaplanmıştır. Birinci grupta bulunan ve Hbs değeri negatif olan 35 hastada 12 başarısızlık (% 34.3) ikinci grupta bulunan ve Hbs değeri pozitif olan 8 hastada 4 başarısızlık (% 50) gözlenmiştir. Birinci Grupta nakil yapılan hastalarda ilk çeyreklik $\hat{q}_{.25} = 14$ ay, ikinci çeyreklik değer $\hat{q}_{.50} = 27$ ay olarak tahmin edilmiştir. Böbreğe ilişkin ortalama yaşam süresi 19.73 ay ve ortalamaya ilişkin standart hata 1.84 ay olarak tahmin edilmiştir. Bu grupta son gözlem değeri durdurulmuş gözlem olduğu için ortalama tahmini yanlıdır.

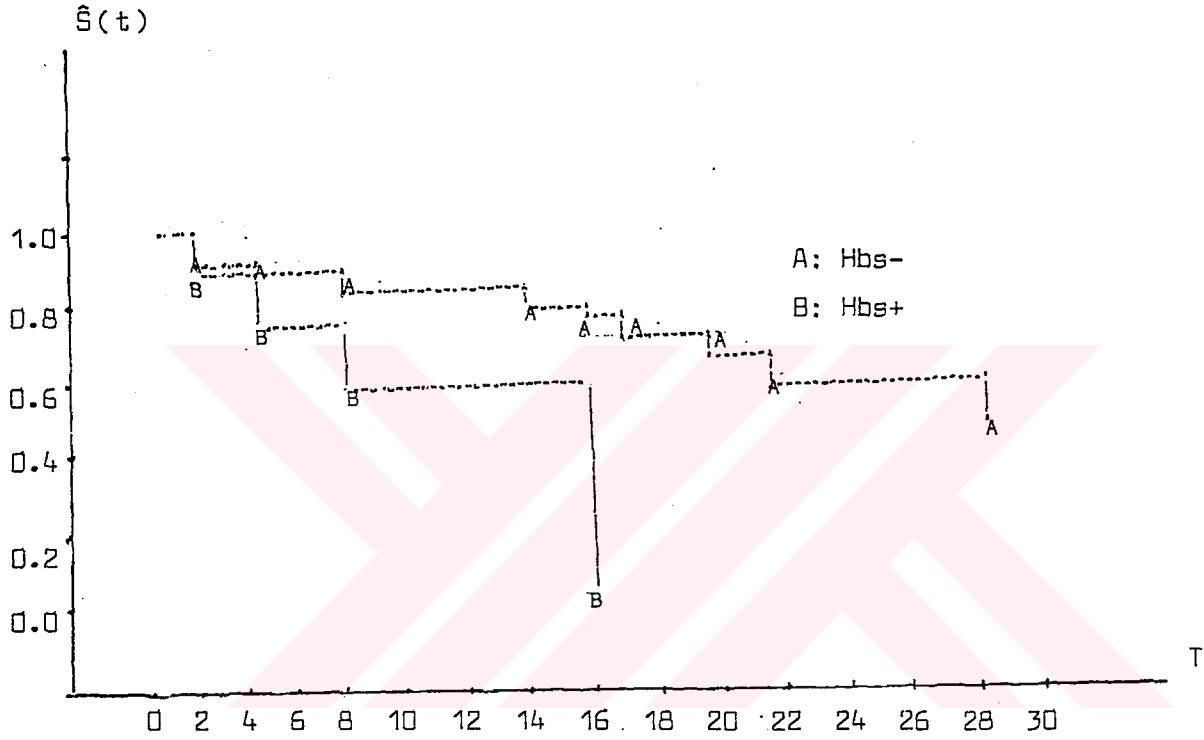


Şekil 3.2. Kadavra vericiden yapılan nakillerde cinsiyet de-
ğişkeni bakımından $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği



Şekil 3.3 Kadavra vericiden yapılan nakillerde cinsiyet de-
ğişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

İkinci grupta ilk çeyreklik değer $\hat{q}_{.25} = 4.5$ ay, ikinci çeyreklik değer $\hat{q}_{.50} = 14$ ay, böbreğe ilişkin ortalama yaşam süresi 9.5 ay ve standart hata 2.33 ay olarak tahmin edilmiştir.



Şekil 3.4. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

Kadavradan böbrek nakli yapılan ve Hbs+, Hbs- olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı şeklindeki sıfır hipotezinin test edilmesinde Wilcoxon, log-rank ve olabilirlik oran istatistikleri olmak üzere üç ayrı test istatistiği hesaplanmıştır.

Çizelge 3.6. Hbs değişkeni bakımından gruplararası fark testlerine ilişkin değerler

Test	Ki-Kare	Ser.Der.	P Değeri
Logrank	3.9561	1	0.0467
Wilcoxon	2.6736	1	0.1020
Olabilirlik Oran	2.6648	1	0.1026

Log-rank test istatistiğine göre sıfır hipotezi $\alpha = 0.05$ düzeyinde red edilerek iki grup hastaya ilişkin böbrek yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olduğu ve Hbs-olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer test istatistiklerinde ise aynı sonuca ulaşılamamıştır.

Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmini ve bu tahmine ilişkin standart hata Çizelge 3.7' de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	Hbs-		Hbs+	
	K-M Tahmini	Stan. Hata	K-M Tahmini	Stan. Hata
1 ay	0.9143	0.0473	0.8750	0.1169
3 ay	0.8848	0.0542	0.7500	0.1531
6 ay	0.8167	0.0681	0.5625	0.1989
12 ay	0.7778	0.0752	0	0
18 ay	0.6204	0.1059	0	0
27 ay	0.4254	0.1365	0	0

Wilcoxon test istatistiği kullanılarak elde edilen tek değişkenli test istatistiklerinden en büyük değere sahip olan verapamil eşdeğişkeni $\alpha = 0.10$ düzeyinde $\chi^2_{(1)} = 3.67$ değeri ile anlamlı bulunmuştur. İleriye doğru adimsal ana-

lizde verapamil, HCV eşdeğişkenleri $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Daha sonra modele eklenen eşdeğişkenlerin ki-kare değerine katkısı giderek azalmış, olasılık değerine katkısı ise giderek artmıştır.

Çizelge 3.8. Hbs değişkeni bakımından Wilcoxon testinde ileriye doğru adimsal analiz sonuçları

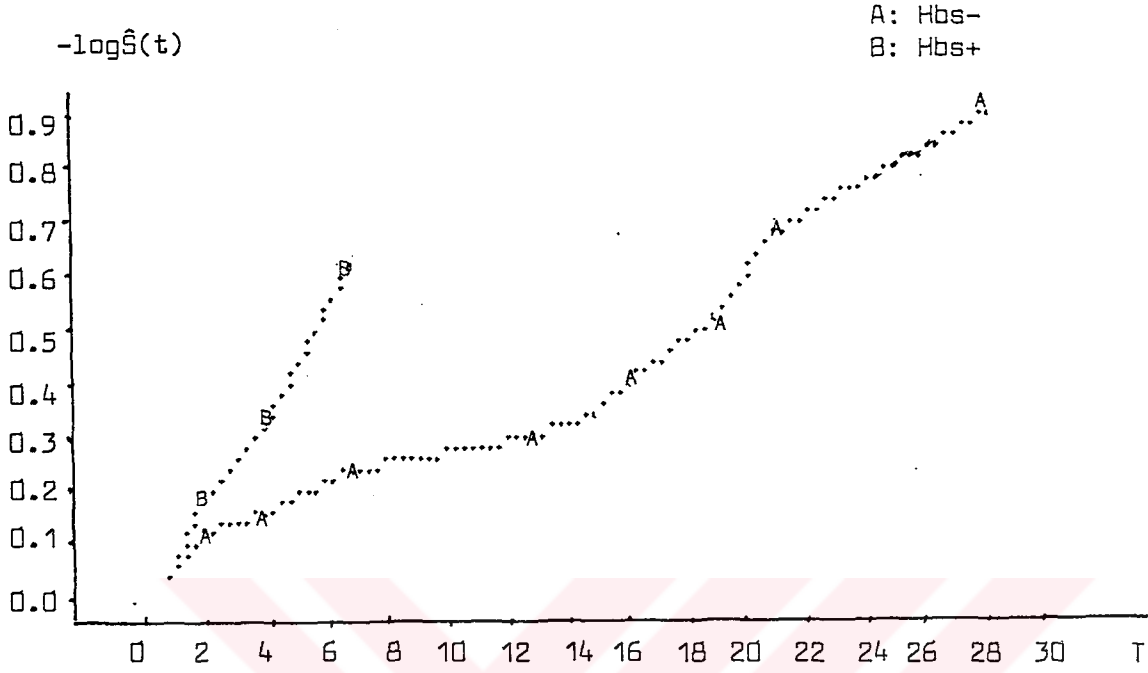
Eşdeğişkenler	Ser.Der.	Ki-Kare Değeri	P değeri	Ki-kare Artışı	P artışı
Verapamil	1	3.6729	0.0553	3.6729	0.0553
HCV	2	6.1393	0.0464	2.4665	0.1163
Cinsiyet	3	7.1932	0.0660	1.0539	0.3046
İkinci Ameliyat	4	8.2736	0.0821	1.0804	0.2986

Logrank test istatistiği kullanılarak tek tek eşdeğişkenler ile yaşam sürdürme zamanı arasındaki ilişkinin test edilmesinde verapamil eşdeğişkeni $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. İleriye doğru adimsal analizde $\alpha = 0.10$ düzeyinde yalnızca verapamil eşdeğişkeni anlamlı bulunmuştur.

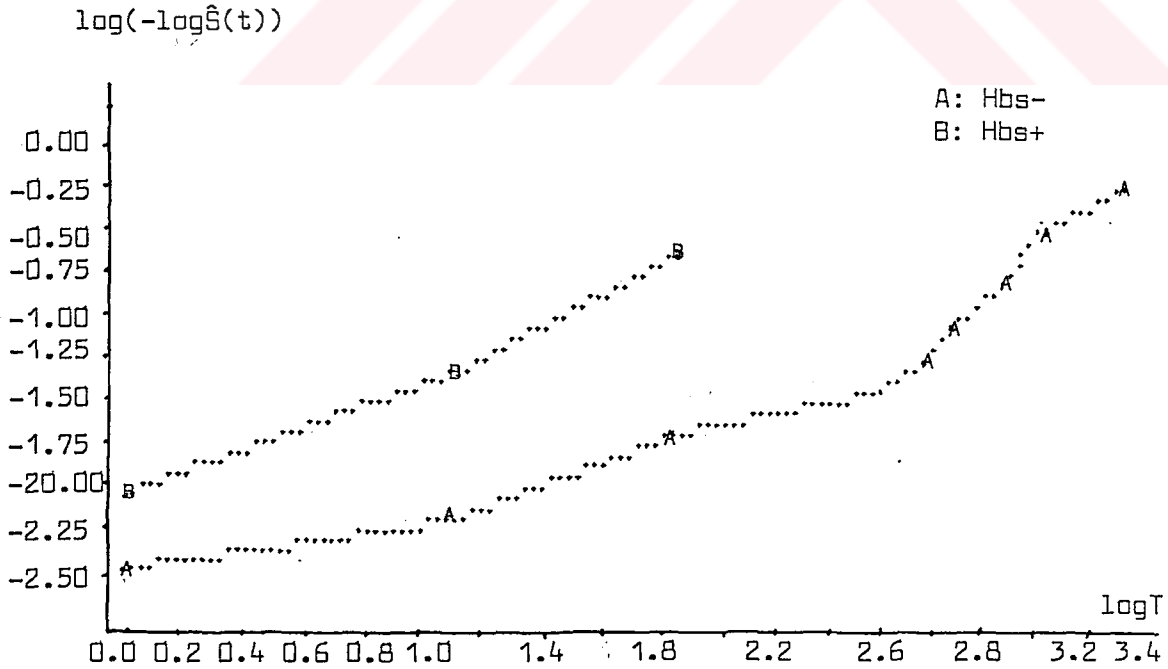
Yaşam sürdürme zamanının bağımlı değişken olarak alındığı doğrusal regresyon modelinde, eşdeğişkenlerin tek tek modele alındıkları durumda en büyük açıklama payına $R^2=0.29$ ile verapamil eşdeğişkeni sahip olmaktadır.

$-\log \hat{S}(t)$ ile yaşam sürdürme zamanı T 'nin sırasıyla dikey ve yatay eksenlerde yer aldığı grafik her iki grup için yaklaşık olarak orijinden geçen bir doğru görünümünde olduğundan üstel modelin uygun olduğunu söylemek mümkün olmuştur.

$\log(-\log \hat{S}(t))$ ile $\log T$ değerlerinin sırasıyla dikey ve yatay eksenlerde yer aldığı grafik Weibull modelin her iki grup için de uygun olduğu şeklinde yorumun yapılmasını mümkün kılmıştır. Ayrıca iki gruba ilişkin doğruların paralel olması oransal hazard modelinin uygun olduğu şeklinde bir yorumun yapılmasını sağlamıştır.



Şekil 3.5. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından $-\log\hat{S}(t)$ 'nin grafiği



Şekil 3.6. Kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde verapamil verilip verilmemesi bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı hipotezi Wilcoxon ve olabilirlik oran istatistiklerine göre $\alpha = 0.05$ düzeyinde, logrank testine göre ise $\alpha = 0.10$ düzeyinde red edilerek iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. Verapamil verilen hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Verapamil almayan hasta grubu için üstel ve Weibull modelin uygun olduğunu söylemek mümkün olmuştur.

Kadavra vericiden yapılan nakillerde birinci tür başarısızlık zamanı dikkate alınarak CMV, HCV, PP, atılım atağı değişkenleri bakımından gruplara ayrılan hastaların yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark olduğuna ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Gözlem dönemi içinde alıcı ve verici arasındaki kan grubu uyumu değişkeni bakımından ABO kan grubu uyumsuzluğu bulunan hasta gözlenmemiştir. Kan grubu ABO uyumlu olan iki hasta bulunduğu ve bir hastada başarısızlık gözlendiği için grupların farkına ilişkin bir yorumda bulunmak mümkün olmamıştır. Benzer nedenlerle immunosupresif ve ikinci ameliyat değişkenleri bakımından hasta gruplarının farkına ilişkin herhangi bir yorumda bulunmak mümkün olmamıştır.

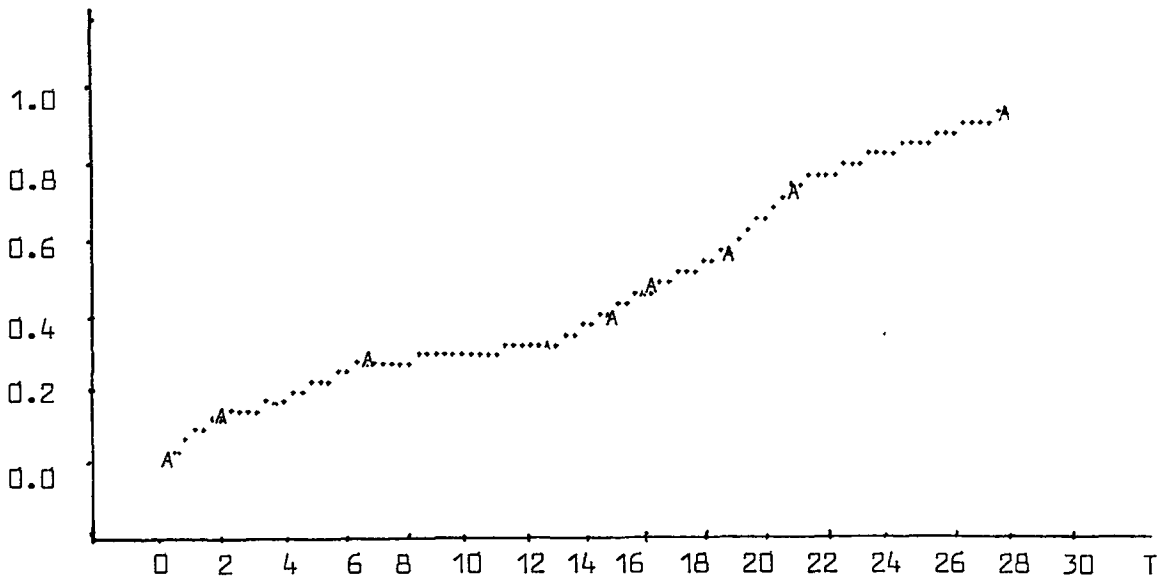
Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi ve tahmin ediciye ilişkin standart hata Çizelge 3.9'da verilmektedir. İlk çeyreklik değer $\hat{q}_{.25} = 12$ ay, ikinci çeyreklik değer $\hat{q}_{.50} = 20$ ay, ortalama yaşam süresi 18.57 ay ve ortalamaya ilişkin standart hata 1.73 ay olarak tahmin edilmiştir.

Çizelge 3.9. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde Kaplan-Meier tahmini

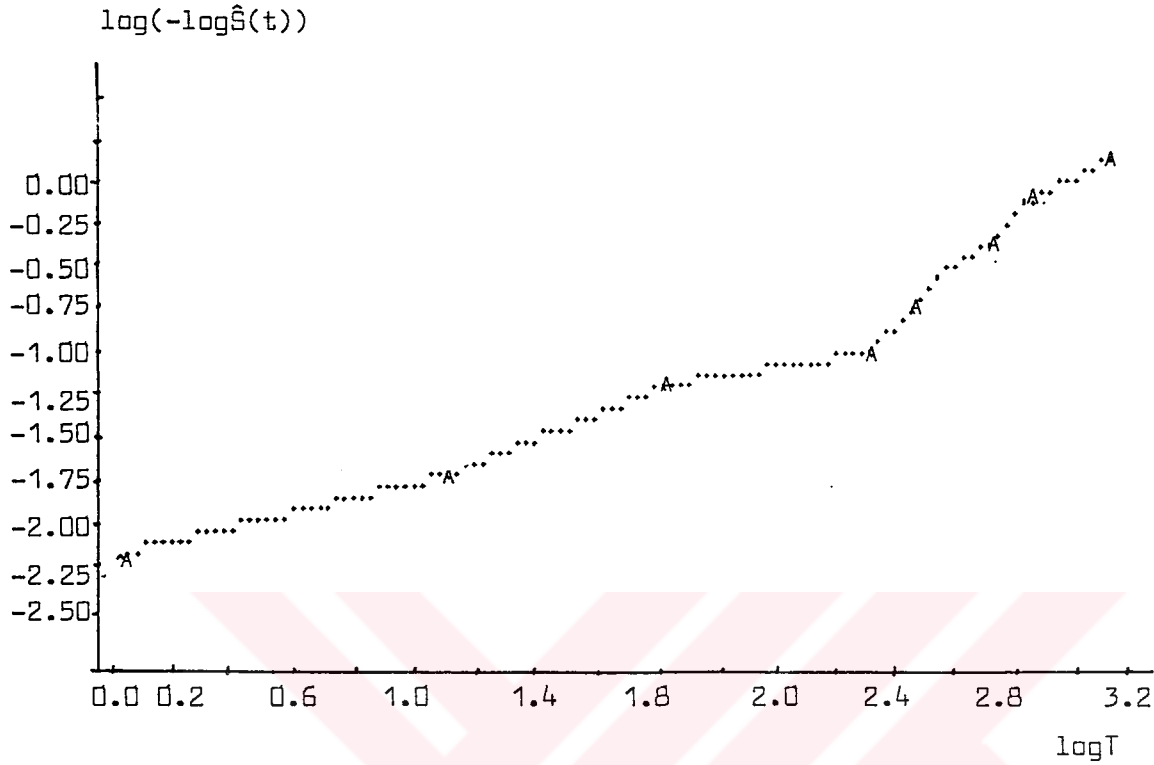
	K-M tahmini	Stan. Hata
1 ay	0.9070	0.0443
3 ay	0.8592	0.0533
6 ay	0.7733	0.0672
12 ay	0.7397	0.0722
18 ay	0.5618	0.1000
27 ay	0.3853	0.1251

Tek değişkenli Wilcoxon ve log-rank test istatistiklerine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde verapamil ve Hbs eşdeğişkenleri anlamlı bulunmuştur. İleriye doğru adımsal analizde $\alpha = 0.05$ düzeyinde verapamil, Hbs ve HCV eşdeğişkenleri her iki testte de ilk üç sırayı almışlardır. Kadavra vericiden yapılan nakillerde hastaların böbreklerine ilişkin başarısızlık zamanları için üstel ve Weibull modelin uygun olduğu varsayımının yapılması mümkündür.

$-\log \hat{S}(t)$



Şekil 3.7. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde $-\log \hat{S}(t)$ 'nin grafiği



Şekil 3.8. Birinci tür başarısızlık zamanı kadavra vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log \hat{S}(t))$ 'nin grafiği

3.3.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici

Önceki bölümde açıklanan hesaplamalar birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan böbrek nakilleri için uygulanmış ve ulaşılan sonuçlar Çizelge 3.10'da özetlenmiştir.

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde alıcı ve verici arasındaki doku uyumu değişkeni bakımından 0-1,2,3,4+ olmak üzere hastalar dört gruba ayrılarak böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları tahmin edilmiştir. Doku uyumu bakımından gruplanan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan testlere ilişkin değerler Çizelge 3.11'de verilmektedir.

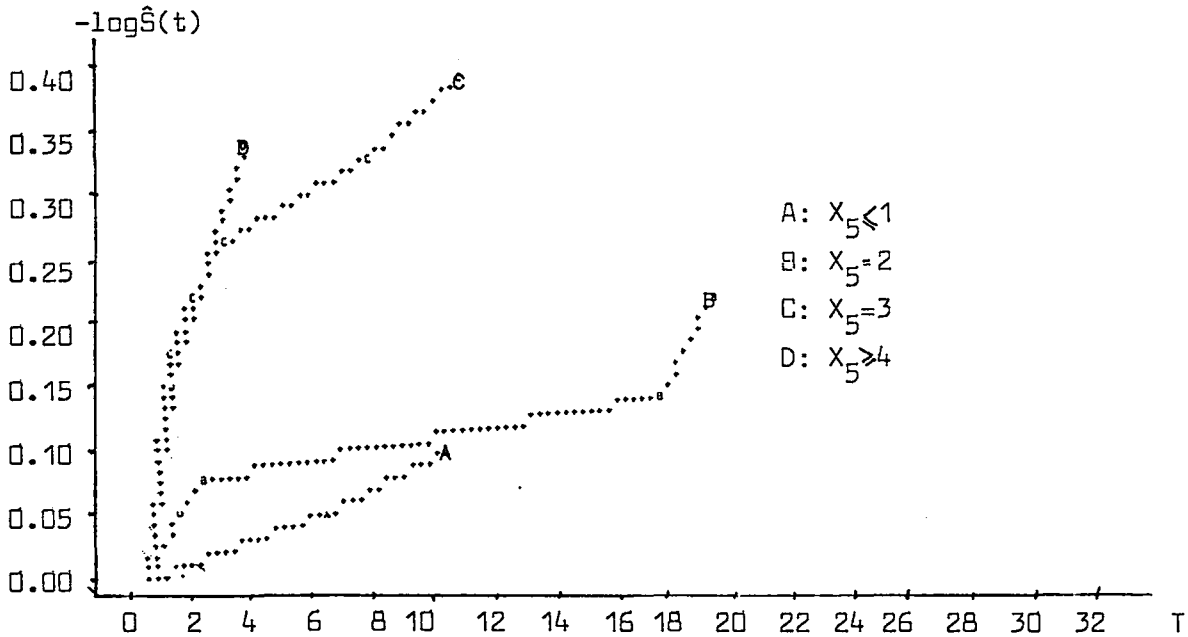
Çizelge 3.10. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler ($\alpha = 0.01$)

Eşdeğişkenler	Ortalama Yaşam Süresi	Standart Hata	Hasta Sayısı	Başarısızlık Sayısı	Wilcoxon	Logrank	R ²	
Cinsiyet	X ₂ =1	16.61	0.67	84	13	X ₁₂ , X ₈ , X ₁₅ , X ₅	X ₈ , X ₁₅ , X ₁₂ , X ₅	0.22
	X ₂ =2	15.00	1.00	29	5			(X ₈ , X ₁₅)
Kan grubu	X ₄ ≤1	16.48	0.66	88	15	X ₁₂ , X ₁₅ , X ₈ , X ₅	X ₁₅ , X ₁₂ , X ₈ , X ₅	0.24
	X ₄ >1	10.20	0.66	25	3			(X ₁₅)
Doku uyumu	X ₅ ≤2	17.85	0.52	75	7	X ₁₅ , X ₁₂ , X ₈	X ₁₅ , X ₁₂ , X ₈	0.45
	X ₅ >2	8.65	0.69	38	11			(X ₁₅)
CMV	X ₆ =0	7.12	0.28	73	11	X ₈ , X ₁₂ , X ₅ , X ₁₅	X ₈ , X ₁₅ , X ₁₂ , X ₅	0.26
	X ₆ =1	17.12	0.83	40	7			(X ₈)
HCV	X ₇ =0	16.55	0.61	102	16	X ₈ , X ₁₂ , X ₁₅ , X ₅	X ₁₅ , X ₈ , X ₁₂ , X ₅	0.24
	X ₇ =1	15.73	1.72	11	2			(X ₁₅)
Hbs	X ₈ =0	17.14	0.54	103	13	X ₁₂ , X ₁₅ , X ₅	X ₅ , X ₁₂ , X ₁₅	0.26
	X ₈ =1	7.34	1.29	10	5			(X ₁₂)
DST	X ₉ =0	14.97	0.63	76	11	X ₁₂ , X ₅ , X ₈ , X ₁₅	X ₁₅ , X ₈ , X ₁₂ , X ₅	0.24
	X ₉ =1	16.65	0.99	37	7			(X ₁₅)
PP	X ₁₀ =0	17.39	0.60	76	9	X ₅ , X ₁₅ , X ₈	X ₁₅ , X ₅ , X ₈	0.24
	X ₁₀ =1	9.16	0.63	37	9			(X ₁₅)
İmmun	X ₁₁ =2	14.69	1.04	28	6	X ₅ , X ₁₂ , X ₈	X ₁₅ , X ₅ , X ₁₂ , X ₈	0.21
	X ₁₁ =3	16.74	0.67	85	12			(X ₁₅)
Atılım Atağı	X ₁₂ ≤1	17.84	0.55	77	6	X ₅ , X ₈	X ₈ , X ₅	0.31
	X ₁₂ >1	13.02	1.09	36	12			(X ₈)
Verapamil	X ₁₄ =0	15.08	0.77	77	16	X ₅ , X ₁₅ , X ₁₂	X ₅ , X ₁₅ , X ₁₂	0.27
	X ₁₄ =1	16.56	0.62	36	2			(X ₅)
İkinci Ameliyat	X ₁₅ =0	16.87	0.55	109	15	X ₅ , X ₈ , X ₁₂	X ₅ , X ₁₂	0.22
	X ₁₅ =1	9.25	4.75	4	3			(X ₅)
Tüm değişkenler	16.60	0.57	113	18	X ₁₂ , X ₁₅ , X ₈ , X ₅	X ₁₅ , X ₈ , X ₁₂ , X ₅	0.25	
							(X ₁₅)	

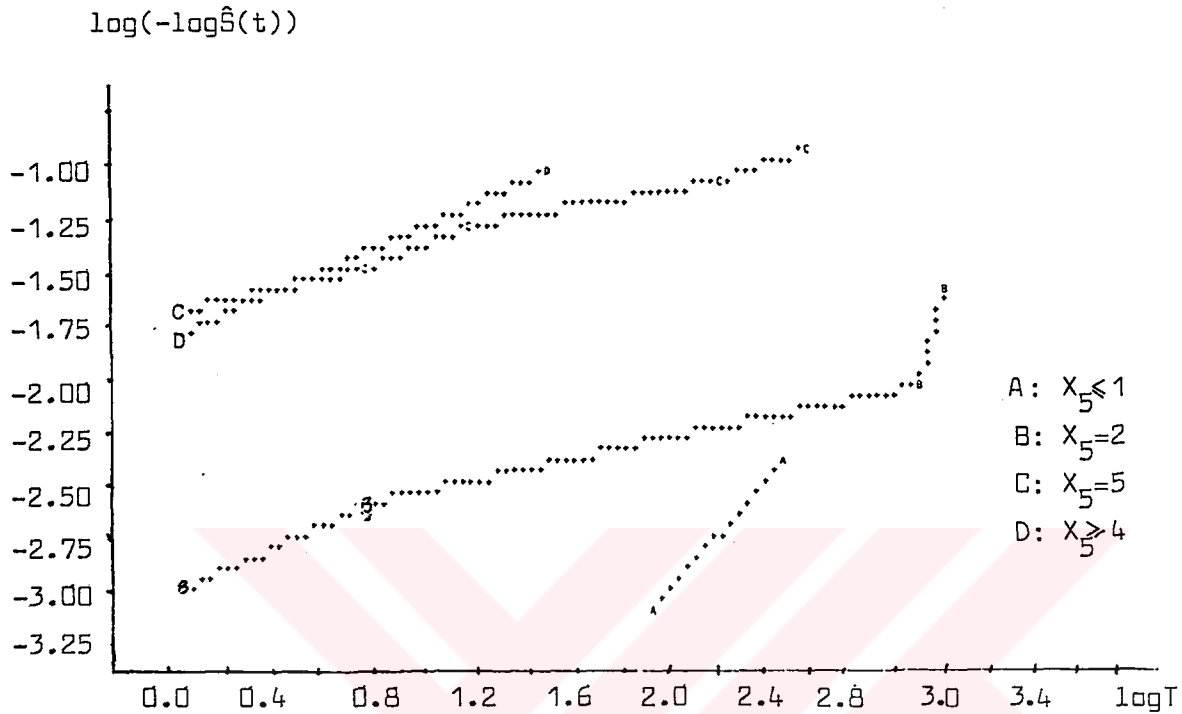
Çizelge 3.11. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde değişkenler bakımından gruplar arası fark testine ilişkin değerler

Değişkenler	Logrank	X ² değerleri		Serbestlik Derecesi
		Wilcoxon	Olabilirlik Oran	
Doku uyumu	8.5986	10.0224	9.8324	3
Hbs	9.4894	8.4381	6.4356	1
PP	3.1398	3.5474	3.2769	1
Atılım atağı	11.9084	9.1519	10.4105	3
Verapamil	3.7222	4.1321	4.4085	1
İkinci ameliyat	11.2697	8.9414	5.8886	1

$-\log \hat{S}(t)$ ile yaşam sürdürme zamanı T 'nin eksenlerde yer aldığı grafik ikinci ve üçüncü gruplar için üstel modelin uygun olmadığını, ancak aynı gruplar için $\log(-\log \hat{S}(t))$ 'nin grafiği Weibull modelin uygun olduğu şeklinde bir yorum yapılmasını mümkün kılmıştır. Ayrıca bu iki grup için oransal hazard modelinin uygun olduğunu söylemek mümkün olmuştur. İlgili grafikler Şekil 3.9 ve Şekil 3.10'da verilmiştir.



Şekil 3.9. Canlı vericiden yapılan nakillerde doku uyumu değişkenleri bakımından $-\log \hat{S}(t)$ 'nin grafiği



Şekil 3.10. Canlı vericiden yapılan nakillerde doku uyumu değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

Alıcı ve verici arasındaki doku uyumunun aldığı değerlere göre iki ve daha az, ikiden çok olmak üzere hastalar iki gruba aydıklarında, üç test istatistiğine göre, $\alpha = 0.005$ düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır.

Doku uyumu değişkeni bakımından iki ve daha az değer alan hasta grubunda tahmin edilen yaşam sürdürme olasılıklarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. İki grup için yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmini ve tahmine ilişkin standart hata Çizelge 3.12'de verilmiştir.

Çizelge 3.12. Canlı vericiden yapılan nakillerde doku uyumu değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	I. Grup		II. Grup	
	K-M tahmini	Standart hata	K-M tahmini	Standart Hata
1 ay	0.9733	0.0186	0.8421	0.0592
3 ay	0.9589	0.0227	0.7868	0.0670
6 ay	0.9430	0.0279	0.7587	0.0702
12 ay	0.9241	0.0331	0.6880	0.0795
18 ay	0.8991	0.0405	-	-

I. Grup: Doku uyumu değerleri 0,1,2

II. Grup: Doku uyumu değerleri 3 ve daha fazla

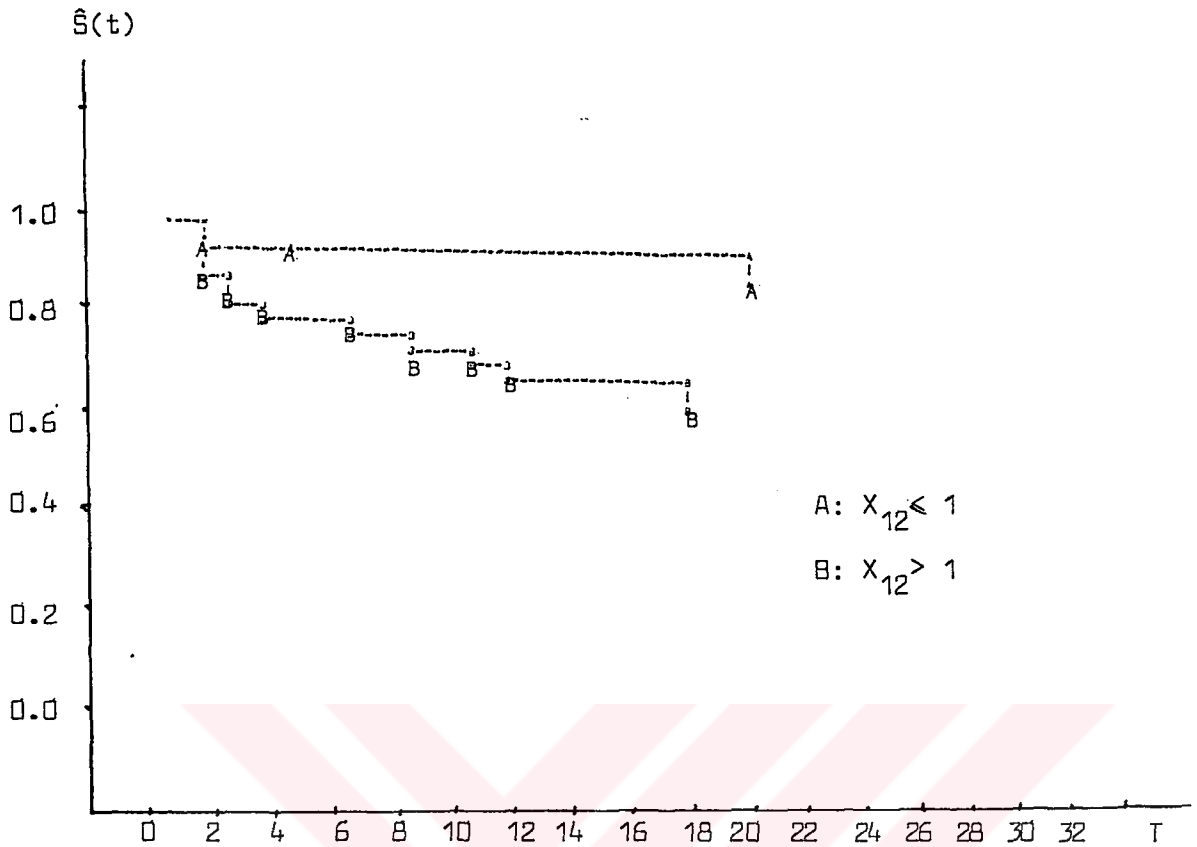
Canlı vericiden yapılan ve Hbs değerinin pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı hipotezi üç test istatistiğine göre $\alpha = 0.01$ düzeyinde red edilmiştir. Gruplara ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark bulunarak, Hbs değeri negatif olan hastalarda yaşam sürdürme fonksiyonu değerlerinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Canlı vericiden yapılan nakillerde PP uygulanması bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında, log-rank, Wilcoxon ve olabilirlik oran istatistiğine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuş ve PP uygulanmayan hastalarda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Her iki gruba ilişkin K-M tahminleri Çizelge 3.13'de verilmiştir.

Çizelge 3.13. Canlı vericiden yapılan nakillerde PP değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	PP Uygulanmadı		PP Uygulandı	
	K-M tahmini	Standart Hata	K-M Tahmini	Standart Hata
1 ay	0.9474	0.0256	0.8919	0.0510
3 ay	0.9340	0.0285	0.8352	0.0616
6 ay	0.9199	0.0314	0.8004	0.0681
12 ay	0.9015	0.0358	0.7253	0.0799
18 ay	0.8750	0.0434	-	-

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyat sonrası geçirilen atılım atağı sayısına göre dört gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. Geçirilen atılım atağı sayısı bir ve daha az, birden çok olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldıklarında, üç test istatistiğine göre $\alpha = 0.005$ düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. İki tür gruplama sonucu atılım atağı sayısı daha düşük olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.



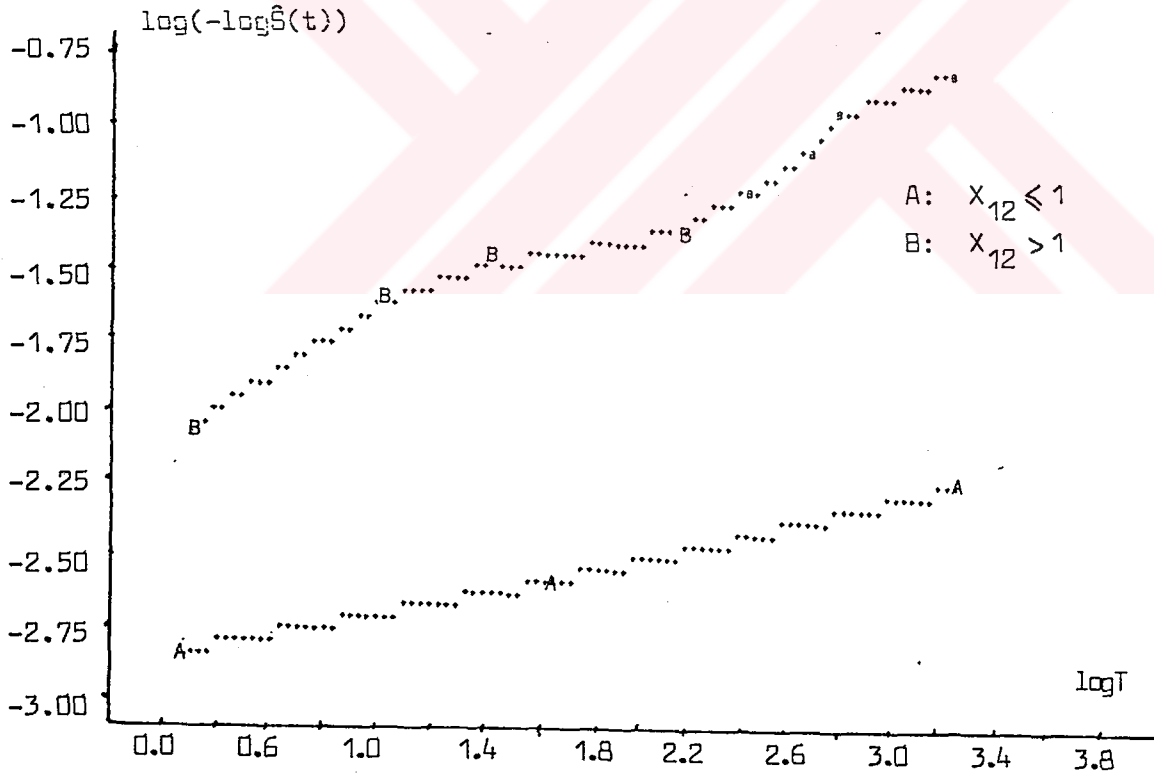
Şekil 3.11. Canlı vericiden yapılan nakillerde atılım ata-
ğı değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksi-
yonunun Kaplan-Meier tahmini

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde verapamil alma değişkeni bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı hipotezinin test edilmesinde, Wilcoxon ve olabilirlik oran istatistiğine göre $\alpha = 0.05$, log-rank istatistiğine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuş ve verapamil alan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde daha önce böbrek nakli geçirip geçirmemeleri bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında $\alpha = 0.01$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunarak daha önce ameliyat geçirmemiş olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Doku uyumu, Hbs, PP, atılım atağı ve ikinci ameliyat değişkenleri bakımından gruplara ayrılan ve yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı fark bulunan değişkenlere ilişkin $\log(-\log\hat{S}(t))$ ile $\log t$ 'nin eksenlerde yer aldığı grafiklerin tümü Weibull modelin ve oransal hazard modelinin uygun olduğu varsayımının yapılmasını mümkün kılmıştır. Atılım atağı değişkeni bakımından elde edilen grafik Şekil 3.12'de verilmektedir.

Canlı vericiden böbrek nakli yapılan ve verici ile yakınlık durumuna göre hastalar üç gruba ayrılmışlar, ancak yakınlık durumu iki ve üç değerini alan gruplarda başarısızlık gözlenen birer hasta bulunduğu için grupların farkına ilişkin yorumda bulunmak mümkün olmamıştır.



Şekil 3.12. Canlı vericiden yapılan nakillerde atılım atağı değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

Birinci tür başarısızlık zamanı dikkate alınarak canlı vericiden yapılan nakillerde cinsiyet, kan grubu uyumu, CMV, HCV, DST ve immunosupresif değişkenleri bakımından gruplara ayrılan hastaların yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark olduğuna ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır.

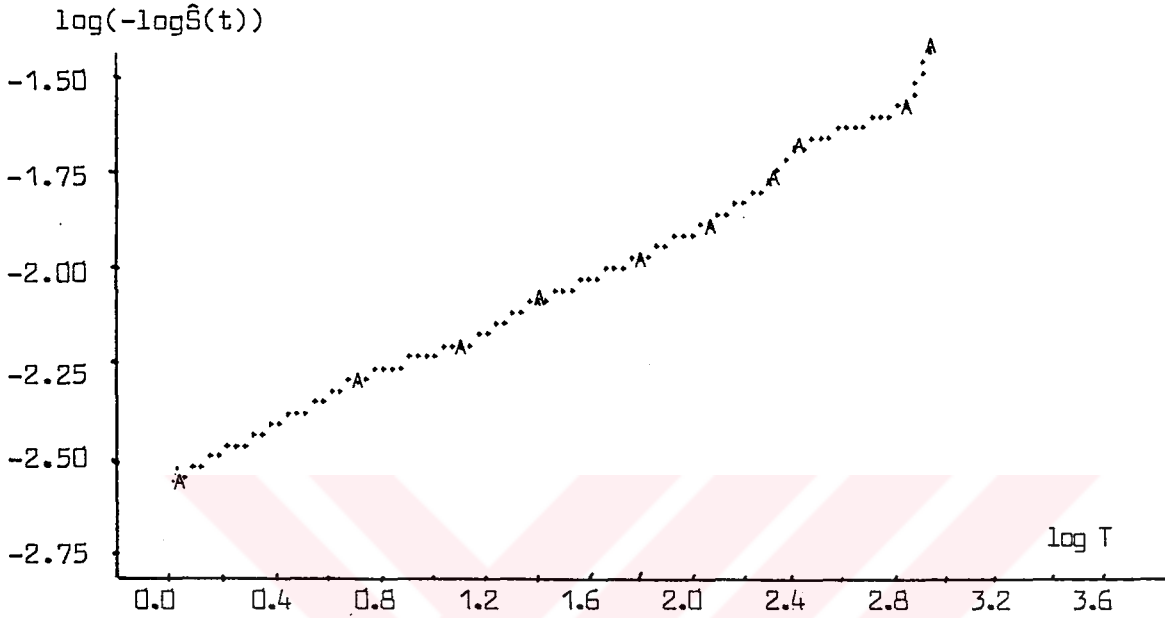
Canlı vericiden yapılan nakillerde böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmini ve tahmine ilişkin standart hata değerleri Çizelge 3.14'de verilmektedir.

Çizelge 3.14. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	K-M tahmini	Standart Hata
1 ay	0.9292	0.0241
3 ay	0.9018	0.0281
6 ay	0.8811	0.0311
12 ay	0.8441	0.0364
18 ay	0.8262	0.0398

Ortalama yaşam süresi 16.60 ay ve ortalamaya ilişkin standart hata 0.57 ay olarak tahmin edilmiştir.

Tek değişkenli Wilcoxon ve log-rank test istatistiklerine göre doku uyumu, Hbs, atılım atağı ve ikinci ameliyat eşdeğişkenleri $\alpha = 0.01$ düzeyinde anlamlı bulunurken, verapamil eşdeğişkeni $\alpha = 0.05$, PP eşdeğişkeni $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Canlı vericiden yapılan nakillerde böbreğe ilişkin yaşam sürdürme zamanları için Weibull modelin uygun olduğunu varsaymak mümkündür.



Şekil 3.13. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

3.3.3. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici

Bölüm 3.3.1.'de açıklanan hesaplamalar ikinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan böbrek nakilleri için uygulanmış ve ulaşılan sonuçlar Çizelge 3.15'de özetlenmiştir.

Kadavra vericiden yapılan nakillerde ameliyat olan hastalar Hbs değişkeni bakımından iki gruba ayrılarak her grup için böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi hesaplanmıştır. Gruplar arasında fark olmadığı hipotezi log-rank ve Wilcoxon test istatistiklerine göre $\alpha = 0.05$ düzeyinde olabilirlik oran istatistiğine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde red edilerek iki gruba ilişkin yaşamı

Çizelge 3.15. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler ($\alpha = 0.05$)

Eşdeğişkenler	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Stan. Hata (ay)	İlk Çeyreklik (ay)	İkinci Çeyreklik (ay)	Hasta Sayısı	Başarısızlık Sayısı	Wilcoxon	Log-rank	R ²	
Cinsiyet	$X_2=1$	17.52	2.20	6	20	28	12	X_{14}^*, X_8^*	X_8, X_{12}^*	0.25
	$X_2=2$	14.08	0.95	15	-	15	3	X_{14}, X_7, X_8	X_8, X_{14}, X_7	(X_8)
CMV	$X_6=0$	16.09	1.52	14	20	28	7	X_8, X_{14}^*	X_8	0.35
	$X_6=1$	18.31	2.67	12	18	15	8	X_8, X_{14}, X_7	X_8, X_{14}	(X_8)
HCV	$X_7=0$	20.41	2.16	18	27	26	8	X_{14}, X_8^*	X_{14}	0.30
	$X_7=1$	11.08	1.29	12	14	17	7	X_{14}, X_8	X_{14}	(X_{14})
Hbs	$X_8=0$	20.32	1.80	15	27	35	11	X_{14}^*	X_{14}^*	0.21
	$X_8=1$	9.50	2.33	4.5	14	8	4	X_{14}, X_7	X_{14}^*	(X_{14})
PP	$X_{10}=0$	11.69	0.86	12	-	33	9	X_{14}, X_8^*	X_8, X_{14}^*	0.27
	$X_{10}=1$	18.50	3.01	15	20	10	6	X_{14}, X_7, X_8	X_8, X_{14}	(X_8)
Atılım Atağı	$X_{12} \leq 1$	2.75	0.20	-	-	16	3	X_{14}	X_8^*, X_{14}^*, X_2^*	0.24
	$X_{12}=2$	15.37	2.04	18	-	12	3	X_{14}, X_7, X_2, X_{11}	X_8, X_{14}	(X_8)
	$X_{12} \geq 3$	17.03	2.51	12	15	15	9			
Verapamil	$X_{14}=0$	16.69	2.28	6	18	25	13	X_7, X_{11}	X_8, X_{11}	0.37
	$X_{14}=1$	13.78	0.30	-	-	18	2	X_7, X_{11}, X_8	X_8, X_{11}, X_7	(X_8)
Tüm Değişkenler		19.02	1.72	14	20	43	15	X_8^*, X_{14}^*	$X_8^*, X_{12}^*, X_{14}^*$	0.27
								X_8, X_{14}, X_7	X_8, X_{14}, X_{12}	(X_8)

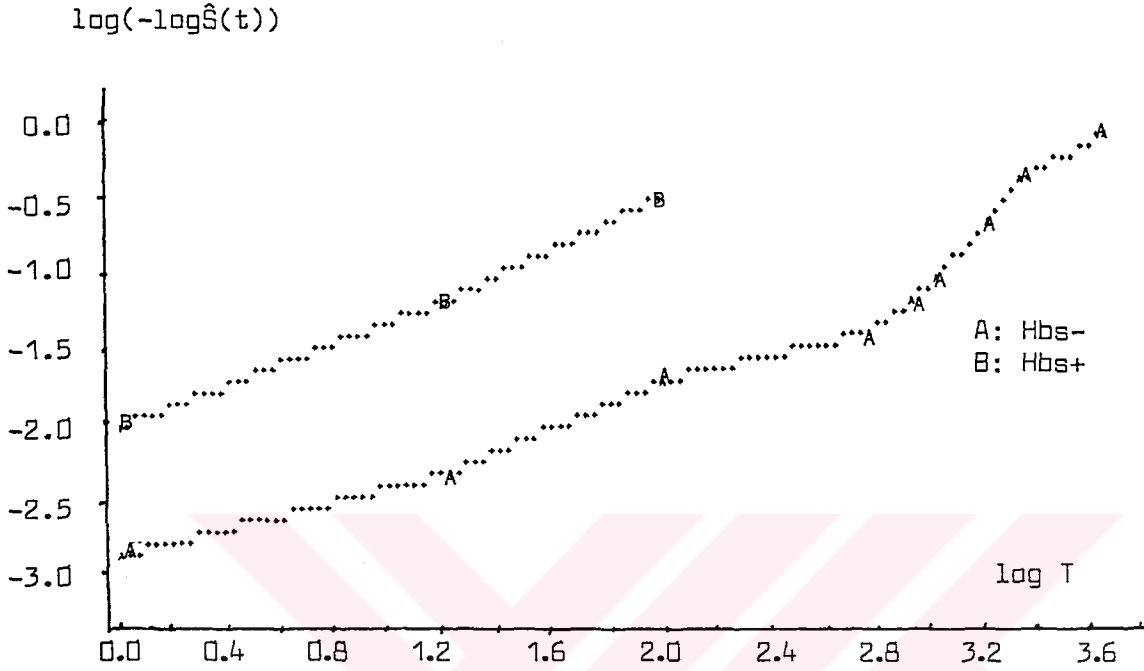
* $\alpha = 0.10$

sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. Hbs değeri negatif olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenerek iki grup için tahmin edilen değerler Çizelge 3.16'da verilmiştir.

Çizelge 3.16. İkinci tür başarısızlık ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	Hbs-		Hbs+	
	K-M tahmini	Stan.Hata	K-M tahmini	Stan.Hata
1 ay	0.9429	0.0392	0.8750	0.1169
3 ay	0.9121	0.0483	0.7500	0.1531
6 ay	0.8423	0.0653	0.5625	0.1989
12 ay	0.8021	0.0735	-	-
18 ay	0.6397	0.1074	-	-
27 ay	0.4387	0.1401	-	-

Her iki hasta grubu için üstel modelin uygun olduğunu mümkün olmaktadır. $\text{Log}(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği ise Weibull modelin uygun olduğu ayrıca her iki hasta grubunun oransal hazard hızlarına sahip olduğu varsayımının yapılmasını mümkün kılmaktadır.



Şekil 3.14. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

Kadavra vericiden yapılan nakillerde verapamil verilip verilmemesi bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı hipotezi log-rank, Wilcoxon ve olabilirlik oran istatistiklerine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde red edilerek iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılmıştır. Verapamil verilen hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Verapamil olmayan hasta grubu için Weibull modelin uygun olduğunu varsaymak mümkün olmuştur.

Kadavra vericiden yapılan nakillerde ikinci tür başarısızlık zamanı dikkate alınarak cinsiyet, CMV, HCV, PP, atılım atağı değişkenleri bakımından gruplara ayrılan hastaların yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir

fark olduğuna ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Gözlem dönemi içinde kadavra vericiden yapılan nakillerde alıcı ve vericinin kan grubu uyumu değişkeni bakımından, ABO kan grubu uyumsuzluğu bulunan hasta gözlenmemiştir. Kan grubu ABO uyumlu olan iki hasta bulunduğu ve bir hastada başarısızlık gözlendiği için grupların farkına ilişkin bir yorumda bulunmak mümkün olmamıştır. Benzer nedenlerle immunosupresif ve ikinci ameliyat değişkenleri bakımından hasta gruplarının farkına ilişkin herhangi bir yorumda bulunmak mümkün olmamıştır.

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmin edicisi ve tahmin ediciye ilişkin standart hata Çizelge 3.17'de verilmektedir. İlk çeyreklik değer 14 ay, ikinci çeyreklik değer 20 ay, ortalama yaşam süresi 19.02 ay ve ortalama yaşam süresine ilişkin standart hata 1.72 ay olarak tahmin edilmiştir.

Çizelge 3.17. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	K-M tahmini	Standart Hata
1 ay	0.9302	0.0388
3 ay	0.8813	0.0499
6 ay	0.7931	0.0659
12 ay	0.7587	0.0715
18 ay	0.5762	0.1015
27 ay	0.3951	0.1280

Kadavra vericiden yapılan nakillerde hastaların böbreklerine ilişkin başarısızlık zamanları için üstel ve Weibull modelin uygun olduğu varsayımının yapılması mümkündür. Bu çalışmada Weibull modelin uygun olduğu varsayımının yapılması mümkün olmaktadır.

3.3.4. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici

Bölüm 3.3.1'de açıklanan hesaplamalar ikinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan böbrek nakilleri için uygulanmış ve ulaşılan sonuçlar Çizelge 3.18'de özetlenmiştir.

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde alıcı ve verici arasındaki doku uyumu değişkeni bakımından iki ve daha az, ikiden çok olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olmadığı hipotezi log-rank, Wilcoxon ve olasılırlık oran test istatistiklerine göre $\alpha = 0.01$ düzeyinde red edilerek her iki grubun yaşam sürdürme fonksiyonları arasında fark olduğu sonucuna varılmış ve doku uyumu iki ve daha az olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarınının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yapılan testlere ilişkin değerler Çizelge 3.19'da verilmiştir.

Gizelge 3.18. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenler bakımından hasta gruplarına ilişkin değerler ($\alpha = 0.05$) ($\alpha = 0.01$)

	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Standart Hata	Hasta Sayısı	Başarı-sızlık Sayısı	Wilcoxon		Log-rank		R ²
Cinsiyet	X ₂ =1	17.42	0.57	84	9	X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₅ , X* ₁₅	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₅ , X* ₁₅	0.22	
	X ₂ =2	15.32	1.06	29	4			(X ₈ , X ₁₂)	
Kan Grubu	X ₄ ≤1	17.24	0.57	88	11	X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₅ , X* ₁₅	X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₁₅ , X* ₅	0.22	
	X ₄ >1	1.00	-	25	2			(X ₁₂ , X ₈)	
Doku Uyumu	X ₅ ≤2	18.31	0.41	75	5	X* ₁₅ , X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₁₄	X* ₁₅ , X* ₈ , X* ₁₂	0.34	
	X ₅ >2	6.82	0.43	38	8			(X ₁₅)	
CMV	X ₆ =0	7.40	0.24	73	8	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₅ , X* ₁₀	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₁₅ , X* ₅ , X* ₁₀	0.26	
	X ₆ =1	17.79	0.71	40	5			(X ₈)	
HCV	X ₇ =0	17.33	0.53	102	11	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₅ , X* ₁₄ , X* ₁₅	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₅ , X* ₁₅	0.26	
	X ₇ =1	15.73	1.72	11	2			(X ₈)	
Hbs	X ₈ =0	17.75	0.47	103	9	X* ₁₂ , X* ₅	X* ₁₂ , X* ₅	0.24	
	X ₈ =1	8.16	1.14	10	4			(X ₁₂)	
DST	X ₉ =0	15.56	0.55	76	8	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₅ , X* ₁₄ , X* ₁₅	X* ₈ , X* ₁₂ , X* ₅ , X* ₁₅	0.24	
	X ₉ =1	17.35	0.89	37	5			(X ₈)	
PP	X ₁₀ =0	18.08	0.47	76	6	X* ₅ , X* ₈ , X* ₁₅ , X* ₁₂	X* ₅ , X* ₈ , X* ₁₅ , X* ₁₂	0.23	
	X ₁₀ =1	7.04	0.40	37	7			(X ₅)	
İmmunosup	X ₁₁ =2	15.02	1.03	28	5	X* ₅ , X* ₁₂ , X* ₈	X* ₅ , X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₁₅	0.21	
	X ₁₁ =3	17.55	0.56	85	8			(X ₅)	
Atılım Atağı	X ₁₂ ≤1	18.30	0.46	77	4	X* ₅ , X* ₈ , X* ₁₃	X* ₈ , X* ₅ , X* ₁₃	0.30	
	X ₁₂ >1	13.99	1.02	36	9			(X ₈)	
Verapamil	X ₁₄ =0	16.59	0.70	77	12	X* ₅ , X* ₁₂ , X* ₁₅ , X* ₈	X* ₅ , X* ₁₂ , X* ₁₅ , X* ₈	0.29	
	X ₁₄ =1	17.00	-	36	1			(X ₅)	
İkinci Ameliyat	X ₁₅ =0	17.45	0.49	109	11	X* ₈ , X* ₅ , X* ₁₂ , X* ₁₄	X* ₅ , X* ₁₂ , X* ₈	0.19	
	X ₁₅ =1	13.00	4.90	4	2			(X ₅)	
Tüm değişkenler		17.30	0.49	113	13	X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₅ , X* ₁₅	X* ₁₂ , X* ₈ , X* ₁₅ , X* ₅	0.23 (X ₈)	

Çizelge 3.19. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde değişkenler bakımından gruplar arası fark testine ilişkin değerler

Değişkenler	Log-rank	Wilcoxon	X ² değerleri Olabilirlik oran	Ser.Der.
Doku uyumu	6.3383	8.5928	6.5701	1
Hbs	8.8770	7.3738	5.8916	1
PP	3.3095	4.6436	3.3100	1
Atılım Atağı	8.3656	7.9699	7.7434	1
Verapamil	3.5053	4.4187	4.5406	1
İkinci ameliyat	6.7874	4.6006	3.6359	1

Canlı vericiden yapılan nakillerde Hbs değişkeni bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında log-rank ve Wilcoxon test istatistiğine göre $\alpha = 0.01$ düzeyinde, olabilirlik oran istatistiğine göre ise $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Hbs değeri negatif olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde PP uygulanması bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında Wilcoxon test istatistiğine göre $\alpha = 0.05$, log-rank ve olabilirlik oran istatistiğine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuş ve PP uygulanmayan hastalarda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyat sonrası geçirilen atılım atağı sayısına göre bir ve daha az, birden çok olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasın-

da üç test istatistiğine göre $\alpha = 0.01$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Geçirilen atılım atağı sayısı az olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Ameliyat sonrası verapamil değişkeni bakımından iki gruba ayrılan hastaların yaşam sürdürme fonksiyonları arasında Wilcoxon ve olabilirlik oran test istatistiklerine göre $\alpha = 0.05$, log-rank istatistiğine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Ancak, verapamil verilen 36 hastadan bir tanesinde başarısızlık durumunun görülmesi nedeniyle sonucun yorumlanmasında dikkatli olunması gerekmektedir.

Daha önce bir böbrek nakli geçirip geçirmemeleri bakımından iki gruba ayrılan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark olduğu ve daha önce ameliyat geçirmemiş olan hasta grubunda yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Doku uyumu, PP, atılım atağı değişkenler bakımından gruplara ayrılan ve yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı fark bulunan değişkenlere ilişkin $\log(-\log\hat{S}(t))$ ile $\log t$ 'nin eksenlerde yer aldığı grafikler Weibull modelin ve oransal hazard modelinin uygun olduğu varsayımının yapılmasını mümkün kılmıştır. Hbs değişkeni için Weibull modelin uygun olduğu, ancak, gruplar arasında tam bir oransallık gözlenemediği sonucuna varılmıştır.

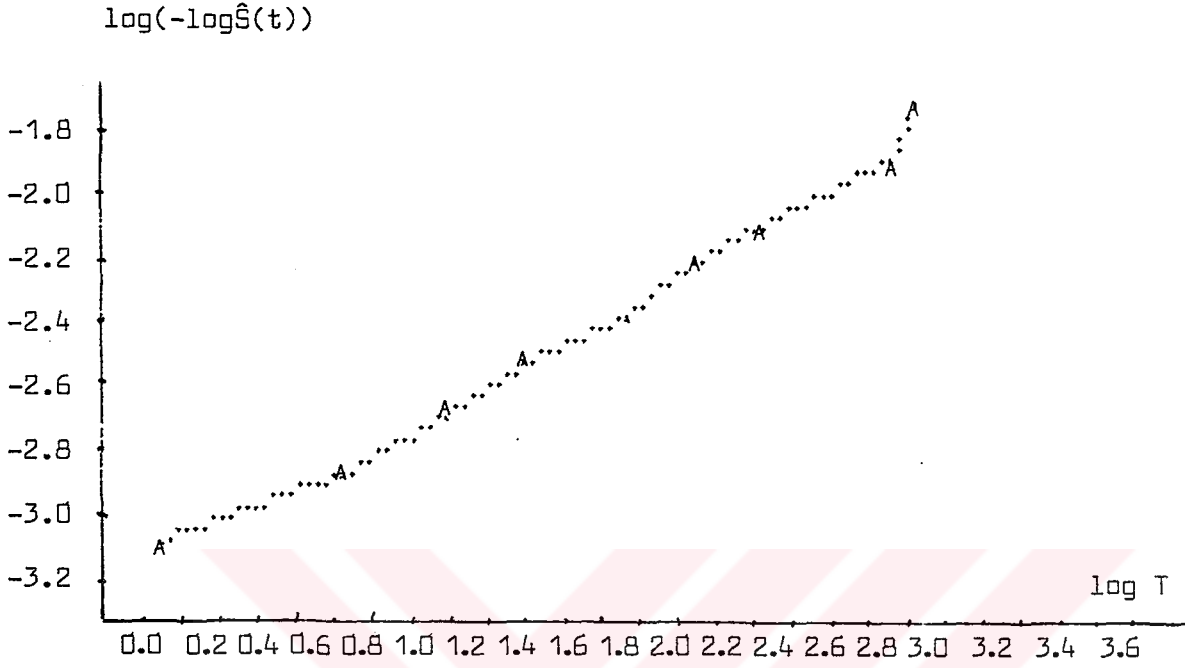
İkinci tür başarısızlık zamanı dikkate alınarak, canlı vericiden yapılan nakillerde cinsiyet, kan grubu uyumu, CMV, HCV, DST ve immunosupresif değişkenleri bakımından gruplara ayrılan hastaların yaşam sürdürme fonksiyonları arasında anlamlı bir fark olduğuna ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır.

Canlı vericiden yapılan nakillerde böbreğe ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M tahmini ve tahmine ilişkin standart hata Çizelge 3.20'de verilmiştir. Ortalama yaşam süresi 17.30 ay, ortalamaya ilişkin standart hata 0.45 ay olarak tahmin edilmiştir.

Çizelge 3.20. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde yaşam sürdürme fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini

	K-M tahmini	Standart Hata
1 ay	0.9558	0.0193
3 ay	0.9367	0.0232
6 ay	0.9153	0.0272
12 ay	0.8903	0.0316
18 ay	0.8716	0.0362

Tek değişkenli Wilcoxon test istatistiğine göre Hbs ve verapamil $\alpha = 0.01$ düzeyinde anlamlı bulunurken, doku uyumu ve ikinci ameliyat $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Log-rank test istatistiğine göre aynı değişkenler $\alpha = 0.01$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Böbreğe ilişkin yaşam sürdürme zamanları için Weibull modelin uygun olduğunu varsaymak mümkün olmaktadır.



Şekil 3.17. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde $\log(-\log\hat{S}(t))$ 'nin grafiği

3.4. Regresyon Sonuçları

Bu bölümde verici türüne göre canlı verici, kadavra verici ve başarısızlık zamanı türüne göre birinci tür, ikinci tür başarısızlık zamanı ayrı ayrı incelenmiş, nakledilen böbreğin ömür süresini etkileyen değişkenler, bölüm 2.8.1'de açıklanan modeller uygulanarak bulunmaya çalışılmıştır. Yaşam sürdürme zamanı için kurulan modeller rassal hata terimiyle birlikte eşdeğişkenlerin doğrusal etkilerinden oluşmuştur. Yaşam sürdürme zamanının logaritması alınarak kurulan model genel olarak,

$$\underline{y} = \underline{z}' \underline{\beta} + \sigma \underline{e}$$

formundadır. Burada \underline{y} , yaşam sürdürme zamanlarının logaritmasının bir vektörü; \underline{z} , eşdeğişkenlerin oluşturduğu

matris; β bilinmeyen katsayı vektörü; σ , bilinmeyen ölçek (scale) parametresi ve e , bilinen bir dağılıma sahip hata vektörüdür. Böyle modellerde eşdeğişkenler, yaşam sürdürme zamanlarına ilişkin temel (baseline) dağılımın ölçek parametresi üzerinde etkili olurlar. Dağılım parametresi ile eşdeğişkenler arasındaki ilişkinin

$$g(z) = \exp(z'\beta)$$

formunda olduğu varsayılmıştır. Parametreler Newton-Raphson algoritması yardımıyla en çok olabilirlik yöntemi kullanılarak tahmin edilmiş ve parametre tahminlerine ilişkin standart hata tahminleri gözlenen bilgi matrisi kullanılarak elde edilmiştir.

3.4.1. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde birinci tür başarısızlık zamanı tanımına göre ameliyat olan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme zamanlarını hangi eşdeğişkenlerin etkilediği tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla böbreğe ilişkin yaşam sürdürme zamanı için üstel ve Weibull modeller kurularak parametre tahminleri ve tahminlere ilişkin standart hata değerleri elde edilmiş ve Çizelge 3.21'de verilmiştir. Sınıflama düzeyindeki değişkenlerin her bir düzeyinin etkisini ölçmek için ayrı katsayı tahminleri ve ki-kare test istatistikleri elde edilmiştir.

Çizelge 3.21. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici için Üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri

Değişken Adı	Üstel Model			Weibull Model		
	Katsayı	Stan.Hata	χ^2 İsta.	Katsayı	Stan.Hata	χ^2 İsta.
Intercept	1.7260	3.4345	0.2526	1.4475	2.8958	0.2499
Yaş	0.0213	0.0331	0.4120	0.0216	0.0298	0.5266
Cinsiyet	-1.6145*	0.7711	4.3841	-1.4396*	0.6904	4.3480
Kan grubu uyumu	1.0851	1.3918	0.6078	0.9862	1.2143	0.6596
CMV	0.8242	0.8288	0.9889	0.7141	0.7440	0.9211
HCV	0.5784	0.8322	0.4830	0.4733	0.7366	0.4129
Hbs	0.3866	0.9229	0.1754	0.3086	0.8183	0.1422
Plazma Pherez	-0.1367	0.7766	0.0310	-0.1528	0.6653	0.0528
İmmun	1.2894	0.9860	1.7099	1.3072	0.8770	2.2219
Atılım Atağı	0.0346	0.3944	0.0077	0.0373	0.3481	0.0115
Soğ İskemi.Za.	-0.0048	0.0243	0.0388	-0.0062	0.0207	0.0902
Verapamil	-1.8964*	0.9914	3.6591	-1.6330*	0.9306	3.0794
İkinci Amel.	-2.2747	1.4751	2.3778	-2.1468	1.3175	2.6549
Ölçek para. ($\hat{\sigma}$)	1	0	-	0.8467	0.1851	
log olabilir.		-34,885227			-34,614528	

Üstel ve Weibull modele ilişkin olarak elde edilen eşdeğişkenlerin katsayı tahminleri birbirlerine yakın değerlere sahiptir.

Katsayı tahminlerinin sifıra eşit olduğu hipotezi cinsiyet eşdeğişkeninin katsayısına ilişkin test istatistiğine göre $\alpha = 0.05$ düzeyinde, verapamil eşdeğişkeninin katsayısına ilişkin test istatistiğine göre $\alpha = 0.10$ düzeyinde red edilerek, bu eşdeğişkenlerin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer eşdeğişken katsayıları için sıfır hipotezi red edilemeyerek bu değişkenlerin anlamlı olduklarına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Üstel modele

ilişkin katsayı tahminlerinin test edilmesinde aynı eşdeğişkenler anlamlı bulunmuştur.

Weibull modelin uygun olduğu varsayımı altında uç değer dağılımının ölçek parametresi $\hat{\sigma} = 0.846733$ ve standart hatası 0.1850088 olarak tahmin edilmiştir. Uç değer dağılımına ilişkin ölçek parametresi ile Weibull dağılımının biçim parametresi arasında $\sigma = 1/\delta$ ilişkisi kurulabildiğinden Weibull dağılımının biçim parametresi $\hat{\delta} = 1.1810098$ olarak tahmin edilmiştir. Weibull dağılımına ilişkin ölçek parametresi ise eşdeğişken vektörüne bağlı olarak değişen değerlere sahip olmaktadır.

Weibull model, $\sigma = \delta^{-1} = 1$ olarak alındığı zaman, üstel modele eşit olmaktadır. Parametrenin bire eşit olduğu hipotezi Wald istatistiği kullanılarak ya da olabilirlik oran istatistiği ile test edilebilir. Her iki testin uygulanması sonucunda sıfır hipotezi red edilemeyerek Weibull modele karşı üstel modelin uygun olmadığına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Weibull dağılımının biçim parametresinin bire yakın değere sahip olması, hem Weibull, hem de üstel modelin uygun olabileceği varsayımının yapılmasını sağlamış ayrıca grafiksel metotlar bu varsayımın doğruluğunu desteklemiştir (Bkz. Şekil 3.7, Şekil 3.8). Ancak Weibull modelin, hazard hızının sabit olması durumuna esneklik kazandırması, bu modelin tercih edilme şansını artırmaktadır. Ayrıca, Weibull dağılımına ilişkin biçim parametresinin $\sigma > 1$ olması, başarısızlık hızının zamana bağlı olarak arttığını göstermektedir.

3.4.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyat olan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme zamanları üzerinde etkili olan eşdeğişkenler bir önceki bölümde anlatılan modeller kullanılarak tahmin edilmeye çalışılmıştır. Eşdeğişkenlere ilişkin katsayılar ve standart hataları tahmin edilmiş, χ^2 test istatistikleri hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler Çizelge 3.22'de özetlenmiştir.

İki modele ilişkin olarak elde edilen katsayı tahminleri birbirlerine yakın değerler vermiştir. Üstel ve Weibull modele ilişkin olarak tahmin edilen katsayıların test edilmesinde doku uyumu ve ikinci ameliyat eşdeğişkenleri $\alpha = 0.01$ düzeyinde, atılım atağı, soğuk iskemi zamanı ve verapamil eşdeğişkenlerinin katsayıları ise $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Diğer eşdeğişkenler için katsayılarının sıfıra eşit olduğu hipotezi red edilemeyerek bu eşdeğişkenlerin anlamlı olduklarına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır.

Weibull modelin uygun olduğu varsayımı altında uç değer dağılımının ölçek parametresi σ 'nın tahmin edicisi $\hat{\sigma}=1.134235$ ve standart hata tahmini 0.243335 olarak hesaplanmıştır. $\sigma = 1$ olduğu hipotezi test edilerek, $\alpha = 0.05$ düzeyinde red edilememiştir. Aynı hipotez olabilirlik oran testi kullanılarak da test edilmiş ve sıfır hipotezi red edilemeyerek üstel modelin incelenen veriye uygun olmadığına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Weibull modele ilişkin ölçek parametresi eşdeğişken vektörüne bağlı olarak değişen değerlere sahip olmakta, ancak biçim parametresi $\hat{\delta} = \hat{\sigma}^{-1} = 0.88165$ olarak tahmin edilmiştir ve başarısızlık hızının zamana bağlı olarak azaldığını göstermektedir. Grafikselleştirilmiş Weibull modelin incelenen veriye uygun olduğu varsayımının doğruluğunu desteklemiştir (Bkz. Şekil 3.13).

Çizelge 3.22. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici için Üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri

Değişken Adı	Weibull Model			Üstel Model		
	Katsayı	St.Hata	X ² İst.	Katsayı	St.Hata	X ² İst.
Intercept	4.8779	3.1846	2.3462	4.5763	2.7730	2.7235
Yaş	-0.0029	0.0335	0.0079	-0.0025	0.0294	0.0073
Cinsiyet	-0.8322	0.8967	0.8613	-0.7923	0.7960	0.9907
Akrabalık	-0.6171	1.4223	0.1882	-0.4937	1.2373	0.1592
	0.2770	2.0370	0.0185	0.4065	1.8089	0.0505
Kan grubu	1.4353	1.8781	0.5840	1.4048	1.6531	0.7222
	2.4292	1.9971	1.4795	2.3134	1.7496	1.7484
Doku uyumu	-1.0186*	0.3129	10.5960	-0.9483*	0.2540	13.9412
CMV	0.4619	0.8103	0.3250	0.4254	0.7199	0.3429
HCV	0.0386	1.1878	0.0011	-0.0358	1.0482	0.0012
Hbs	0.9928	0.7401	1.7992	0.8976	0.6348	1.9996
DST	0.1313	0.7953	0.0272	0.08755	0.7033	0.0155
PP	0.7001	0.7344	0.9090	0.6373	0.6406	0.9896
İmmun	0.8118	0.7975	1.0362	0.7702	0.7023	1.2027
Atılım Atağı	-0.7788*	0.3381	5.3052	-0.7078*	0.2769	6.5356
Soğuk İsk.Zam.	-0.0413*	0.0196	4.4282	-0.0396*	0.0174	5.2093
Verapamil	-2.4403*	1.1105	4.8284	-2.3052*	0.9735	5.6069
İkinci Ameli.	3.3637*	1.0084	11.1265	3.2027*	0.8624	13.7916
Ölçek Parametre	1.1342	0.2433	-	1	-	-
log olabilirlik	-54.0625			-54.24399		

3.4.3. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici

Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde ameliyat olan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme zamanları üzerinde etkili olan eşdeğişkenlere ilişkin katsayılar iki model kullanılarak tahmin edilmiş ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.23'de özetlenmiştir. Weibull modele ilişkin katsayıların sifıra eşit olduğu hipotezinin test edilmesinde immunosupresif ve verapamil eşdeğişken-

lerinin katsayıları $\alpha = 0.05$ düzeyinde hipotezin red edilmesini sağlamışlar ve bu eşdeğişkenlerin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer eşdeğişkenlerin anlamlı olduğuna ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Üstel modele ilişkin katsayı kestirimlerinin test edilmesinde ise $\alpha = 0.05$ düzeyinde verapamil eşdeğişkeni anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 3.23. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici için Üstel ve Weibull regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri

Değişken Adı	Weibull Model			Üstel Model		
	Katsayı	St.Hata	χ^2 İsta.	Katsayı	St.Hata	χ^2 İsta.
Intercept	0.5606	2.7542	0.0414	0.7823	3.7176	0.0443
Yaş	-0.0026	0.0253	0.0105	-0.0043	0.0320	0.0180
Cinsiyet	-1.07212	0.6002	3.1904	-1.3125	0.7747	2.8701
Kan grubu	1.2200	1.1085	1.2113	1.4465	1.4093	1.0534
GMV	0.5780	0.6812	0.7200	0.8268	0.8559	0.9329
HCV	0.5626	0.6836	0.6772	0.6780	0.8727	0.6035
Hbs	0.5622	0.8238	0.4659	0.8295	1.0213	0.6597
PP	-0.0388	0.6281	0.0038	0.0444	0.8241	0.0029
İmmun	1.8134*	0.7771	5.4453	1.8139	0.9968	3.3114
Atılım Atağı	-0.3102	0.3194	0.9432	-0.3787	0.4160	0.8285
Soğ.İsk.Za.	-0.0184	0.0175	1.1153	-0.0184	0.0233	0.6187
Verapamil	-1.6280*	0.8053	4.0870	-1.9840*	0.9767	4.1261
İkinci Ameli.	-1.1307	1.2369	0.8357	-1.1691	1.5561	0.5645
Scale	0.7480	0.1715			-	
Log olabilir.		-30.32939			-31.04469	

Weibull model varsayımı altında σ 'nın en çok olabilirlik tahmin edicisi $\hat{\sigma} = 0.74801$ ve standart hatası 0.171476 olarak hesaplanmıştır. Ölçek parametresinin bire eşit olduğu hipotezi test edilerek $\alpha = 0.05$ düzeyinde hipotez red edilememiş ve üstel modelin uygun olmadığına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Weibull modele ilişkin biçim

parametresi ise $\hat{\delta} = 1.33688$ olarak tahmin edilmiştir. Weibull modelin uygun olması durumunda başarısızlık hızının zamana bağlı olarak arttığını göstermektedir. Grafikselsel metotlar hem Weibull, hem de üstel modelin uygun olduğu varsayımının doğruluğunu desteklemişlerdir (Bkz. Şekil 3.15, Şekil 3.16).

3.4.4. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici

Canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde, ikinci tür başarısızlık durumunda yaşam sürdürme zamanları üzerinde etkili olan eşdeğişkenler tahmin edilmiş ve sonuçları Çizelge 3.24'de özetlenmiştir. Weibull modele ilişkin olarak doku uyumu eşdeğişkeninin katsayısı $\alpha = 0.01$ düzeyinde atılım atağı, soğuk iskemi zamanı, verapamil ve ikinci ameliyat eşdeğişkenleri ise $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Üstel model kullanıldığında $\alpha = 0.01$ düzeyinde doku uyumu ve atılım atağı, $\alpha = 0.05$ düzeyinde ise verapamil ve ikinci ameliyat eşdeğişkenleri anlamlı bulunmuştur.

Weibull model varsayımı altında σ 'nın en çok olabirlik tahmin edicisi $\hat{\sigma} = 0.87939$ ve standart hatası 0.2222 olarak hesaplanmıştır. σ parametresinin bire eşit olduğu hipotezi, Wald ve olabirlik oran istatistikleri kullanılarak test edilmiş ve $\alpha = 0.05$ düzeyinde hipotez red edilme-yerek üstel modelin incelenen veriye uygun olmadığına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır. Weibull modele ilişkin biçim parametresi $\hat{\delta} = 1.13715$ olarak tahmin edilmiştir. Başarısızlık hızının zamana bağlı olarak arttığını göstermektedir. Weibull modelin uygun olduğu varsayımı grafikselsel metotla da desteklenmektedir (Bkz. Şekil 3.17).

Çizelge 3.24. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici için Weibull ve Üstel regresyon modeline ilişkin katsayı tahminleri

Değişken Adı	Weibull Model			Üstel Model		
	Katsayı	St.Hata	χ^2 İst.	Katsayı	St.Hata	χ^2 İst.
Intercept	4.2208	3.1690	1.7739	4.3850	3.5617	1.5157
Yaş	0.0086	0.0369	0.0546	0.0103	0.0421	0.0603
Cinsiyet	-0.3248	0.9704	0.1120	-0.3057	1.0917	0.0784
Akrabalık	-0.1311	1.3925	0.0089	-0.2106	1.5682	0.0180
Kan grubu	0.0384	1.8456	0.0004	-0.1018	2.0554	0.0025
	1.0340	1.9464	0.2822	1.0789	2.1923	0.2422
Doku uyumu	3.1623	2.1778	2.1086	3.4042	2.4206	1.9778
	-1.1121*	0.3310	11.2878	-1.1836*	0.3429	11.9172
CMV	0.0959	0.9127	0.0110	0.1062	1.0160	0.0109
HCV	0.5018	1.0712	0.2195	0.6224	1.1910	0.2731
Hbs	0.7177	0.7284	0.9707	0.8048	0.8057	0.9978
DST	0.5359	0.9000	0.3545	0.6223	0.9949	0.3912
PP	0.6412	0.7267	0.7785	0.7074	0.8136	0.7559
İmmun	1.1437	0.8453	1.8305	1.1979	0.9453	1.6060
Atılım atağı	-0.8668*	0.3437	6.3589	-0.9503*	0.3493	7.3998
Soğ.İsk.Zam.	-0.0370*	0.0189	3.8227	-0.0383	0.0209	3.3511
Verapamil	-2.7717*	1.3732	4.0742	-2.9173*	1.5000	3.7824
İkinci Ameli.	2.5834*	1.0878	5.6401	2.6620*	1.2000	4.9209
Ölçek para.	0.87939	0.2222		1	-	
Log olabil.		-35.956138			-36.079188	

3.5. Cox Regresyon Sonuçları

Bu bölümde verici türüne göre canlı verici, kadavra verici ve başarısızlık zamanı tanımına göre, birinci tür ikinci tür başarısızlık zamanı ayrı ayrı incelenerek, ameliyat olan hastaların böbreklerine ilişkin ömür süresi ve bu süreyi etkileyen değişkenler bölüm 2.8.3'de açıklanan Cox regresyon yöntemi uygulanarak açıklanmaya çalışılmıştır. Hesaplamalarda S.P.S.S. for MS WINDOWS programı kullanılmıştır. Modele giren değişkenlerin seçimi ileriye doğru adimsal (forward stepwise) analiz kullanılarak yapılmış, modele giren değişkenlere ilişkin regresyon katsayı tahminleri, standart hata tahminleri, göreceli risk değerleri ve göreceli riske ilişkin güven aralıkları hesaplanmıştır.

3.5.1. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici

Kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon yöntemi uygulanarak $\alpha = 0.05$ anlam düzeyinde ve ilk adımda HCV eşdeğişkeni modele girmiştir. İkinci adımda yine aynı anlam düzeyinde verapamil eşdeğişkeni modele girmiştir. Daha sonra modele eklenen eşdeğişken olmamıştır. Modele giren değişkenlere ilişkin bilgiler Çizelge 3.25'de verilmiştir.

Çizelge 3.25. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Katsayı	St.Hata	Wald İst.	exp(β)	exp (β) Güven Aralığı (% 95)	
					Alt Sınır	Üst Sınır
HCV	1.8957	0.6165	9.4548	6.6573	1.9885	22.2887
Verapamil	-1.6340	0.7799	4.3891	0.1951	0.0423	0.9000

Sınıflama düzeyinde ölçülen değişkenler için exp (β) ifadesi, eşdeğişkenin sıfır değerini aldığı gruba göre bir

değerini aldığı grubun göreceli riskini verir. HCV değeri bir olan grubun, sıfır olan gruba göre göreceli' riski 6.66'dır.

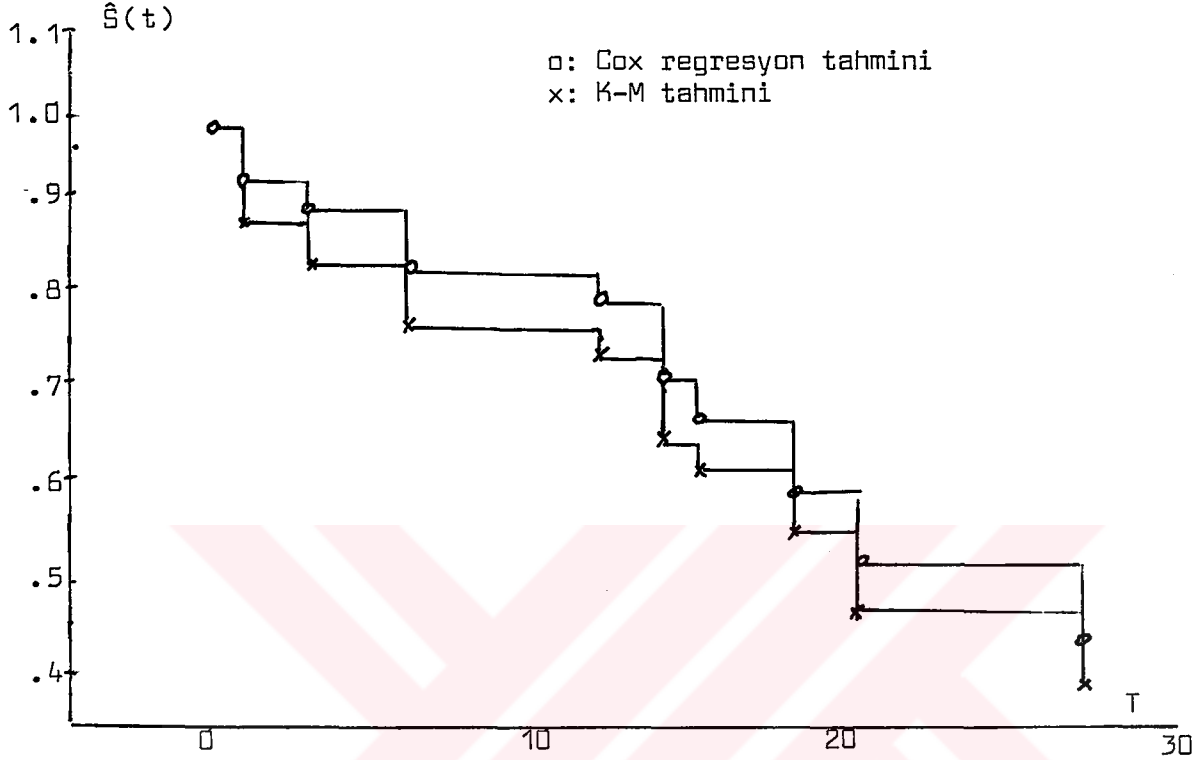
HCV değeri bir olan grup için hazard hızı $\exp(\beta) = 6.6$ terimi kadar daha yüksek olmalıdır. Benzer şekilde verapamil alan hasta grubundaki hazard hızı 0.18 kat daha düşüktür. Yaşam sürdürme fonksiyonu değerleri ise risk faktörü oranında değişmeye uğramaktadır.

Kadavra vericiden yapılan nakillerde eşdeğişkenlerin etkilerini de hesaba katarak tahmin edilen yaşam sürdürme fonksiyon değerleri ve standart hataları Çizelge 3.26'da verilmiştir.

Çizelge 3.26. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

Zaman	Yaşam Sürdürme Fonksiyonu	Stan.Hata
1 ay	0.9439	0.0290
3 ay	0.9107	0.0399
6 ay	0.8435	0.0565
12 ay	0.8112	0.0659
18 ay	0.6087	0.1148
27 ay	0.4343	0.1480

Yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M ve cox regresyon tahminlerine ilişkin grafik Şekil 3.18'de verilmiştir. Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu değerleri daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 3.18. Birinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

3.5.2. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici

Canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon yöntemi uygulanarak ileriye doğru adımsal analiz sonuçlarına göre $\alpha = 0.05$ anlam düzeyinde ikinci ameliyat, atılım atağı sayısı, doku uyumu, soğuk iskemi zamanı ve verapamil eşdeğişkenleri modele girmiştir. Modele giren değişkenlere ilişkin bilgiler Çizelge 3.27'de verilmektedir.

Çizelge 3.27. Birinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Katsayı	St.Hata	Wald İst.	exp(β)	exp(β) Güven Aralığı (%95)	
					Alt Sınır	Üst Sınır
İki.Ame.	2.1864	0.6814	10.2966	8.9033	2.3419	33.8485
Atı.Atağı	0.6314	0.1986	10.1026	1.8802	1.2739	2.7752
Doku uyu.	0.7078	0.1973	12.8687	2.0295	1.3786	2.9873
Sağ.İs.Z.	0.0257	0.0131	3.8776	1.0260	1.0001	1.0526
Verapamil-1	-1.7131	0.7859	4.7513	0.1803	0.0386	0.8414

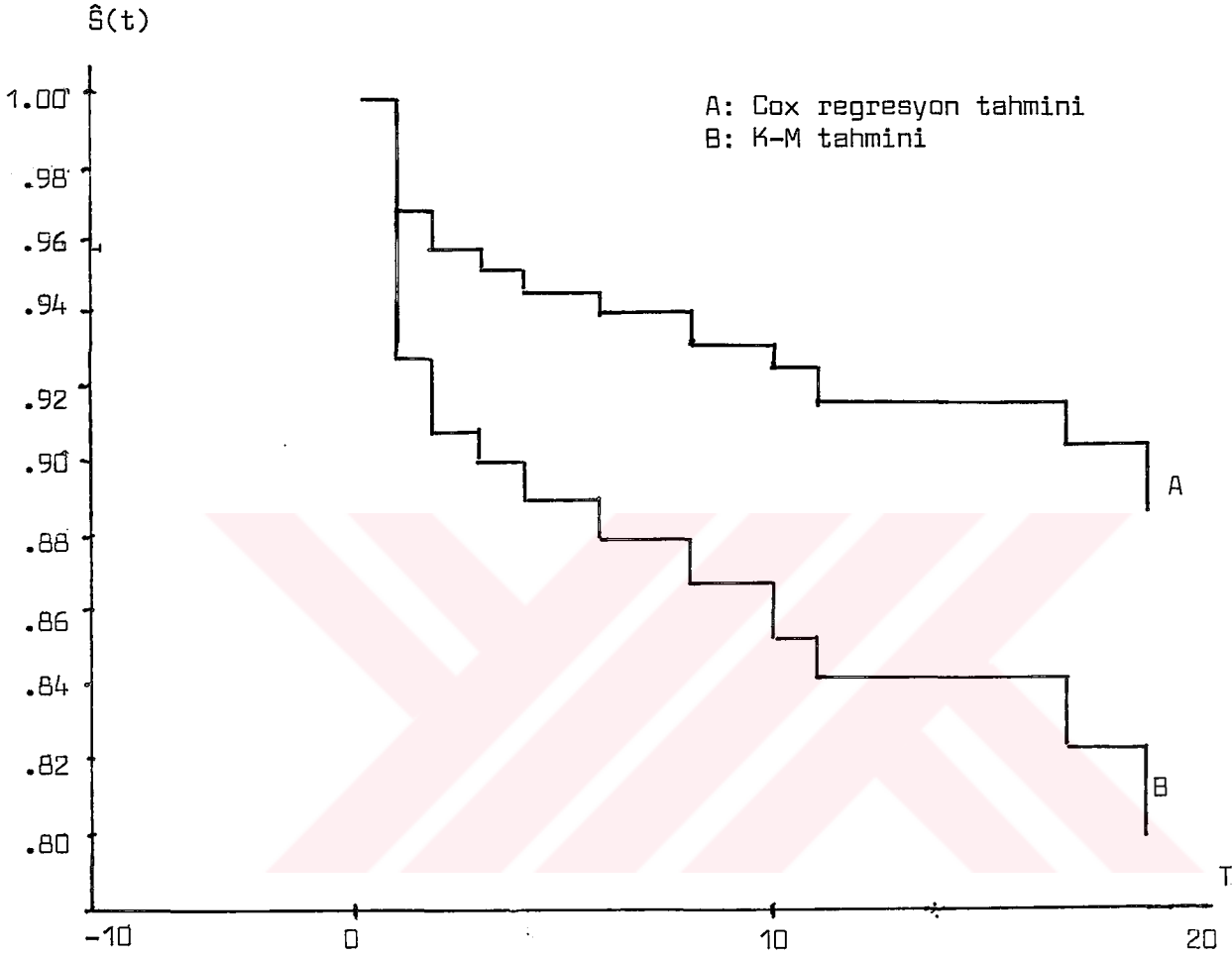
Görelî risk bakımından ikinci kez ameliyat geçiren hastaların hazard hızları geçirmeyenlere oranla 8,9 kat daha fazla olmakta, geçirilen atılım atağı sayısı arttıkça hazard hızı da artmaktadır. Verapamil verilen hastaların hazard hızları ise verilmeyenlere oranla daha düşük olmaktadır. Yaşam sürdürme fonksiyonu üzerinde etkili olan eşdeğişkenler bakımından Cox regresyon modeli ile Weibull modeli benzer sonuçları vermişlerdir. Elde edilen sonuçların K-M yöntemi ile elde edilen sonuçlardan çok farklı olmadığını söylemek mümkün olmuştur.

Canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon yöntemi kullanılarak tahmin edilen yaşam sürdürme fonksiyonu değerleri ve tahmine ilişkin standart hatalar Çizelge 3.28 de verilmiştir.

Çizelge 3.28. Birinci başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

Zaman	Yaşam Sürdürme Fonksiyonu	Standart Hata
1 ay	0.9695	0.0133
3 ay	0.9546	0.0183
6 ay	0.9425	0.0219
12 ay	0.9193	0.0287
18 ay	0.9057	0.0329

Yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M ve Cox regresyon tahminlerine ilişkin grafik Şekil 3.19'da verilmiştir.



Şekil 3.19. Birinci tür başarısızlık zaman ve canlı vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

3.5.3. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra verici

Kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon yöntemi uygulanarak ileriye doğru adımsal analizde HCV ve verapamil eşdeğişkenleri $\alpha = 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunarak modelde yer almıştır. Diğer eşdeğişkenlerin anlamlı olduklarına ilişkin kuvvetli deliller bulunamamıştır.

Çizelge 3.29. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Katsayı	St.Hata	Wald İst.	exp (β)	exp(β) Güven Aralığı (%95)	
					Alt Sınır	Üst Sınır
HCV	2.1820	0.6608	10.9041	8.8637	2.4275	32.3645
Verapamil	-1.5733	0.7876	3.9901	0.2074	0.0443	0.9709

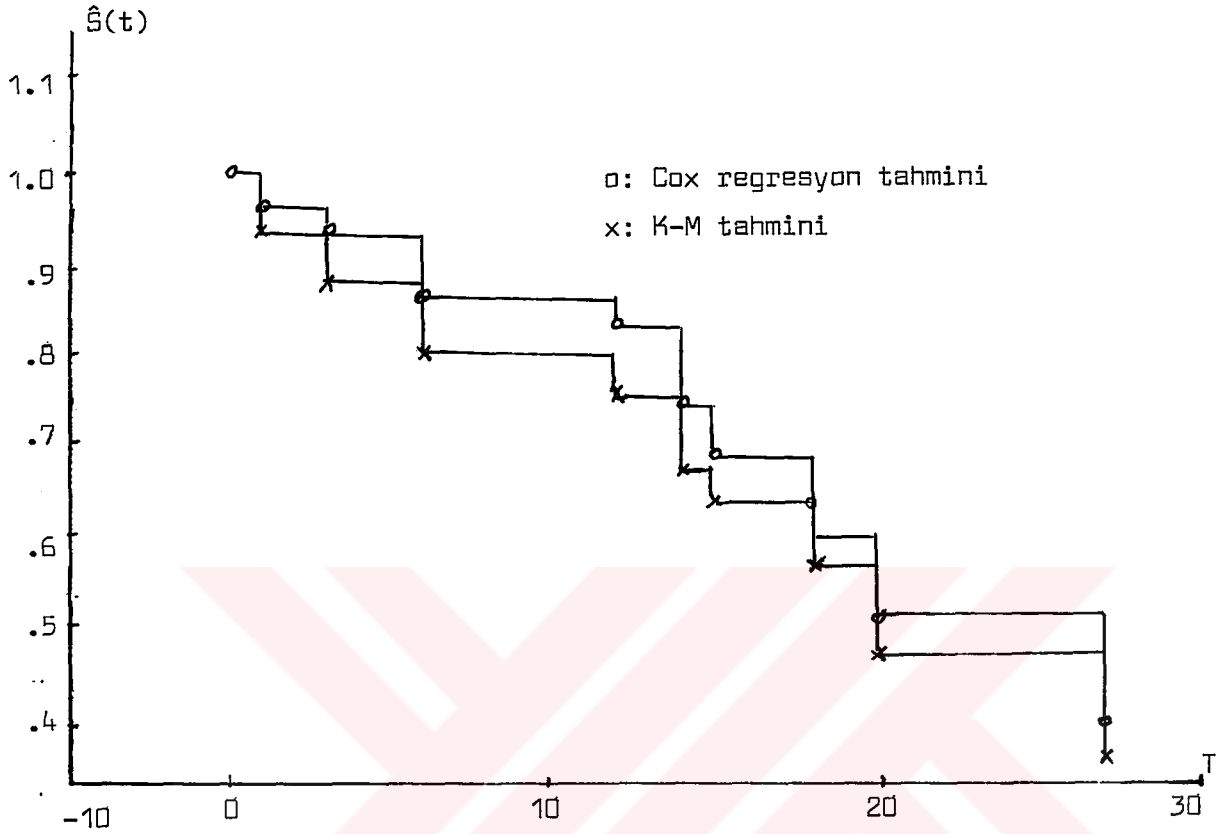
Modele giren eşdeğişkenlere ilişkin görel riskler birinci tür başarısızlık durumuna göre daha yüksek değerlere sahip olmuştur. Kadavra vericiden yapılan nakillerde her iki tür başarısızlık zamanı tanımına göre Cox regresyon modelinin Weibull modelin eşdeğişkenler bakımından benzer sonuçları verdiğini söylemek mümkün olmamıştır.

Cox regresyon analizi sonucuna göre yaşam sürdürme fonksiyon değerleri ise Çizelge 3.30'da verilmiştir.

Çizelge 3.30. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

Zaman	Yaşam Sürdürme Fonksiyonu	Standart Hata
1 ay	0.9620	0.0228
3 ay	0.9311	0.0344
6 ay	0.8668	0.0523
12 ay	0.8341	0.6630
18 ay	0.6088	0.1201
27 ay	0.4173	0.1549

Yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M ve Cox regresyon tahminlerine ilişkin grafik Şekil 3.20'de verilmiştir.



Şekil 3.20. İkinci tür başarısızlık zamanı ve kadavra vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

3.5.4. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı verici

Canlı vericiden yapılan nakillerde, Cox regresyon yönteminde ileriye doğru adimsal analiz sonuçlarına göre $\alpha = 0.05$ düzeyinde atılım atağı, doku uyumu, Hbs, kan grubu eşdeğişkenleri modelde yer almıştır. Modele giren eşdeğişkenlere ilişkin bilgiler Çizelge 3.31'de verilmiştir.

Çizelge 3.31. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Katsayı	St.Hata	Wald İst.	exp(β)	exp(β) Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Atılım Ata.	0.8639	0.2888	8.9507	2.3725	1.3471	4.1784
Doku uyumu	0.5475	0.2229	6.0314	1.7289	1.1169	2.6763
Hbs	1.3617	0.6829	3.9755	3.9027	1.0234	14.8824
Kan grubu	-1.7166	1.1633	2.1777	0.1797	0.0184	1.7565
	1.8562	1.0945	2.8759	6.3994	0.7490	54.6786

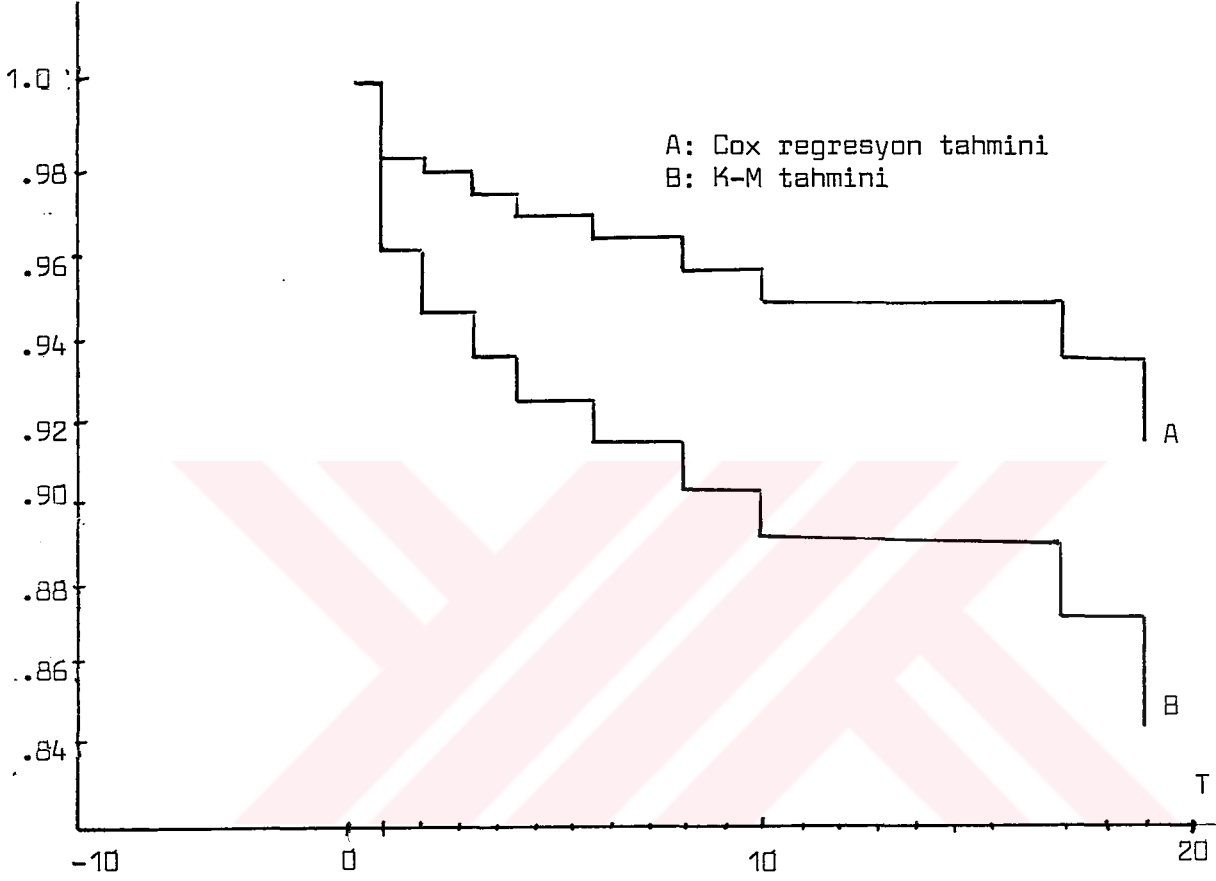
Birinci tür başarısızlık zamanı tahminine göre, ikinci tür için modele giren eşdeğişkenlerin benzer olduğunu söylemek mümkün olmamaktadır. Ancak atılım atağı ve doku uyumu eşdeğişkenlerine ilişkin elde edilen katsayı kestirimleri benzer değerlere sahiptir. Kan grubu uyumu eşdeğişkeninin üç düzeye sahip olması nedeniyle iki ayrı katsayı tahmini ve göreceli risk elde edilmiştir. Kan grubu uyumsuz olan hastalara ilişkin hazard hızının kan grubu uyumlu olan hastalara göre altı kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

Cox regresyon analizi sonucuna göre yaşam sürdürme fonksiyon değerleri Çizelge 3.32'de verilmiştir.

Çizelge 3.32. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

Zaman	Yaşam Sürdürme Fonksiyonu	Standart Hata
1 ay	0.9826	0.0102
3 ay	0.9745	0.0140
6 ay	0.9649	0.0182
12 ay	0.9515	0.0234
18 ay	0.9362	0.0297

Yaşam sürdürme fonksiyonunun K-M ve Cox regresyon tahminlerine ilişkin grafik Şekil 3.21'de verilmiştir.



Şekil 3.21. İkinci tür başarısızlık zamanı ve canlı vericiden yapılan nakillerde Kaplan-Meier ve Cox regresyona ilişkin yaşam sürdürme fonksiyonu tahminleri

4. SONUÇLAR

İncelenen veri kümesinde durdurulmuş gözlemlerin var olması yaşam sürdürme analizi yöntemlerinin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Durdurulmuş gözlemlerin bulunduğu veri kümesinin, böyle gözlemler ihmal edilerek çözümlenmesi hatalı yorumlara yol açabilmektedir. Belli bir zaman süresi içinde başarısız olduğu gözlenen birim ya da bireyler kadar, yaşamını sürdüren bireylerin de ulaşılan sonuçta önemli bir yeri olmaktadır.

Bu çalışmada, durdurulmuş gözlemlerin bulunduğu veri kümesi için yaşam sürdürme analizi yöntemleri olarak Kaplan-Meier product limit metodu, Üstel ve Weibull regresyon modelleri ve Cox regresyon modeli uygulanmıştır.

Böbrek hastalığının son evresi olan kronik böbrek yetmezliği böbrek nakli ile tedavi edilebilmekte ancak nakil yapılan böbreğin ömrü çeşitli nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Gözlem dönemi içinde nakil yapılan böbreğe ilişkin ömür süresi ve bu süreyi hangi değişkenlerin etkilediği yukarıda adı geçen yöntemler kullanılarak çözümlenmeye çalışılmıştır.

Kaplan-Meier yönteminin herhangi bir parametrik dağılım varsayımına dayanmayışı, hesaplama kolaylıklarına sahip olması bu yönüde olan ilgiyi artırmaktadır. Yöntem yaşam sürdürme zamanlarını etkilediği düşünülen ve sınıflama düzeyinde ölçülen eşdeğişkenlerin, düzeyleri arasındaki farkın ortaya çıkarılması durumunda kullanılabilir. Ancak, eşdeğişkenlerin sürekli değişken olmaları durumunda, ilgili eşdeğişkenlerin gruplanması suretiyle farkın anlamlı olup olmadığını yorumlamak mümkün olmaktadır.

Bu nedenle yöntem, yapılan değişik gruplamalar bakımından

farklı sonuçlar verebilmektedir. Öte yandan verinin üstel ya da Weibull dağılımına uyup uymadığının araştırılması ve sınıflama düzeyinde ölçülen eşdeğişkenlerin düzeylerinin birbirlerine oransal hazard hızlarına sahip olup olmadığı, K-M yaşam sürdürme fonksiyonu tahmini kullanılarak test edilebilmektedir.

Çalışmada, durdurma oranları, farklı iki tür başarısızlık zamanı tanımlanmış ve iki tür başarısızlık zamanı tanımı için tüm yöntemler ayrı ayrı uygulanmıştır. Kadavra ve canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde başarısızlık zamanı tanımı bakımından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak canlı vericiden yapılan nakillerde, ikinci tür başarısızlık zamanı tanımına göre Cox regresyon yöntemine ilişkin olarak önemli bulunan eşdeğişkenlerin diğer yöntemler uygulanarak elde edilen sonuçlardan biraz daha farklı olduğu görülmüştür. Yapılan tüm uygulamalarda ikinci tür başarısızlık zamanı tanımına ilişkin olarak tahmin edilen yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Üstel ve Weibull regresyon modellerinin incelenen veriye uygunluğu grafiksel yöntemlerle denetlenmiş ve kadavra vericiden yapılan nakillerde hem üstel hem de Weibull modelin uygun olduğu, canlı vericiden yapılan nakillerde Weibull modelin uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Üstel ve Weibull regresyon modelleri, iki tür başarısızlık zamanı bakımından ve verici türü bakımından ayrı ayrı uygulanmıştır. Yaşam sürdürme zamanları üzerinde etkili olduğu sonucuna varılan eşdeğişkenler ve eşdeğişkenlere ilişkin katsayı kestirimlerinin her iki model için benzer sonuçları verdiği görülmüştür.

Önemli bulunan eşdeğişkenler bakımından, üstel ve Weibull regresyon modelleri uygulanarak elde edilen sonuçların, K-M yöntemine ilişkin elde edilen sonuçlarla benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Cox regresyon modelinin incelenen veriye uygunluğu grafiksel yöntemlerle denetlenmiştir. Önemli bulunan eşdeğişkenler bakımından elde edilen sonuçların, K-M ve log-lineer modeller uygulanarak elde edilen sonuçlar ile uyum içinde olduğu görülmüştür. Cox regresyon modelinde, sınıflama düzeyinde ölçülen eşdeğişkenlerin farklı düzeyleri için görel risk değerlerinin elde edilebilmesi daha ayrıntılı yorumların yapılmasını sağlayabilmektedir.

Kadavra vericiden yapılan nakiller ile canlı vericiden yapılan nakiller arasında ameliyat olan hastaların böbreklerine ilişkin yaşam sürdürme olasılıkları arasında fark bulunduğu görülmüş ve canlı vericiden yapılan nakillerde böbreğe ilişkin yaşam sürdürme olasılıklarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Bundan sonraki çalışmalarda, durdurma oranlarının farklı olması durumunun, yaşam sürdürme zamanları ve eşdeğişkenler üzerindeki etkileri incelenebilir.

Uygunluğu denetlenen bir log-lineer ya da oransal hazard modelinin yaşam sürdürme verilerine uygulandıktan sonra, elde edilen sonuçların eşdeğişken vektörü bilinen bir bireye ilişkin olarak tahmin (prediction) amacıyla kullanılması bundan sonraki çalışmalarda incelenmesi düşünölen konular arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aalen, O., 1978, Nonparametric inference for a family of counting processes, *The Annals of Statistics*, 6, 701-726.
- Bain, L.J. and Antle, C.E., 1967, Estimation of parameters in the Weibull Distribution, *Technometrics*, 9, 621-628.
- Bartholomew, D.J., 1957, A problem in life testing, *Journal of the American Statistical Association*, 52, 350-355.
- Billman, B., Antle, C.E., and Bain, L.J., 1972, Statistical inferences from censored Weibull samples, *Technometrics*, 14, 831-840.
- Breslow, N.E. and Crowley, J., 1974, A large sample study of the life table and product limit estimates under random censorship, *Annals of Statistics*, 2, 438-453.
- Breslow, N.E., 1974, Covariance analysis of censored survival data, *Biometrics*, 30, 89-99.
- Chhikara, R.S. and Folks, J.L., 1977, The inverse Gaussian distribution as a lifetime model, *Technometrics*, 19, 461-468.
- Cohen, A.C., 1965, Maximum likelihood estimation in the Weibull distribution based on complete and censored sample, *Technometrics*, 7, 579-588.
- Cox, D.R., 1972, Regression models and life tables, *Journal of Royal Statistical Society, Series B*, 34, 187-202.
- Cox, D.R., 1975, Partial likelihood, *Biometrika*, 62, 269-276.
- Cox, D.R. and Oakes, D., 1984, *Analysis of survival data*: Chapman and Hall, London, 201 p.
- Efron, B., 1977, The efficiency of Cox's likelihood function for censored data, *Journal of the American Statistical Association*, 72, 555-565.

- Efron, B. and Hinkley, D.V., 1978, Assessing the accuracy of the maximum likelihood estimator, *Biometrika*, 65, 457-488.
- Egelhardt, M. and Bain, L.J., 1978 a, Construction of optimal inference procedures for the parameters of the gamma distribution, *Technometrics*, 20, 485-489.
- Engelhardt, M. and Bain, L.J., 1974, Some results on point estimation for the two-parameter Weibull or extreme value distribution, *Technometrics*, 16, 49-56.
- Epstein, B. and Sobel, M., 1953, Life testing, *Journal of the American Statistical Association*, 48, 486-502.
- Farewell, V.T. and Prentice, P.L., 1977, A study of distributional shape in life testing, *Technometrics*, 19, 69-75.
- Feigl, P. and Zelen, M., 1965, Estimation of exponential survival probabilities with concomitant information, *Biometrics*, 21, 826-838.
- Frei, E., et all., 1961, Studies of Sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia, *Blood*, 18, 431-454.
- Gehan, E.A. and Siddiqui, M.M., 1973, Simple regression methods for survival time studies, *Journal of the American Statistical Association*, 68, 848-856.
- Gentlemen, R. and Crowley, J., 1991, Graphical Methods for censored data, *Journal of the American Statistical Association*, 86, 678-683.
- Glasser, M., 1967, Exponential survival with covariance, *Journal of the American Statistical Association*, 62, 561-568.
- Greenberg, R., Bayard, S., and Byar, D., 1974, Selection concomitant variables using a likelihood ratio step-down procedure and a method of testing goodness of fit of an exponential survival model, *Biometrics*, 30, 601-608.
- Gross, A.J. and Clark, V.A., 1975, *Survival distributions: Reliability applications in the biomedical sciences*, John Wiley and Sons, New York, 330 p.

- Halperin, M., 1952, Maximum likelihood estimation in truncated samples, *Annals of Mathematical Statistics*, 23, 226-238.
- Heller, G. and Simonoff, S.J., 1992, Prediction in censored survival data: A comparison of the proportional hazards and linear regression models, *Biometrics*, 48, 101-115.
- Johansen, S., 1978, The product limit estimate as a maximum likelihood estimate, *Scandinavian Journal of Statistics*, 5, 195-199.
- Johnson, R.E. and Johnson, N., 1980, *Survival models and data analysis*, John Wiley and Sons, New York, 457 p.
- Kalbfleisch, J.D. and Prentice, R.L., 1973, Marginal likelihoods based on Cox's regression and life model, *Biometrika*, 60, 267-279.
- Kalbfleisch, J.D. and Prentice, R.L., 1980, *The statistical analysis of failure time data*: John Wiley and Sons, New York, 321 p.
- Kaplan, E.L. and Meier, P., 1958, Nonparametric estimation from incomplete observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Kuzma, J., 1967, A comparison of two life table methods, *Biometrics*, 23, 51-64.
- Lagakos, S.W., 1979, General right censoring and its impact on the analysis of survival data, *Biometrics*, 35, 139-156.
- Lancaster, T., 1978, *Econometric methods for duration of unemployment*, Hull economic research paper, University of Hull, England.
- Lawless, J.F., 1976, Confidence interval estimation in the inverse power law model, *Applied statistics*, 25, 128-138.
- Lawless, J.F., 1978, Confidence interval estimation for the Weibull and extreme value distributions, *Technometrics*, 20, 355-364.
- Lawless, J.F., 1982, *Statistical models and methods for lifetime data*, Wiley, New York, 578 p.

- Lawless, J.F., 1983, Statistical methods in reliability, Technometrics, 25, 305-316.
- Leemis, M.L., 1986, Lifetime distribution identities, IEEE Transactions on Reliability, 35, 170-174.
- London, D., 1988, Survival models and their estimation, Actex publication, Winsted, 326 p.
- Mac Donalds, E.J., 1963, The epidemiology of melanoma, Annals of the New York Akademy of Sciences, 100, 4-15.
- Menken, J., Trussel, I., Stempel, D. and Babakol, O., 1981, Proportional hazards life table models: An illustrative analysis of socio-demographic influences on marriage dissolution in the United States, Demography, 18, 181-220.
- Miller, R.G., 1981, Survival analysis: John Wiley, New York, 238 p.
- Nelson, W., 1972, Theory and applications of hazard plotting for censored failure data: Technometrics, 14, 945-965.
- Nelson, W., 1982, Applied life data analysis, Wiley, New York, 584 p.
- Nelson, W.B. and Hahn, G.J., 1972, Linear estimation of a regression relationship from censored data, Part I- Simple methods and their applications, Technometrics, 14, 247-269.
- Nelson, W.B. and Schmee, J., 1979, Inference for (log) normal life distributionb from small singly censored samples and blue's, Technometrics, 21, 43-54.
- Nomboodiri K. and Suchindran, C.M., 1987, Life table techniques and their applications: Academic Press. Inc., London, 275 p.
- Peterson, A.V., 1977, Expressing the Kaplan-Meier estimator a a function of emprical subsurvival functions, Journal of the American Statistical Association, 72, 854-858.
- Peto, R., 1972, Discussion of paper by D.R. Cox, Journal Royal Statistic of Royal Statistical Society, Series B, 34, 205-207.

- Peto, R. and Lee, P., 1973, Weibull distributions for continuous carcinogenesis experiments, *Biometrics*, 29, 457-470.
- Pike, M.C., 1966, A method of analysis of a certain class of experiments in corcinogenesis, *Biometrics*, 22, 142-161.
- Prentice, R.L., 1973, Exponential survivals with censoring and explanatory variables, *Biometrika*, 61, 539-544.
- Prentice, R.L. and Kalbfleisch, J.D., 1979, Hazard rate models with covariates, *Biometrics*, 35, 25-39.
- Schmoyer, R.L., 1991, Nonparametric analyses for two-level single-stress accelerated life tests, *Technometrics*, 33, 175-186.
- Thoman, D.R., Bain, L.J. and Antle, C.E., 1969, Inferences on the parameters of the Weibull distribution, *Technometrics*, 11, 445-460.
- Tsiatis, A.A., 1981, A large sample study of Cox's regression model, *The Annals of the Statistics*, 9, 93-108.
- Turnbull, B.W., 1974, Nonparametric estimation of a survivorship function with doubly censored data, *Journal of the American Statistical Association*, 69, 169-173.
- Turnbull, B.W., 1976, The empirical distribution function with arbitrarily grouped censored and truncated data, *Journal of Royal Statistical Society, Series B*, 38, 290-295.
- White, J.S., 1969, The moments of log-Weibull order statistics, *Technometrics*, 11, 373-386.
- Zelen, M., and Dannermiller, M.C., 1961, The robustness of life testing procedures derived from exponential distribution, *Technometrics*, 3, 29-49.

ÖZGEÇMİŞ

Adı, Soyadı : Emel BAŞAR
Doğum Yeri : Ankara
Doğum Yılı : 1955
Medeni Hali : Evli

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise 1969-1972 Kütahya Lisesi
Lisans 1972-1977 İstanbul Üniversitesi İktisat
Fakültesi

Yabancı Dil: İngilizce

İş Tecrübesi:

1978-1982 Devlet İstatistik Enstitüsü
1982-1993 Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İsta-
tistik Bölümü