



Yaşam Sürdürme Analizinde Cox-Aalen Modeli

Emel BAŞAR*

Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, 06500, Ankara

(Alınış Tarihi: 17.11.2012, Kabul Tarihi: 22.03.2013)

Anahtar Kelimeler

Yaşam Sürdürme Analizi
Cox Orantılı Hazard Modeli
Aalen Toplamsal Hazard Modeli
Sayma Süreci
Cox-Aalen Modeli

Özet: Cox orantılı hazard modeli, durdurulmuş yaşam sürdürme verisinin modellenmesinde çok kullanılan bir modeldir. Cox modelin önemli bir varsayımı, hazard hızlarının zaman boyunca orantılı ve sabit olmasıdır. Orantılılık varsayımının bozulması durumunda, toplamsal hazard modelleri orantılı hazard modellerine alternatif modeller olarak önerilmiştir. Toplamsal modelde hazard hızları zaman boyunca değişebilmektedir. Ancak bazı durumlarda, dikkate alınan eşdeğişkenlerin bir kısmı sabit iken diğerleri zaman boyunca değişebilmektedir. Cox-Aalen modeli her iki tür eşdeğişkeni aynı modelde bir araya getiren bir modeldir. Bu çalışmada Cox-Aalen modeli incelenmiş ve model gerçek bir örnek üzerinde uygulanmıştır.

Cox-Aalen Model in Survival Analysis

Key Words

Survival analysis
Cox's proportional hazards model
Aalen's additive hazards model
Counting process
Cox-Aalen model.

Abstract: The Cox proportional hazards model is most popular and widely used for modeling censored survival data. The Cox model has an important assumption that hazard rates are proportional and constant over time. In the case of violating the proportionality assumption the additive hazards models are useful alternative to proportional models. The additive model assumed that the hazard rates may change with time. Nevertheless in some cases, some of the covariates may constant but the others may not. The Cox-Aalen model is the best model to combine both kinds of covariates in the same model. In this study mainly the Cox-Aalen model has been considered and the model has been illustrated with real data.

1. Giriş

Yaşam sürdürme analizi (survival analysis), belli bir olayın meydana gelmesine kadar geçen sürelerden oluşan verinin analizinde kullanılmaktadır. Yaşam sürdürme sürelerinden (survival time) oluşan rastgele değişken T , pozitif değerler alır ve yaşam sürdürme verisinin analizinde kullanılan modellerin pek çoğunda, rastgele değişkenlerin bağımsız ve aynı dağılımlı (iid) olduğu varsayılır.

Yaşam sürdürme verisinin temel özelliği durdurulmuş (censored) gözlemler içermesidir. Durdurulmuş gözlemler, bazı birim ya da bireylere ilişkin yaşam sürdürme süresinin çeşitli nedenlerle tamamlanamamış olmasıdır. Çok sayıda durdurma çeşidi bulunmakla birlikte, sağdan-durdurma (right-censoring) biçimi ile sıkça karşılaşılmaktadır. Sağdan-durdurmanın olduğu gözlemler, henüz tanımlanan olay meydana gelmeden deney süresinin sona ermesiyle ya da başka bir nedenle deneyden ayrılan ancak deneyde kalma süreleri var olan gözlemlerdir.

Böylece rastgele değişkene ilişkin iki farklı özelliği olan süre bilgisi elde edilmekte ve bir gösterge değişkenle birlikte gösterilmektedir.

$T_{Deneyin\ tanımlanan\ biçimde\ sonuçlanma\ süresi} = T_t$, yaşam sürdürme süresi (survival time) ve

$T_{Deneyin\ başka\ bir\ nedenle\ donu\ lanma\ süresi} = T_d$,

$$\delta_{(w)} = \begin{cases} 1 & w \in \text{deneyin tanımlanan biçimde sonuçlanması} \\ 0 & w \in \text{deneyin başka bir nedenle sonuçlanması} \end{cases}$$

olmak üzere, herhangi bir gözleme ilişkin bilgi $(T, \delta_{(w)})$ rastgele değişken çifti ile gösterilmektedir.

Sağdan-durdurulmuş yaşam sürdürme verisinin analizindeki en önemli amaç, rastgele değişken çiftinin zaman boyutunda gösterdiği değişimin yapısını açıklamaya çalışmaktır. Bu amaçla hazard fonksiyonu kullanılmaktadır ve t zamanına kadar yaşamını sürdürdüğü bilinen bir birim ya da birey

için tanımlanan olayın o andan hemen sonra meydana gelmesi riski olmak üzere aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (1)$$

Hazard fonksiyonu, koşullu başarısızlık hızı (conditional failure rate), yoğunluk fonksiyonu (intensity function) gibi isimler almaktadır.

Yaşam sürdürme analizinde, yaşam sürdürme zamanlarını etkilediği düşünülen birden çok eşdeğişkenin (covariate) dikkate alındığı hazard regresyon modelleri çok sık kullanılmaktadır.

Yapısı bakımından birinden farklı pek çok hazard regresyon modeli tanımlanmaktadır. Modeller parametrik olabildiği gibi parametrik olmayan ya da yarı parametrik olabilmektedir. Burada asıl problem eşdeğişkenler ile yaşam sürdürme süresi arasındaki ilişkinin kurulmasıdır. Söz konusu ilişkiyi belirlemek üzere kurulan modellerin bir kısmı eşdeğişkenlerin bir fonksiyonu olarak koşullu hazard hızının modellenmesini esas almaktadır. Bu tür modellemede iki model grubundan bahsetmek mümkün olmaktadır. İlk grup çarpımsal hazard modelleri (multiplicative hazards models), ikinci grup toplamsal hazard modelleridir (additive hazards models) (Klein ve Moeschberger, 2003).

Yaşam sürdürme verisi sayma sürecine (counting process) uygun bir yapı göstermektedir. Durdurulmuş gözlem değerleri bu yapı içinde kolayca yer alabilmekte ve tahminlerin elde edilmesinde herhangi bir sorun çıkmamaktadır. Bu çalışmada incelenen modeller sayma süreci çerçevesinde incelenmiştir.

2. Çarpımsal Hazard Modelleri

Çarpımsal modeller, eşdeğişkenlerin hazard hızı üzerinde çarpımsal bir etkiye sahip olması üzerine kurulmuştur. Bu model sınıfı içinde en çok bilinen ve kullanılan model, Cox (1972) tarafından önerilen Cox orantılı hazard regresyon modeli (Cox proportional hazards regression model) ya da kısaca Cox modeldir. Adersen ve Gill (1982) modeli, sayma süreci bakımından ele almış ve tahminlerin asimptotik özelliklerini sayma sürecinin özelliklerine dayalı olarak göstermiştir. Cox modelinde yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır;

$$\lambda(t) = Y(t)\lambda_0(t)\exp(X^T(t)\beta) \quad (2)$$

Burada $X(t)$ p-boyutlu eşdeğişken vektörü, $Y(t)$ risk göstergesi, $\lambda_0(t)$ eşdeğişken vektörü sıfıra eşit olan bir bireyin yaşam sürdürme hızını (survival rate) gösteren, negatif olmayan temel yoğunluk fonksiyonu, β p-boyutlu regresyon katsayı vektörüdür. τ , deneyin sona erdiği zaman noktasını göstermek üzere, $\lambda_0(t)$ 'nin, $\int_0^\tau \lambda_0(t)dt < \infty$ özelliğine sahip olduğu varsayılmaktadır.

Cox modeli, temel hazard fonksiyonu için herhangi bir parametrik biçim varsayılmadığı için çok esnek bir modeldir ve yarı parametrik bir model olarak adlandırılmaktadır. Orantılı hazard varsayımı, farklı eşdeğişken vektörlerine sahip iki bireye ilişkin hazard oranının zaman boyunca değişmez olduğu varsayımına karşılık gelmektedir. Böylece eşdeğişkenin etkisi görel risk (relative risk) ile açıklanmakta ve kolayca yorumlanmaktadır. Cox modelinde tüm eşdeğişkenlerin zaman bakımından sabit (time constant) eşdeğişken olduğu varsayılmaktadır. Görel risk parametresi β 'nin ve birikimli yoğunluk fonksiyonu $\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(s)ds$ 'nin tahmininde parametrik olmayan en çok olabilirlik tahmin edicisi kullanılmaktadır.

Cox modeli çok esnek bir model olmasına rağmen eşdeğişkenlerin etkilerinin zaman bakımından değişkenliğini tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Modelin asıl sınırlaması, görel risk parametresinin zaman boyunca sabit kaldığının varsayılmasıdır. Birçok uygulamada eşdeğişken etkileri zaman boyutunda değişebilmekte ve orantılılık varsayımı veriyi tanımlamakta yetersiz kalabilmektedir. Bu durum alternatif modellerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Alternatif modellerden biri de toplamsal hazard modelleridir (Cortese vd., 2010).

3. Toplamsal Hazard Modelleri

Toplamsal modellerin sınıfı içinde en çok bilinen ve kullanılan model Aalen (1980, 1989, 1993) tarafından önerilen ve asimptotik özellikleri McKeague (1988), Huffer ve McKeague (1991) tarafından geliştirilen Aalen'nın toplamsal hazard modelidir (Aalen's additive hazards model). Bu modelde, eşdeğişkenlerin çarpımsal modellerden farklı olarak bilinmeyen temel hazard fonksiyonu üzerinde toplamsal olarak etkili olduğu ve etkilerin zaman boyutunda sabit olmakla sınırlı olmadığı varsayılmaktadır. Modelde yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır;

$$\lambda(t) = Y(t)X^T(t)\beta(t) \quad (3)$$

Burada $X(t)$, p-boyutlu eşdeğişken vektörü, $Y(t)$ risk göstergesi ve $\beta(t)$ p-boyutlu regresyon katsayı vektörüdür. Model, zaman boyutunda $\beta(t)$ katsayılarının büyüklük ve işaret bakımından serbestçe değişmesine olanak vermekte, eşdeğişkenlerin etkileri zaman boyunca değişebilmektedir. En çok olabilirliğe dayalı tahmin tekniklerinin kullanıldığı Cox modelin aksine, risk katsayılarının tahminleri en küçük kareler tekniklerine dayalı olarak elde edilmektedir. Model, parametrik olmayan esnek bir modeldir, zaman bakımından değişken olan (time-varying) etkilerin kolayca tahmin edilmesi ve yorumlanması en önemli avantajıdır.

Model kolaylıkla uygulanabilmekte ve sayma sürecinden yararlanarak birikimli regresyon katsayıları tahmin edilebilmektedir.

Toplamsal ve çarpımsal hazard modellerinde, hazard ve eşdeğişkenler arasındaki farklı ilişki biçimlerinin doğru olduğu varsayılmaktadır ve hangi modelin tercih edileceği açık değildir. Modeller birbirlerini tamamlamak ve farklı ölçümleri elde etmek üzere kullanılmaktadır. Bazı durumlarda, eşdeğişkenlerin bir kısmı zaman bakımından sabit olurken, diğerleri zaman bakımından değişken olabilmektedir. Bu durumda çarpımsal ve toplamsal modelleri bir arada ele alan ve toplamsal-çarpımsal modeller (additive-multiplicative models) olarak adlandırılan farklı modeller kurulabilmektedir (Martinussen ve Scheike, 2006).

4. Toplamsal-Çarpımsal Hazard Modelleri

Toplamsal ve çarpımsal yoğunluk modelleri çeşitli biçimlerde bir araya getirilebilmektedir. Bu çalışmada Scheike ve Zhang (2002, 2003) tarafından önerilen Cox-Aalen modeli dikkate alınmıştır. Cox-Aalen modeli, çarpımsal model üzerine kurulmuş olan toplamsal bir yapıyı esas almaktadır. Modelde bazı eş değişkenlerin risk üzerindeki etkileri toplamsal olurken, diğer eşdeğişkenlerin çarpımsal bir etkiye sahip olmalarına izin verilmektedir. Cox-Aalen modeli, toplamsal yapıyı esas alan modelden daha esnek ve kullanışlı bir modeldir. Veriden yararlanmayı büyük ölçüde artırmaktadır. Ayrıca bazı eşdeğişkenlere ilişkin zamana bağlı etkiler dikkate alınabildiği için Cox modelinden daha esnek bir yapıya sahip olmaktadır. Cox-Aalen modelinde yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki biçime sahiptir;

$$\lambda(t) = Y(t)[X^T(t)\alpha(t)]\exp(Z^T(t)\beta) \quad (4)$$

Burada $Y(t)$, bireyin riskte olup olmadığını gösteren risk göstergesi, $X(t)$ q-boyutlu, $Z(t)$ p-boyutlu tahmin edilebilir eşdeğişken vektörleri, $\alpha(t)$ q-boyutlu integrallenebilir bir fonksiyon ve β p-boyutlu regresyon vektörüdür.

Cox-Aalen modeli, $X(t)$ eşdeğişkenlerine ilişkin etkilerin tanımında toplamsal biçimde bir esnekliğe yer verirken diğer eşdeğişkenlerin yoğunluk üzerinde çarpımsal bir rol oynamasına izin vermektedir. Bu toplamalı regresyon yapısı, eşdeğişkenlerin temel (baseline) üzerindeki etkilerinin yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır.

5. Model ve Tahmin

Bir sayma süreci $N(t)$, $t \geq 0$ olmak üzere, $N(0)$ 'da sıfır değerini alan, bir olasılıkla $N(t) < \infty$ özelliğine sahip olan ve tanımlanan olay gerçekleşinceye kadar olay sayısını veren bir stokastik süreçtir.

$N(t)$ sağdan sürekli, azalmayan bir adım fonksiyonudur ve kesintiye uğradığı noktalarda bir birimlik sıçrama yapmaktadır. Bir sayma süreci;

$$N(t) = I(T \leq t) \quad (5)$$

biçiminde gösterilebilir. Burada t , T 'yi geçinceye kadar süreç sıfırdadır, sonra bir birim yükselmektedir. Bir sayma süreci, *compensator* olarak da bilinen sağdan sürekli bir süreç olan birikimli yoğunluk süreci (cumulative intensity process) ile *martingale* olarak isimlendirilen ve hata süreci (error process) gibi kabul edilen iki ayrı kısım halinde aşağıdaki gibi yazılabilmektedir;

$$N(t) = \Lambda(t) + M(t) \quad (6)$$

Burada $M(t)$ bir *martingale* ve $\Lambda(t)$ aşağıdaki gibi tanımlanabilen bir birikimli yoğunluk sürecidir.

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(s) ds \quad (7)$$

$\lambda(t)$, sayma sürecine ilişkin yoğunluk sürecidir, bir stokastik süreçtir ve t zamanındaki $Y(t)$ bilgisine dayalıdır. $Y(t)$, tanımlanan olay henüz gerçekleşmemiş birim ya da birey sayısını veren, soldan sürekli, artmayan bir adım fonksiyonudur ve kesintiye uğradığı noktalarda bir birimlik sıçrama yapmaktadır. $N(t)$ sürecinin aksine T , t 'den büyük olduğu sürece bir değerini alan sonra sıfır değerini alan bir süreçtir. $Y(t)$ risk süreci olarak isimlendirilmektedir.

Sağdan-durdurulmuş gözlemlerin bulunduğu bir veri grubu, i 'nci gözlem için tanımlanan olay meydana gelinceye kadar sıfır değerini alan sonra bir sıçrayan bir sayma süreci biçiminde aşağıdaki gibi gösterilebilir (Fleming ve Harrington, 1991);

$$N_i(t) = I[T_i \leq t, \delta_i = 1] \quad \text{ve} \quad Y_i(t) = I[T_i \geq t] \quad (8)$$

i 'nci birime ilişkin gözlem değeri (N_i, X_i, Z_i, Y_i) olan bağımsız aynı dağılımlı n tane gözlem olsun. $N(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t)$ sayma sürecinin Eşitlik (4)'de verilen Cox-Aalen yoğunluğuna sahip olması halinde modele ilişkin log-olabilirlik fonksiyonu aşağıda gösterildiği gibi yazılabilmektedir;

$$\begin{aligned} l(\beta) &= \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} \log(Y_i(t)X_i(t)^T dA(t) \exp(Z_i(t)^T \beta) dN_i(t) \\ &\quad - \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Y_i(t) \exp(Z_i(t)^T \beta) X_i(t)^T dA(t) \end{aligned}$$

Burada $A(t) = \int_0^t \alpha(s) ds$ olmak üzere, β ve $dA(t)$ için skor eşitlikleri ise aşağıdaki gibi tanımlanabilmektedir;

$$\int Z(t)^T \{dN - Y(\beta, t)^T dA(t)\} = 0 ,$$

$$Y(\beta, t)^T W(t) \{dN - Y(\beta, t)^T dA(t)\} = 0 ,$$

Burada $W(t) = \text{diag}(w_i(t))$ ve

$$w_i(t) = \frac{Y_i(t)}{\lambda_i(t)} = \frac{Y_i(t) \exp(-Z_i(t)^T \beta)}{X_i(t)^T \alpha(t)} \quad \text{biçiminde}$$

tanımlanmıştır.

Skor eşitlikleri çözülerek Cox modelin görel risk parametresi ve temel yoğunluk fonksiyonlarının en çok olabilirlik tahminleri elde edilmektedir. Elde edilen tahmin ediciler etkindir ve geniş örnek özellikleri oluşturulabilmektedir. Model, zaman bakımından değişken olan eşdeğişken etkilerini basit ve en uygun biçimde içinde barındırmaktadır (Scheike ve Zhang; 2002, 2003).

6. Uygulama

Başkent hastanesinde 1 Ocak 1990 ile 30 Kasım 1992 tarihleri arasında, böbrek nakli yapılan 156 hastanın nakil yapılan böbreklerinin ömrü gün olarak ölçülmüştür. Bu süre içinde en uzun ömür 955 gün olarak ölçülmüştür. Nakil yapılan böbreklerin 43 tanesi kadavra vericiden, 113 tanesi canlı vericiden alınmıştır. Nakil yapıldıktan sonra bazı

hastalara, böbreğin ömrünü uzattığı düşünülen bir ilaç (verapamil) verilmiştir.

Çalışmanın yapıldığı dönem içinde 34 hastanın böbreği işlevini sürdürmez duruma gelmiştir. Sürenin sonunda, hala işlevini sürdüren böbrek durdurulmuş gözlem olarak kabul edilmiştir. Nakil yapılan böbreğin ömrü üzerinde bazı değişkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Hastanın yaşı (page), cinsiyeti (gender), ilaç kullanıp kullanmaması (verapamil), vericinin yaşı (dage), verici türü (dntyp) ve nakledilen böbreğin ne kadar süre kan dolaşımı olmadan beklediğini gösteren soğuk iskemi zamanı (coldist) eşdeğişken olarak alınmıştır (Başar, 1993). Bütün çözümler R programında yapılmıştır.

Önce Cox regresyon modeli veriye uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Üç eşdeğişkenin istatistiksel bakımdan yüksek derecede anlamlı olduğu görülmektedir. Bunlar, vericinin yaşı, ilaç kullanılması (verapamil) ve verici türüdür. Görel risk değerleri hazard üzerinde çarpımsal olan etkileri göstermektedir. Diğer eşdeğişkenler sabitken vericisi kadavra olan hastaların böbreği, diğer gruba göre yaklaşık dört kat daha risk altındadır, ilaç kullanan hastaların kullanmayanlara göre riski 0.2 kat daha azdır.

Tablo 1. Cox modeline ilişkin sonuçlar

Eşdeğişken	Reg. Kats.	Görel risk	St. Hata	z	p-değeri
Cinsiyet	0.35391	1.425	0.4079	0.868	0.3900
Hastanın yaşı	-0.00404	0.996	0.0154	-0.262	0.7900
Vericinin yaşı	0.03294	1.033	0.0124	2.654	0.0080
Verapamil	-1.58763	0.204	0.5492	-2.891	0.0038
Verici türü	1.38404	3.991	0.3645	3.797	0.0001
Soğ.İsk. Zam.	0.01608	1.016	0.0118	1.362	0.1700

Modelin bütün olarak uygun olup olmadığının testi için olabilirlik oran, Wald ve skor testleri yapılmıştır. Üç test de istatistiksel bakımdan yüksek derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0002$, $p < 0.0004$, $p < 0.0002$).

Orantılı hazard varsayımı Schoenfeld artıklarına dayalı olarak test edilmiştir (Therneau ve Grambsch, 2000). Test sonuçları orantılı hazard varsayımının modeldeki bütün eşdeğişkenler için sağlandığını ve modelin bütün olarak Cox modeline uymadığını söylemek için yeterli delil olmadığı sonucunu vermektedir.

Modele yalnızca anlamlı olan eşdeğişkenler alınarak yukarıda yapılan analizler tekrarlandığı zaman, eşdeğişkenlere ilişkin görel riskler değişmezken modelin anlamlılığı yükselmektedir. Orantılı hazard varsayımının ise verici türü için sağlanmadığı, modelin bütün olarak Cox modeline uyduğunu söylemek için yeterli delil bulunmadığı sonucuna varılmaktadır.

İkinci olarak Cox-Aalen modeli veriye uygulanmıştır. Bütün eşdeğişkenlerin sabit oldukları varsayılarak, modelin çarpımsal kısmında yer almıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'deki sonuçlarla aynıdır. Verici yaşı, verapamil ve verici türü eşdeğişkenlerinin istatistiksel bakımdan yüksek derecede anlamlı olduğu görülmüştür.

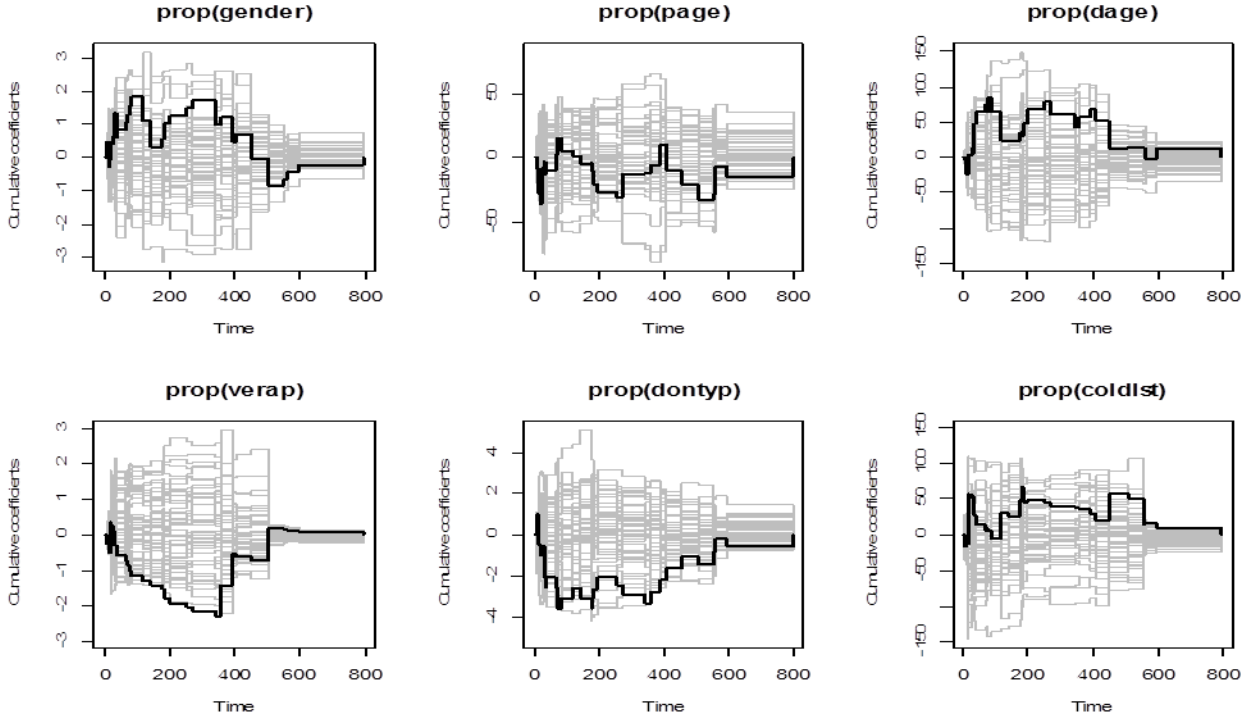
Orantılı hazard varsayımı test edilmiş ve sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir (Lin vd, 1993). Orantılılık varsayımının verapamil ve verici türü için sağlanmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 2. Lin, Wei, Ying orantılılık test sonuçları

Eşdeğişken	Test istatistiği	p-değeri
Cinsiyet	1.82	0.44
Hastanın yaşı	36.50	0.67
Vericinin yaşı	85.10	0.37
Verapamil	2.28	0.09
Verici türü	3.58	0.06
Soğ.İsk. Zam.	66.10	0.65

Test istatistiği sürecine ilişkin benzetim sonuçları şekil1'de verilmiştir. Eşdeğişkenlerin birikimli katsayı grafikleri, verapamil ve verici türünün zaman

bakımından değişen etkiye sahip olduğunu diğer eşdeğişkenlerin sabit olduğu sonucunu göstermektedir.



Şekil 1. Zaman bakımından değişen etkiye ilişkin test süreci

Cox-Aalen modelinde anlamlı olan üç eşdeğişkenin; verici yaşı, verapamil ve verici türünün modelde yer alması durumunda analizler tekrar yapılmış ve sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Eşdeğişkenler modelin çarpımsal kısmında yer aldıklarında, eşdeğişkenlere ilişkin göreceli riskler Cox modelindeki

göreceli risklerle benzer sonuçları vermiştir. Üç değişkene ilişkin olarak orantılılık varsayımının test edilmesinde ise yine verapamil ve verici türünün zaman bakımından değişken olduğu, verici yaşı eşdeğişkenin ise orantılı hazard varsayımını sağlandığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 3. Cox-Aalen modeline ilişkin sonuçlar (Üç değişken modelin çarpımsal kısmında bulunmaktadır)

Eşdeğişken	Reg. Kats.	Göreceli risk	St. Hata	z	p-değeri
Vericinin yaşı	0.0313	1.032	0.013	2.68	0.0074
Verapamil	-1.6100	0.199	0.554	-3.05	0.0022
Verici türü	1.3400	3.819	0.362	3.92	0.0001

Verici yaşı eşdeğişkeninin zaman bakımından sabit yani orantılı olması, verapamil ve verici türü eşdeğişkeninin zaman bakımından değişken olması durumunda Cox-Aalen modeli uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 4'te

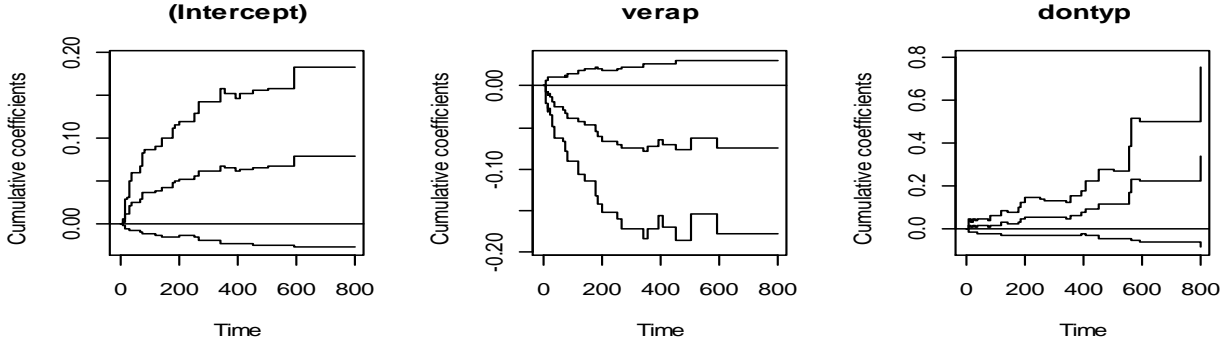
verilmiştir. Modelin çarpımsal kısmında yer alan vericinin yaşı için orantılık varsayımı test edilmiş ve varsayımın sağlanmadığına ilişkin yeterli delil olmadığı sonucuna varılmıştır (p=0.51).

Tablo 4. Cox-Aalen modeline ilişkin sonuçlar (Değişken modelin çarpımsal kısmında yer almaktadır)

Eşdeğişken	Reg. Kats.	Göreceli risk	St. Hata	z	p-değeri
Vericinin yaşı	0.0313	1.032	0.0142	2.34	0.0193

Zaman bakımından değişken olduğu düşünülen eşdeğişkenler için birikimli katsayı grafikleri Şekil 2'de verilmiştir. Verapamil almayan hastalara göre alanların hazard hızının daha düşük olduğu ve zaman boyunca eşdeğişkenin etkisinin değiştiği söylenebilir. Verapamileşdeğişkeninin etkisinin, çalışmanın başlangıcından itibaren yaklaşık olarak 300 güne

kadar azalma eğiliminde olduğu ancak daha sonra herhangi bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varmak mümkün olmaktadır. Verici türü kadavra olan hastaların riskinin daha yüksek olduğu, eşdeğişkenin etkisinin ise önce yavaş olduğu sonra daha hızlı yükseldiği sonucuna varılmıştır.



Şekil 2. Birikimli regresyon katsayı grafikleri ve % 95'lik güven aralıkları

7. Tartışma ve Sonuç

Cox modeli, yaşam sürdürme zamanı üzerinde etkili olduğu düşünülen eşdeğişkenlerin zaman boyunca değişmemesi durumunda en çok kullanılan modellerden biri olmaktadır. Ancak orantılılık varsayımının sağlanmaması durumunda Cox modeli hatalı sonuçlar vermektedir. Aalen'in toplamsal hazard modeli, hazard ile eşdeğişkenler arasında farklı bir ilişki biçimi kurmaktadır. Modeller verinin farklı yönlerini ortaya çıkarmakta, farklı ölçümlerin elde edilmesine yol açmakta ve çoğu zaman birbirlerini tamamlamak üzere kullanılmaktadır. Bazı durumlarda aynı modelde hem çarpımsal özellikte olan hem de toplamsal özellikte olan eşdeğişkenlerin yer alması uygun olmaktadır. Cox-Aalen modelinde bir kısım eşdeğişkenlerin zaman bakımından değişken, bir kısmının sabit olmasına izin verilmekte ve yorumlanması eşdeğişkenlerin özelliklerine bağlı olarak yapılabilmektedir.

Bu çalışmada Cox-Aalen modeli incelenmiş ve modelden yararlanılarak böbrek nakli verisinde böbreğin ömrü üzerinde hangi eşdeğişkenlerin ne şekilde etkili olduğu araştırılmaya çalışılmıştır.

Kaynaklar

Aalen, O.O., 1980. A Model for Nonparametric Regression Analysis of Counting Process. In Lecturesnotes on Mathematical Statisticsand Probability, Klonecki W., Kozek A., Rosinski J., eds. Springer-Verlag, 1-25 pp, New York.

Aalen, O.O., 1989. A Linear Regression Model for The Analysis of Life Times. *Statistics in Medicine*, 8, 907-925.

Aalen, O.O., 1993. Further Results on the Non-parametricLinearRegression Model in Survival Analysis. *Statistics in Medicine*, 12, 1569-1588.

Andersen, P.K., Gill, R.D. 1982. Cox's Regression Model for Counting Process: A Large Sample Study. *Annals of Statistics*,10, 1100-1120.

Başar, E., 1993. Yaşam Tabloları Analizinde Kullanılan Bazı İstatistiksel Tekniklerin Böbrek Nakli Verilerine Uygulanması. Yayımlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 132s, Ankara.

Cortese, G., Scheike, T.H., Martinussen, T. 2010. Flexible Survival Regression Modelling. *Statistical Methods in Medical Research*, 19, 5-28.

Cox, D.R., 1972. Regression Models and Life Tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, 34, 187-220.

Fleming, T.R., Harrington, D.P. 1991. Counting Processes and Survival Analysis. Wiley, 429 pp, New York,.

Huffer, F.W., McKeague, I.W., 1991. Weighted Least Squares Estimation for Aalen' sAdditive Risk Model. *Journal of American Statistical Association*, 86, 114-129.

Klein, J.P., Moeschberger, M.L., 2003. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. Springer-Verlag, 536 pp, Berlin-Hidelberg,.

Lin, D.Y., Wei, L.J., Ying, Z., 1993. Checking the Cox Model with Cumulative Sums of Martingale-based Residuals. *Biometrika*, 80, 557-572.

Martinussen, T., Scheike, T.H., 2006. Dinamic Regression Models for Survival Data.S pringer, 470 pp, New York,.

McKeague, I.W., 1988. Asimptotic Theory for Weighted Least Squares Estimators in Aalen's Additive Risk Model. *Contemporary Mathematics*, 80, 139-152.

Scheike, T.H., Zhang, M.J., 2002. An additive-multiplicative Cox-Aalen regression model. *Scandinavian Journal of Statistics*, 29, 75-88.

Scheike, T.H., Zhang, M.J., 2003. Extension and applications of the Cox-Aalen survival model. *Biometrika*, 59, 1033-1045.

Therneau, T.M., Grambsch, P.M., 2000. *Modelling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer-Verlag, 350 pp, New York.