



Araştırma Makalesi – Research Article

Geliş Tarihi / Received: 28/04/2025

Kabul Tarihi / Accepted: 01/07/2025

Yayın Tarihi / Published: 30/11/2025

Üstel ve Weibull Parçalı Yaşam Modelleri: COVID-19 Dönemi Akciğer Kanseri Veri Kümesi Üzerine Bir Uygulama

Piecewise Survival Models: An Application on the COVID-19 Lung Cancer Dataset

Emine Büşra Milayım^{1*}, Nihal Ata Tutkun²

^{1*}Hacettepe Üniversitesi/ Fen Fakültesi/ İstatistik Bölümü/ Ankara, Türkiye/ busratopal@hacettepe.edu.tr/
<https://orcid.org/0009-0001-2941-6750>

²Hacettepe Üniversitesi/ Fen Fakültesi/ İstatistik Bölümü/ Ankara, Türkiye/ nihalata@hacettepe.edu.tr/
<https://orcid.org/0000-0001-5204-680X>

Etik Beyan: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

Yapay Zeka Etik Beyanı: Yazar bu makalenin hazırlanma sürecinin hiç bir aşamasında yapay zekadan faydalanılmadığını; bu konuda tüm sorumluluğun kendisine(kendilerine) ait olduğunu beyan etmektedir.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansman: Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.

Lisans: CC BY-NC 4.0

Ethical Statement: It is declared that scientific and ethical principles were followed during the preparation of this study and that all studies used are stated in the bibliography.

Artificial Intelligence Ethical Statement: The author declares that artificial intelligence was not utilized at any stage of the preparation process of this article and accepts full responsibility in this regard.

Conflicts of Interest: The author(s) has no conflict of interest to declare.

Grant Support: The author(s) acknowledge that they received no external funding to support this research.

License: CC BY-NC 4.0

Üstel ve Weibull Parçalı Yaşam Modelleri: COVID-19 Dönemi Akciğer Kanseri Veri Kümesi Üzerine Bir Uygulama

ÖZ

Cox regresyon modeli, olay gerçekleşene kadar geçen süreyi analiz eder ve orantılı tehlikeler varsayımına dayanır. Bu varsayım sağlanmazsa alternatif modeller tercih edilmelidir. Bu çalışmada, zamanla değişen tehlike oranlarını daha iyi yansıtabilecek parçalı yaşam modelleri ele alınmıştır. Parçalı yaşam modelleri, yaşam süresini belirli aralıklara böler ve her aralıkta tehlike oranının sabit olduğu varsayımına dayanır. Bu model, Cox regresyon modeli, parametrik yaşam modelleri ve kesikli yaşam modellerine alternatif olarak kullanılabilir. Parametrik modellere göre daha esnek bir yapıya sahip olan bu model, tehlike oranının zamanla nasıl değiştiğini gözlemlemeye imkân tanır. Çalışmada, üstel, Weibull ve zayıflık terimli parçalı yaşam modelleri incelenmiştir. Akciğer kanseri verisi üzerinde yapılan uygulamada, parçalı Weibull yaşam modelinin, zamanla değişen tehlike oranlarını yansıtmada konusunda en uygun model olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler- *Parametrik, Parçalı Üstel Yaşam Modeli, Parçalı Weibull Yaşam Modeli, Zayıflık Terimli Yaşam Modeli*

Öne Çıkanlar

Cox regresyon modelinin orantılı tehlikeler varsayımı sağlanmadığında kullanılacak alternatif modeller geliştirmek amacıyla bu çalışmada parçalı yaşam modellerinin incelenmiştir.

- Araştırma sonucu, parçalı Weibull yaşam modelinin COVID-19 dönemi akciğer kanseri verisi için zamanla değişen tehlike oranlarını yansıtmada konusunda en uygun model olduğu bulunmuştur.
- Cinsiyet ve ECOG performans ölçütünün parçalı modeller kullanıldığında yaşam süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu bulunmuştur.
- Yaş ve Karnofsky performans ölçütlerinin ise yaşam süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur.
- Zayıflık terimli modellerde zayıflık parametresinin anlamsız çıkması, gözlenemeyen heterojenliğin düşük seviyede olduğunu göstermektedir.

Piecewise Survival Models: An Application on the COVID-19 Lung Cancer Dataset

ABSTRACT

The Cox regression model analyzes the time until an event occurs and is based on the proportional hazards assumption. If this assumption is not met, alternative models should be preferred. In this study, we consider piecewise survival models, which can better reflect time-varying hazard rates. Piecewise survival models divide the survival time into specific intervals and assume that the hazard ratio is constant within each interval. This model can be used as an alternative to the Cox regression model, parametric survival models, and discrete survival models. It is more flexible than parametric models and allows for observing how the hazard ratio changes over time. In this study, piecewise survival models with exponential, Weibull, and frailty terms were analyzed. In the application on lung cancer data, the piecewise Weibull survival model was found to be the most appropriate model for reflecting time-varying hazard ratios.

Keywords- *Parametric, Piecewise Exponential Survival Models, Parametric, Piecewise Weibull Survival Models, Frailty Survival Models*

Highlights

This study examines piecewise survival models as alternative approaches when the proportional hazards assumption of the Cox regression model is not satisfied.

- The findings indicate that the piecewise Weibull survival model most effectively captures time-varying hazard rates in the COVID-19 lung cancer dataset.
- Using piecewise models, sex and ECOG performance status were identified as statistically significant predictors of survival time.
- Age and Karnofsky performance scores, however, did not show statistically significant effects on survival.
- The non-significance of the frailty parameter in frailty-based models suggests that unobserved heterogeneity is low within this dataset.

I. GİRİŞ

Yaşam çözümlemesi, başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki süreyi etkileyen faktörleri inceleyen ve çeşitli açıklayıcı değişkenlerle sonuç tahminine yönelik yapılan analizdir. Yaşam modellerinin temeli, [1] yöntemi ve Cox Regresyon Modeli (CRM) ile atılmıştır. CRM, sıklıkla kullanılan bir model olmasına rağmen, orantılı tehlikeler varsayımına dayanır ve bu varsayım sağlanmadığında geçerliliği azalır. Bu nedenle, alternatif yaşam modelleri geliştirilmiştir.

Bu çalışmasının temelini oluşturan ve klasik bir yöntem olarak bilinen Cox regresyon modeline alternatif olarak geliştirilen yaşam modeli parçalı üstel yaşam modelidir. Model ilk olarak [2] ve [3] tarafından ele alınmıştır. Bu model, yaşam çözümlemesinde yer alan üstel orantılı tehlikeler modelinin genişletilmiş biçimidir. Hipotez testi açısından klasik CRM'den daha esnek bir yapıya sahiptir. CRM'ye göre bir diğer avantajı da her aralıkta tehlike oranını hesaplamının mümkün olmasıdır. Verilen zaman aralıkları serisinde, temel tehlike fonksiyonlarının her aralıkta sabit olduğu bilinir, ancak değişim noktaları tarafından tanımlanan farklı aralıklarda sabit olması zorunlu değildir [4].

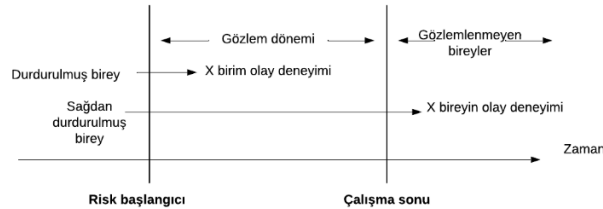
Parçalı yaşam modelleri, 1974'ten sonra literatürde önemli bir yer edinmiştir. Holford [5] ve Laird&Oliver [6] bu modellerin Poisson regresyonuna denk olduğunu belirtmişlerdir. Friedman [7] ise log-doğrusal bir modelle üstel yaklaşımı ele almıştır. Sonraki yıllarda uygulama alanlarının genişlemesiyle birlikte yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Örneğin, Kubo ve ark. [8] meslek deneyiminin iş kazaları üzerindeki etkilerini incelemiş, Jenko ve ark. [9] ise hayvanların uzun ömrünü tahmin etmek için parçalı Weibull modelini kullanmıştır. Li ve ark. [10] prostat kanseri hastalarında biyomarkerlerin ölüm oranları üzerindeki etkisini araştırmıştır. Saroj [11] parçalı tehlike modelinin çocuk ölüm verileri üzerinde klasik yöntemlere göre daha faydalı olduğunu vurgulamıştır. Olayinka ve ark. [12], böbrek yetmezliği verileriyle parçalı üstel ve klasik Cox regresyon modellerini karşılaştırmış ve parçalı üstel modelin daha iyi uyum sağladığını belirtmiştir. Woodhouse ve ark. [13], Yeni Zelanda'da meme kanseri tanısı almış kadınların verileriyle yürüttükleri çalışmada parçalı tehlike modelini uygulamış ve alt tiplere göre uzun dönemli yaşama risklerinin farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Heiling ve ark. [14], yüksek boyutlu veriler için, sabit ve rastgele etkilerde eşzamanlı değişken seçimine olanak tanıyan parçalı sabit tehlike karışık etkili bir model geliştirilmiştir. Zhao ve ark. [15], depresyon hastalarında yaşam süresi analizinde parçalı tehlike modelleri kullanmış; en yüksek olasılığa sahip eşik değeri belirlenerek, eşik değerin her iki tarafındaki riskler ayrı ayrı analiz edilmiş ve böylece yüksek riskli bireylerin erken tespitinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Yitagesu ve Alemnew [16], Etiyopya'da oğlak ve yetişkin keçilerin ölüm oranlarını incelemek için parametrik olmayan yaşam çözümlemesi yöntemlerini ve parçalı üstel yaşam modelini kullanmıştır. Sabit parçalı üstel yaşam modeli sonuçlarına göre ırk, oğlak doğum ağırlığı, doğum sonrası dişi ağırlığı, doğum tipi, doğum yılı ve yağış değişkenlerinin oğlak ölüm oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür. dos Santos Junior ve Schneider [17], aralıklı durdurulmuş veriler için parçalı üstel dağılımından daha esnek olan güç parçalı üstel dağılımını klasik ve Bayesci yaklaşım altında yaşam modeli için önermiş ve Bayesci yaklaşımın daha iyi olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bagust ve Beale [18], bir yaşam modeli seçim süreci algoritması önermiştir. B&B yaklaşımının, manuel olarak seçilen bir zaman noktasına kadar Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonunun kullandığı ve bu zaman noktasından sonra sabit bir tehlikenin olduğu varsayımının yapıldığı belirtilmiştir. Cooney ve White [19]'de bu zaman noktasını tahmin etmek için parçalı üstel model kullanılmıştır. Freeman ve ark. [20], orantısız tehlikeler için Royston-Parmar (RP) modelini, parçalı üstel yaşam modelini ve kesikli polinomiyal yaşam modelinin performansını değerlendirmek ve karşılaştırmak için Bayesci çift yönlü meta analizi kullanmıştır. RP modellerinin en iyi performansını tam takip verilerine sahip senaryolarda gösterdiği görüldükçe, parçalı üstel yaşam modellerini tüm senaryolarda ortalama olarak iyi performans göstermiştir. Son olarak, Frumento [21] tarafından geliştirilen R paketi, zamanla değişen tehlike oranlarını analiz etme olanakları sunmaktadır.

Bu çalışmada, parçalı yaşam modelleri incelenmiştir. Akciğer kanseri veri kümesi üzerinde Cox regresyon ve parametrik yaşam modellerinin yanı sıra üstel, Weibull ve zayıflık terimli parçalı yaşam modellerine ait sonuçlar elde edilmiş ve yorumlanmıştır. Literatürde sıklıkla kullanılan klasik parçalı modellere ek olarak, bireyler arası farklılıkları dikkate alan zayıflık (fraitly) terimli parçalı yaşam modelleri de kullanılmıştır. Böylece modele rastgele etkiler dâhil edilerek daha gerçekçi ve heterojen yapılara uygun analizler gerçekleştirilmiştir. Ayrıca yalnızca tek bir modelin uygulanmasıyla sınırlı kalınmamış; Cox regresyon, parametrik yaşam modelleri ve zayıflık terimli parçalı yaşam modelleri birlikte ele alınarak aynı veri kümesi üzerinde karşılaştırmalı analiz yapılmıştır. Bu yönüyle çalışma, farklı model yapılarını karşılaştırmalı biçimde değerlendirerek literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

II. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ

Yaşam çözümlemesi, bir olayın meydana gelme zamanı ve süresi ile ilgili sorulara odaklanan istatistiksel yöntemler bütünüdür. Belirli bir sürede (t) bir olayın meydana gelme olasılığını inceleyen tehlike fonksiyonunu araştırmaktadır. Başka bir deyişle, ilgili olayın ne kadar sürede meydana geldiğini araştırmaktadır [22]. Yaşam çözümlemesinde, bağımlı değişken (bazen yanıt veya sonuç olarak da adlandırılır) tehlike fonksiyonudur ve bir olayın belirli bir zaman aralığında (t) meydana gelme olasılığının koşullu olasılığıdır. Yaşam çözümlemesinde kullanılan modellerin amacı, sadece bir olayın meydana gelme süresine etkileri incelemek değil, aynı zamanda yaşam süresinin açıklayıcı değişkenlerle ilişkisini değerlendirmektir. Bağımlı değişken üzerinde açıklayıcı değişkenlerin (örneğin, tedavi almak, tümörün boyutu, eğitim seviyesi) etkileri değerlendirilir. Bu değişkenler sabit veya zamanla değişen olabilir. Sabit değişkenler (cinsiyet, doğum yeri gibi) zaman içinde değişmez. Zamanla değişen değişkenler ise yaş, işgücü deneyimi, tümör boyutu gibi zaman içinde değişen değerlere sahiptir [22].

Yaşam çözümlemesinde süre; saniye, gün, hafta, ay veya yıl gibi çeşitli birimlerle ölçülebilir. Bir olayın meydana gelmesinden önce geçen süre, yaşam süresi olarak adlandırılır. Bu, bir birey veya başka bir analiz biriminin (örneğin, bir makinedeki civata, bir banka veya siyasi rejim) belirtilen süre boyunca yaşam süresidir. Yaşam çözümlemesinde kullanılan modellerin ayırt edici bir özelliği, durdurmayı (censoring) hesaba katmalarıdır. Durdurmanın basit bir tanımı, bir bireyin veya birimin yaşam süresi hakkında bilgiye sahip olduğumuz, ancak tam olarak yaşam süresini bilmediğimiz durumdur [23]. Literatürde yer alan çalışmalarda çoğunlukla sağdan durdurulmuş (right censored) gözlemlerle karşılaşılmaktadır.



Şekil 1. Başarısız ve sağdan-durdurulmuş bireylerin karşılaştırması [22]

A. Cox Regresyon Modeli

Yaşam çözümlemesi verileri incelenirken, iki önemli fonksiyon bulunmaktadır. Bunlar, yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonudur. T, yaşam süresini temsil etmektedir. Örneğin, T, kanser teşhisi gibi bir başlangıç noktasından ölüme kadar geçen süredir. T değerleri bir olasılık dağılımına sahip olarak düşünülebilir [24].

Raslantı değişkeni (T)'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(t)$ olarak verildiğinde, t 'nin dağılım fonksiyonu,

$$F(t) = \Pr(T < t) = \int_0^t f(u) d(u) \quad (1)$$

biçimindedir.

Tehlike fonksiyonu, bir bireyin belirli bir olayı (ölüm, nüks vb.) deneyimleme riskidir, bu olay küçük bir zaman aralığında gerçekleşme olasılığıdır ve bu birey belirli bir zaman aralığına kadar hayatta kalmıştır. Tehlike fonksiyonu için matematiksel ifade aşağıdaki gibi verilir:

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

$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t+\Delta t) - F(t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2)$$

Birikimli tehlike fonksiyonu $H(t)$, sıfırdan t 'ye kadar olan her bir zaman dilimindeki bireysel tehlike fonksiyonlarının toplamıdır. Birikimli tehlike fonksiyonu,

$$H(t) = \int_0^t h(u) du \quad (3)$$

biçimindedir.

Tehlike fonksiyonu, birikimli tehlike fonksiyonunun türevidir. Birikimli tehlike fonksiyonu ise yaşam fonksiyonu ile ilişkilidir ve bu ilişki aşağıdaki gibi gösterilir:

$$S(t) = e^{-H(t)} \quad (4)$$

ya da

$$H(t) = -\ln(S(t)) \quad (5)$$

Cox [25], tehlike fonksiyonu ile bir dizi bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi modellemede kullanılan bir model geliştirmiştir. Bu model,

$$\ln[h(t)] = \ln[h_0(t)] + \sum_{i=1}^p x_i \beta_i \quad (6)$$

ya da,

$$h(t) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p x_i \beta_i} \quad (7)$$

biçimindedir.

Burada $x_1, x_2, x_3, \dots, x_p$ açıklayıcı değişkenlerdir, $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_p$ tahmin edilecek regresyon katsayılarıdır, t geçen süreyi ifade eder ve $h_0(t)$ tüm değişkenler sıfır olduğunda temel tehlike fonksiyonudur. Buna göre, regresyon modelinin doğrusal biçimi aşağıdaki gibidir:

$$\ln \left[\frac{h(t)}{h_0(t)} \right] = \sum_{i=1}^p x_i \beta_i \quad (8)$$

Yukarıdaki denklemin her iki tarafının da üssünü alırsak, bu aslında gerçek tehlike fonksiyonu ile temel tehlike fonksiyonu arasındaki orandır ve bazen görel (relative) risk olarak da adlandırılır. Bu, modeli elde etmek için yeniden aşağıdaki gibi düzenlenebilir:

$$\frac{h(t)}{h_0(t)} = \exp \left(\sum_{i=1}^p x_i \beta_i \right) = e^{x_1 \beta_1} e^{x_2 \beta_2} \dots e^{x_p \beta_p} \quad (9)$$

Bu durumda regresyon katsayıları, bir değişkenin değeri bir birim arttığında görel risk olarak yorumlanabilir. Çoğu regresyon modelinin aksine, bu model bir sabit terim içermez. Bunun nedeni, bir sabit terim içerilirse, bu terimin $h_0(t)$ 'nin bir parçası haline gelmesidir. Ayrıca Eşitlik (7)'deki model, üstel ifade de t 'yi içermez. Yani, görel risk tüm zaman değerleri için sabittir. Bu nedenle bu modele orantılı tehlikeler modeli (proportional hazards model) de denir. Bu modelin ilginç bir özelliği, regresyon katsayılarını tahmin etmek için yalnızca başarısızlık zamanlarının sıralarını kullanmasıdır. Gerçek başarısızlık zamanları, sadece sıraları oluşturmak için kullanılır. Dolayısıyla, zaman değerleri gün, ay veya yıl olarak alınsa bile aynı regresyon katsayısı tahminlerine ulaşılır [26].

B. Zayıflık Modeli

Zayıflık (frailty) modelleri, CRM'nin genişletilmiş biçimidir [27]. Bu modelin amacı, ölçülemeyen değişkenler tarafından neden olunan gözlenemeyen heterojenliği hesaba katmaktır [28]. İstatistiksel terimlerle, bir

zayıflık modeli, yaşam verileri için bir rastgele etki modelidir. Bu modelde, rastgele etkinin (zayıflık) temel tehlike fonksiyonu üzerinde çarpan etkisi bulunur [21, 22].

Zayıflık modeli oluşturmak için kullanışlı ve basit bir model, parçalı üstel bir model kullanmaktır [29]. Parçalı üstel modeller ve bileşenler üzerindeki önceki süreçler, tek değişkenli yaşam verilerini modellemek için çok esnek bir yapı sunar [30].

CRM'nin geliştirilmesi tehlike fonksiyonundaki gözlemlenebilir değişken etkilerini değerlendirmek için en iyi ve rastgele etkinin temel tehlike fonksiyonunu çarpanlarla ayarlamasına olanak tanıyan yaygın olarak uygulanan bir modeldir. Modelde zayıflıkların dahil edilmesi, değişkenlerin etkilerinin doğru bir şekilde ölçülmesine ve parametrelerin eksik veya fazla tahmin edilmesinin önlenmesine imkân tanır [31].

t_j , j . bireyin yaşam süresi ve Z_j j . bireye ait bir değişken veya değişken vektörü olsun. Bu durumda, değişkenler ve bireysel rastgele etki dikkate alındığında tehlike fonksiyonu,

$$h_j(t) = h_0(t) u_j e^{\beta Z_j}, j=1,2,\dots,n \quad (10)$$

biçiminde yazılır. Burada $h_0(t)$ keyfi bir temel tehlike fonksiyonu, β bir parametre ve Z_j j . Gözlem için bir değişkendir. Diyelim ki j bireyimiz ve i kümemiz olsun. Her küme n_i bireyden oluşur ve $\sum_{i=1}^G n_i = n$ olur. Burada n toplam örneklem büyüklüğüdür. Bu durumda, i . kümedeki j . birey için değişkenler ve rastgele küme etkisine bağlı olarak tehlike fonksiyonu aşağıdaki gibi verilir:

$$h_{ij}(t) = h_0(t) u_i e^{\beta Z_{ij}}, i=1,2,\dots,G; j=1,2,\dots, n_i \quad (11)$$

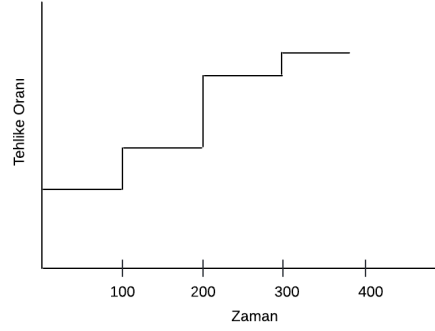
Bu model, rastgele etkinin veya zayıflığın verildiği durumda, bir kümedeki tüm olay zamanlarının bağımsız olduğunu varsayar. Bu, zayıflık modeli olarak bilinir çünkü belirli bir kümedeki tüm bireyler aynı zayıflığı paylaşırlar, yani her küme bir zayıflıkla temsil edilir ve zayıflık tüm küme üyeleri için ortaktır. Zayıflık modeli, zayıflık kavramını kullanmadan Clayton [32] tarafından tanıtılmış ve daha sonra Hougaard [33], Therneau ve Grambsch [34], Duchateau ve ark. [35], Duchateau ve ark. [36] ve Duchateau ve Janssen [37], tarafından yapılan çalışmalar ile ilerlemiştir.

III. PARÇALI YAŞAM MODELLERİ

Üstel yaşam modelinin genişletilmiş bir versiyonu, parçalı sabit tehlike modeli olarak bilinir. Bu modelde, tehlike fonksiyonu bir adım fonksiyonudur. Modelde yaşam süresinin birçok parçaya bölünmesi gerekmektedir. Bu modelde, her bir parça içinde tehlike oranı sabittir ancak parçalar arasında tehlike oranı farklı olabilir [11].

A. Parçalı Üstel Model

Parçalı-sabit üstel (the piecewise-constant exponential- PSÜ) model, yarı-parametrik sürekli bir modeldir [38]. Model, zamanla ilgili tehlike fonksiyonunun biçiminin önceden belirlenmediği, ancak veri tarafından belirlendiği yarı-parametrik bir yapıya sahiptir. PSÜ modelinin temel fikri, sürenin belirli birimlere bölünebileceği ve her birimde tehlike oranının zaman içinde sabit olduğu varsayımına dayanır. Başka bir deyişle, tehlike oranı farklı zaman dilimlerinde farklı olabilir, ancak herhangi bir verilen zaman dilimi içinde sabit olarak kabul edilir. PSÜ modeli yaklaşımının avantajı, tehlike fonksiyonunun genel biçiminin parametrik modellerde olduğu gibi önceden belirlenmek zorunda olmamasıdır. PSÜ modelinin kullanım alanlarından biri, tehlike oranının zamanla nasıl değiştiğini görmek ve bu bilgiyi uygun bir parametrik model seçmek için kullanmaktır. Örneğin, eğer PSÜ modeli, tehlike oranının zamanla monoton olarak arttığını gösterirse (Şekil 2'de olduğu gibi), Weibull parametrik yaşam modeli seçilebilir. Bu anlamda, PSÜ modeli, farklı parametrik modeller arasında bir seçim yapmak için alternatif bir yöntem olarak da hizmet eder.



Şekil 2. Parçalı üstel model [39]

PSÜ modeli ile ilgili önemli bir konu, kullanılacak uygun zaman aralığının belirlenmesidir. Zaman aralığının sayısı araştırmacı tarafından belirlenmesi gereken bir faktördür. Herhangi bir sayıda zaman periyodu seçilebilir olsa da her zaman bir değişiklik yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Eğer çok sayıda bir zaman aralığı seçilirse, bilinmeyen temel tehlike oranının daha iyi bir yaklaşımı elde edilir ancak daha fazla katsayı tahmin edilmesi gerekir ve bu durum da sorunlara yol açabilir. Buna karşılık, daha az sayıda zaman aralığı seçilirse, daha az tahminleme sorunu olacak ancak temel tehlike oranının yaklaşımı kötü olabilecektir. Zaman aralığı sayısını seçerken temel bir gereklilik, farklı zaman aralıklarında başarısız olan birimlerin olması gerektiğidir. Eğer durum böyle değilse, doğru tahminler elde edilemeyebilir [39].

PSÜ modeli, zamana bağlı açıklayıcı değişkenler kullanan modellerin özel bir durumudur. Bu durumun nedeni, zamanla değişen bağımsız değişkenleri modele dahil etmek istenildiğinde, bir olayın gerçekleşme süresini tek bir kesintisiz dönem olarak değil, parçalara ayırarak inceleme yapmanın gerekmesidir; PSÜ modelinde de benzer şekilde, bir olay süresini bölümlere ayırmak gerekir. PSÜ modeli, temel tehlike fonksiyonu aşağıdaki şekilde belirtilebileceği için bir orantılı tehlike modelidir:

$$h(t, X) = h_0(t) e^{X\beta} . \quad (12)$$

Asıl fark, temel tehlike fonksiyonunun farklı zaman aralıklarında değişmesine izin verilmesidir. Bu nedenle, PSÜ modeli farklı tehlike fonksiyonları ile aşağıdaki gibi yazılır:

$$h(t, X_t) = \begin{cases} \exp(\tilde{\lambda}_1), & t \in (0, \tau_1) \\ \exp(\tilde{\lambda}_2), & t \in (\tau_1, \tau_2) \\ \vdots & \vdots \\ \exp(\tilde{\lambda}_K), & t \in (\tau_{K-1}, \tau_K) \end{cases} . \quad (13)$$

Burada, $\tilde{\lambda}_1 = \log(\bar{h}_0(t_1)) + \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_K X_K$ biçiminde ifade edilebilir. Görüldüğü gibi, sabit zaman aralığına özgü tehlike oranları, genel tehlike oranında zaman aralığına özgü sabit terimlere sahip olmakla eşdeğerdir. Bu, PSÜ modelinin tahmin edilmesinin anahtarıdır. Her zaman aralığına atıfta bulunan bir dizi ikili değişken oluşturularak ve bunları modele dahil ederek PSÜ modeli tahmin edilebilir. Bu ikili değişkenler üzerindeki tahmini katsayılar, her zaman aralığındaki temel tehlike oranını gösterir. Tüm zaman aralığı ikili değişkenlerini ve bir sabiti modele dahil etmek mümkün değildir. Sonuç olarak, ya tüm zaman aralığı ikili değişkenleri dahil edilir ve sabit terim hariç tutulur ya da sabit terim ve zaman dilimi ikili değişkenlerin biri hariç tümü dahil edilir [39].

B. Weibull Parçalı Yaşam Modeli

Parametrik istatistiksel modeller sınıfı içinde, Weibull yaşam modeli en yaygın kullanılanlardan biridir. Bu modelin, yaşam verilerini tanımlamak için yeterince uygun olduğu kanıtlanmıştır [40]. Weibull dağılımı için tehlike fonksiyonu,

$$h(t; \kappa, \lambda) = \frac{\kappa}{\rho} \left(\frac{t}{\rho} \right)^{\kappa-1} = \lambda \kappa t^{\kappa-1} \quad (14)$$

biçimindedir. Weibull dağılımı için tehlike fonksiyonu, $\rho > 0$ olan dağılımın ölçek parametresi ve $\kappa > 0$ olan şekil parametresi ile belirlenir. $\lambda = \rho^{-\kappa}$ ise gösterimi basitleştirmek için yapılandırılmış bir parametredir. Kritik bir nokta olarak, eğer $\kappa = 1$ ise tehlike oranı zaman boyunca sabittir ve Weibull modeli bir üstel model haline gelir. Eğer $\kappa > 1$ ise, tehlike zamanla artar; aksi halde, zamanla azalır. Bu şekil parametresinin eklenmesi, Weibull modeline büyük bir esneklik kazandırır. Weibull rastgele değişkeni T'nin ortalama, medyan ve varyansı sırasıyla,

$$E(T) = \rho \Gamma\left(1 + \frac{1}{\kappa}\right), \tag{15}$$

$$M(T) = \rho (\log 2)^{\frac{1}{\kappa}}, \tag{16}$$

$$V(T) = \rho^2 \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\rho}\right) - \left(\Gamma\left(1 + \frac{1}{\kappa}\right)\right)^2 \right]. \tag{17}$$

biçiminde ifade edilir. Burada, ρ dağılımın ölçek parametresi ve κ şekil parametresidir. $\Gamma(x)$ bir Gamma fonksiyonunu temsil eder. Ayrıca, yaşam ve olasılık yoğunluk fonksiyonları sırasıyla,

$$S(t; \kappa, \lambda) = \exp[-\lambda t^\kappa], \tag{18}$$

$$f(t; \kappa, \lambda) = -S'(t) = \lambda \kappa t^{\kappa-1} \exp[-\lambda t^\kappa], \quad t \geq 0 \tag{19}$$

biçiminde tanımlanır. Burada λ ölçek parametresi ve κ şekil parametresidir.

Parçalı Weibull modeli (PWM), parçalı sabit tehlike modelinin katı varsayımını hafifletmek suretiyle yorumlanabilirlik ve daha fazla esneklik sağlayan bir yöntemdir. PWM yaklaşımında temel fikir, zaman ölçeğini J aralığa bölmektir. Literatürde, böyle bir parçalı Weibull yaşam modeli için çeşitli biçimler bulunmaktadır. Casellas'e [41] göre, bir parçalı Weibull modelinin ilk ve en basit formunda, her aşama aynı şekil ve ölçek parametrelerini paylaşır: [42] çalışmalarında, farklı Weibull dağılım parametrelerine izin veren genişletilmiş bir yaklaşım sunmuşlardır. Sonuç olarak, parçalı Weibull temel tehlike fonksiyonu,

$$h_0(t; \kappa, \lambda, \tau) = \begin{cases} \kappa_1 \lambda_1 t^{\kappa_1-1}, & 0 \leq t < \tau_1 \\ \kappa_2 \lambda_2 t^{\kappa_2-1}, & \tau_1 \leq t < \tau_2 \\ \vdots & \vdots \\ \kappa_J \lambda_J t^{\kappa_J-1}, & \tau_{J-1} \leq t \end{cases} \tag{20}$$

biçiminde tanımlanır. Burada, $\lambda^\tau = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_J) = (\rho_1^{-\kappa_1}, \rho_2^{-\kappa_2}, \dots, \rho_J^{-\kappa_J})$. Değişim noktalarının sayısı $K = J - 1$, ve $\tau = (\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{J-1})$ değişim noktası vektörünü temsil eder, κ_j ve ρ_j ise j'inci aralığın pozitif şekil ve ölçek parametreleridir. Parçalı Weibull yaşam fonksiyonu,

$$S(t; \kappa, \lambda, \tau) = \begin{cases} \exp[-\lambda_1 t^{\kappa_1}], & 0 \leq t < \tau_1 \\ \exp[-\lambda_1 \tau_1^{\kappa_1} - \lambda_2 (t^{\kappa_2} - \tau_1^{\kappa_2})], & \tau_1 \leq t < \tau_2 \\ \vdots & \vdots \\ \exp[-\lambda_1 \tau_1^{\kappa_1} - \lambda_2 (\tau_2^{\kappa_2} - \tau_1^{\kappa_2}) - \dots - \lambda_J (t^{\kappa_J} - \tau_{J-1}^{\kappa_J})], & \tau_{J-1} \leq t. \end{cases} \tag{21}$$

biçimindedir.

Kitlenin heterojenliği, i'inci bireyin p açıklayıcı değişkenler vektörü x_i ile ifade edilir. Genel olarak, gözlemlenen yaşam süresi değişkeninin j'inci aşamasına ait olan i'inci bireyin parçalı Weibull anlık tehlike fonksiyonu,

$$h_{ij}(t; x_i, \theta) = \kappa_j \lambda_j t^{\kappa_j-1} = \kappa_j \exp\left(\beta_j^T x_i\right) t^{\kappa_j-1}, \quad \tau_j \leq t < \tau_{j+1} \tag{22}$$

biçiminde tanımlanır.

$\theta = (\kappa, \tau, \beta)$ modelde yer alan ve ihtiyaç duyulan bilinmeyen parametreleri içermektedir. Bunlar sırasıyla, şekil parametreleri κ , ölçek parametrelerini oluşturan regresyon katsayıları β ve değişim noktaları τ 'dir. PWM'nin herhangi bir aşamasındaki logaritmik olabilirlik fonksiyonu,

$$l(\theta) = \log L(\kappa, \tau, \beta) = \sum_{i=1}^n [\delta_i \log h(y_i; x_i, \kappa, \tau, \beta) + \log S(y_i; x_i, \kappa, \tau, \beta)] \quad (23)$$

biçimindedir. Burada y_i , olay zamanına ilişkin gözlemler, δ_i durdurma ve x_i ise i 'inci birim için öz değişken bilgilerini içeren vektördür. $\{(y_1, x_1, \delta_1), (y_2, x_2, \delta_2), \dots, (y_n, x_n, \delta_n)\}$ ise i 'inci bireyin rastgele örnekleme (Y_i, X_i, Δ_i) anlamına gelir. Tüm κ 'lar l 'e eşit olduğunda, PSÜ'nün özel bir durumu olarak ortaya çıkar [42].

IV. UYGULAMA

Akciğer kanseriyle mücadele eden bireylerin yaşam süresi, yaş, cinsiyet, genel sağlık durumu gibi bir dizi faktörden etkilenebilmektedir. Bu çalışma, akciğer hastalığı bulunan 228 bireyin yaşam süresini etkileyen temel faktörleri, parçalı yaşam modelleri kullanarak araştırmayı amaçlamaktadır. Kaggle açık erişim platformundaki "COVID-19 Survival Dataset (Yilmazkulas, 2020)" adlı veri kümesi bu çalışmada kullanılmıştır. Başarısızlık, ölüm olarak tanımlanmıştır ve 228 hastadan 165'i (%72.37) başarısız ve 63'ü (%27.63) durdurulmuş olarak gözlemlenmiştir. Hastaların yaşam süresi gün olarak ele alınmış ve parçalı modeller için süre yıllara bölünmüştür. Çalışmada yer alan analizler için STATA 15 istatistiksel yazılımı kullanılmıştır.

Araştırmada veri kümesinde yer alan, yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerin yanı sıra, performans ölçütleri de kullanılmıştır. Bunlardan biri, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ölçeği olup, 0 ile 4 arasında bir derecelendirme içerir. Bu ölçek, bir hastanın genel sağlık durumunu ve günlük yaşam aktivitelerini ne kadar bağımsız şekilde yerine getirebildiğini gösterir. Çözümlemede, 4. düzeyde tek bir hasta olduğu için (yani sadece sınırlı bir şekilde kendi bakımını yapabilen ve uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını yatakta veya sandalyede geçiren hastalar) bu hasta da 3. düzeye dahil edilerek analize devam edilmiştir. Bir diğer performans ölçütü ise Karnofsky ölçeğidir; bu ölçek 0 (yaşam kaybına yakın) ile 100 (herhangi bir kısıtlama olmadan normal bir yaşam) arasında değişir. Karnofsky performans ölçütü hem hasta hem de doktor değerlendirmelerine dayalı olarak incelenmektedir [43]. Çalışmada kullanılan açıklayıcı değişkenlere ait bilgiler, Tablo 1 ve Tablo 2'de yer almaktadır.

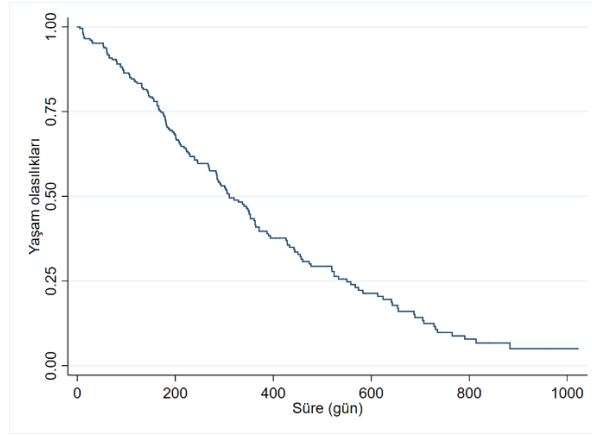
Tablo 1. Kategorik açıklayıcı değişkenler ve düzeyleri

Değişken	Değişken düzeyleri	n (%)	Durdurulmuş Gözlemlerin Sayısı (%)	Başarısız Gözlemlerin Sayısı (%)
Cinsiyet (sex)	0: Erkek (Referans)	138 (60.53)	26 (0.19)	112 (0.81)
	1: Kadın	90 (9.47)	37 (0.41)	53 (0.59)
ECOG Performans Ölçütü (ph_ecog)	0: Hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürebilir durumda, tamamen aktif. (Çok hareketli) (Referans)	63 (7.75)	26 (0.41)	37 (0.59)
	1: Fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı, ancak yürüyebilir ve hafif ev işleri veya ofis işleri gibi hafif ya da hareketsiz işleri yapabilir durumda. (Orta hareketli)	113 (49.78)	31 (0.27)	82 (0.73)
	2: Yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halindedir. (Az hareketli)	51 (22.47)	6 (0.12)	45 (0.88)

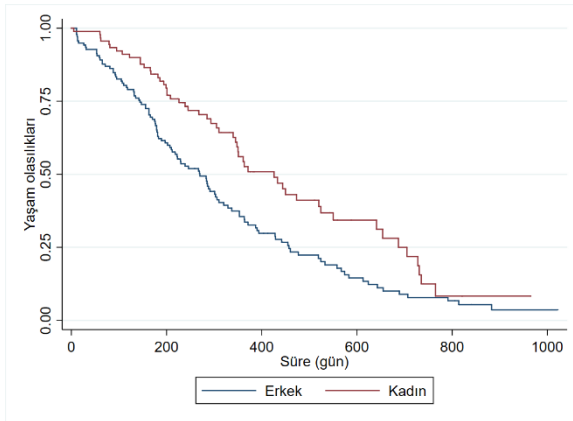
Tablo 2. Nicel açıklayıcı değişkenler ve tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	Min	Maks	Ortalama	Standart Hata	Ortanca
Yaş (age)	39	82	62.45	0.60	63
Karnofsky performans ölçütü (Doktor) (ph_karno)	50	100	81.94	0.82	80
Karnofsky performans ölçütü (Hasta) (pat_karno)	30	100	79.96	0.97	80

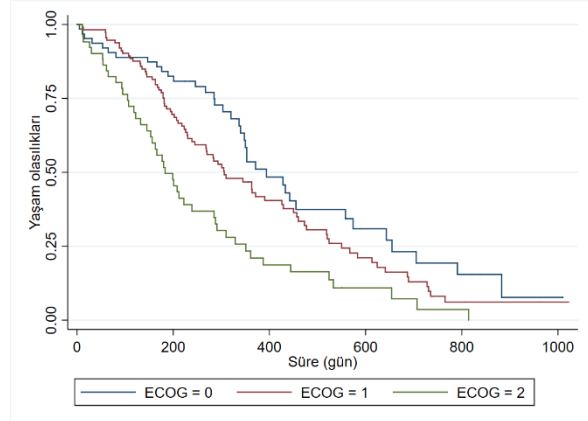
Yaş dağılımı dengeli bir şekilde ortalamaya yakın bir değer gösterirken, veriler minimum ve maksimum sınırlar arasında geniş bir yelpazeye sahiptir. Cinsiyete göre yaş dağılımı dikkate alındığında, ortanca yaştan küçük olan hastaların 65'inin erkek, 52'sinin kadın, ortanca yaş ve üstü olan hastaların ise 73'ünün erkek ve 38'inin kadın olduğu gözlemlenmiştir. Karnofsky performans ölçütü "0: Kötü" ve "100: İyi" olacak biçimde değerler almaktadır. Doktor tarafından değerlendirilen Karnofsky performans ölçütü, hastaların büyük çoğunluğunun iyi bir genel sağlık durumu sergilediğini gösterirken, 50 ile 100 arasındaki geniş aralık, farklı seviyelerde fonksiyonel duruma sahip hastaların bulunduğunu işaret etmektedir. Hastalar tarafından Karnofsky performans ölçütü için verilen puanlara doktorlar tarafından verilen puanlara göre daha düşük, 30 ile 100 arasındaki geniş dağılım göstermektedir. Bu durum, hastaların kendi algıladıkları fonksiyonel kapasiteler arasında büyük farklılıklar olabildiğini göstermektedir. Çalışmada parametrik olmayan yaşam çözümlemesi yöntemlerinden biri olan Kaplan-Meier yaşam olasılıkları elde edilerek bu yaşam olasılıklarına ait grafikler Şekil 2 ve Şekil 3'de verilmiştir.



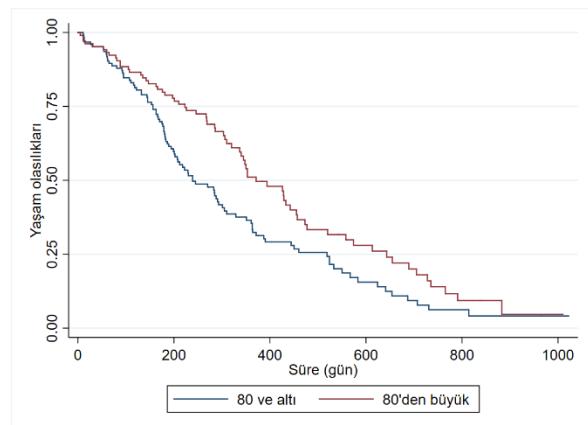
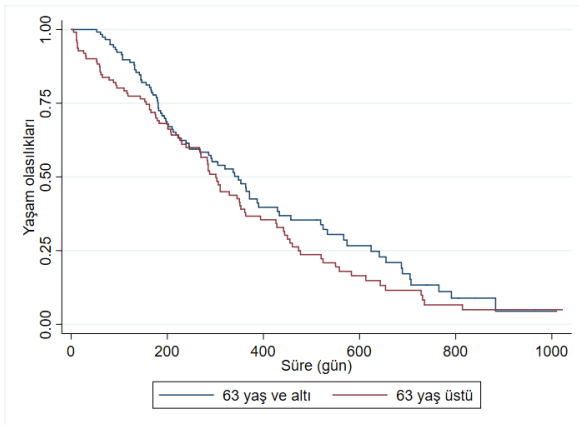
Şekil 2. Kaplan-Meier yaşam eğrileri

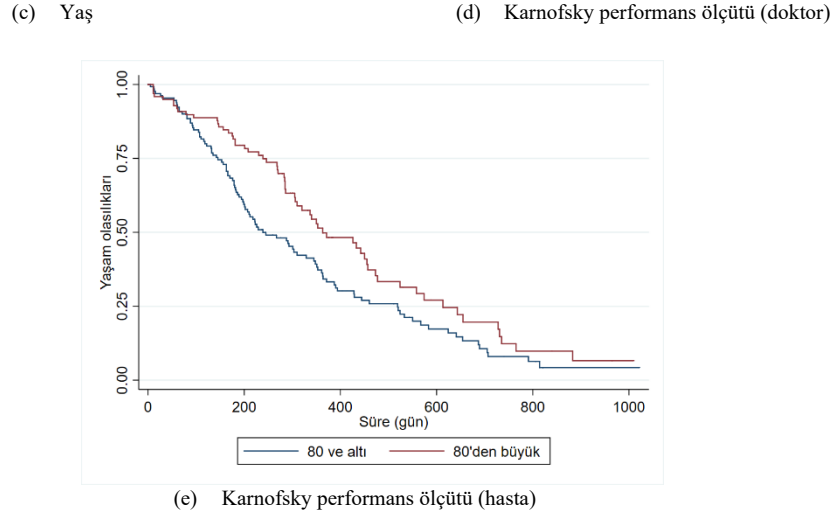


(a) Cinsiyet



(b) ECOG performans ölçütü





Şekil 3. Açıklayıcı değişkenler için göre Kaplan-Meier yaşam eğrileri

Şekil 2 incelendiğinde hastaların çoğunluğunun yaşam olasılığının zamanla azaldığı, yaşayan az sayıda hastanın ise sınırlı bir süre boyunca yaşamını sürdürebildiği söylenebilir. Ortanca yaşam süresi 255.5 gün olarak bulunmuştur. Şekil 3'de ise değişkenlerin düzeylerine göre yaşam olasılıkları arasında değişimler olduğu görülebilmektedir.

Şekil 3.(a) incelendiğinde (düzeyler kesiştiği için ve paralel olmadığı için) orantılı tehlikeler varsayımı sağlanmamaktadır ve zamanla riskin değiştiği gözlemlenmiştir. Kadınların yaşam süreleri erkeklere kıyasla daha uzun görünmektedir. Bu, belirli bir zaman dilimindeki yaşam olasılıklarının erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Erkeklerde yaşam olasılığı daha erken düşerken, kadınlar daha uzun süre hayatta kalabilmektedir ancak bu zamanla değişmektedir. Aynı şekilde Şekil 3.(b) incelendiğinde ECOG performans ölçütü 0.düzye ve 1.düzeyin kesiştiği ve orantılı tehlikeler varsayımının bu değişken için de sağlanmadığı yorumu yapılabilir. Performansı tamamen aktif olup kısıtlamasız sürdürebilen hastalar en uzun yaşam süresine sahipken, fiziksel olarak zorlayıcı aktivitelerde kısıtlı olup hafif işleri yapabilen hastalar biraz daha kısa yaşam süresine sahiptir. Kendi bakımını yapabilen fakat herhangi bir iş yapamayan hastalar ise en düşük yaşam süresine sahiptir. Yaş ve Karnofsky performans ölçütü (doktor değerlendirmesi) ve Karnofsky performans ölçütü (hasta değerlendirmesi) yaşam eğrilerinin birbirine paralel olduğundan ve hiçbir noktada kesişmediğinden riskin zamanla değişmediği ve orantılı tehlikeler varsayımının bu değişkenler için sağlandığı söylenebilir.

Yaşam eğrileri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı ise Log-rank testi kullanılarak incelenmiş ve sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Log-rank testini kullanarak yaşam olasılıkları arasındaki farklılıklarını incelemek için veri kümesine ait nicel açıklayıcı değişkenler, ortanca değerleri kullanılarak kategorik değişkenlere dönüştürülmüştür. Bu testin sonuçlarına göre cinsiyet ($p=0.0013$), ECOG performans ölçütü ($p=0.0001$), Karnofsky performans ölçütü (doktor) ($p = 0.0065$) ve Karnofsky performans ölçütü (hasta) ($p = 0.0104$) değişkenleri için $p<0.05$ 'in altında olduğundan, bu değişkenlerin düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu sonucuna varılmıştır. Buna karşılık, yaş değişkeni için elde edilen p -değeri 0.1702 olup, $p> 0.05$ anlam düzeyinin üzerinde kaldığı için yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 3. Log-rank test sonuçları

Değişkenler	Serbestlik Derecesi	Ki-kare	p değeri
Yaş	1	1.88	0.1702
Cinsiyet	1	10.33	0.0013
ECOG performans ölçütü	2	18.98	0.0001
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	1	7.40	0.0065
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	1	6.56	0.0104

A. Cox Regresyon Modeli Sonuçları

Cox regresyon modeli, akciğer kanseri veri kümesine uygulanmış ve elde edilen değerlerin $p < 0.05$ olması nedeniyle modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. CRM sonuçları

Değişkenler	β	Exp(β)	Standart hata	Exp(β) için güven aralığı	p değeri
Yaş	0.0117	1.0118	0.0097	0.9930-1.0309	0.219
Cinsiyet	-0.5623	0.5699	0.0974	0.4077-0.7966	0.001*
ECOG performans ölçütü					
Orta hareketli	0.5919	1.8075	0.4329	1.1303-2.8903	0.013*
Az hareketli	1.0839	2.9562	1.1222	1.4048-6.2208	0.004*
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	0.0151	1.0152	0.0099	0.9959-1.0349	0.124
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0109	0.9892	0.0071	0.9753-1.0032	0.130

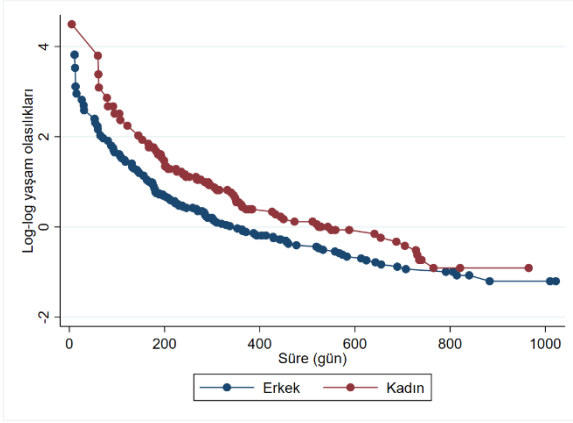
*: 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 4'de cinsiyet ($p=0.001$) değişkeninin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve erkeklerin kadınlara göre $1/0.5699 = 1.75$ kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğu söylenebilir. Yaş ($p=0.219$) değişkeninin ise $p > 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ancak Karnofsky performans ölçütlerinin doktor değerlendirmesi ($p=0.124$) ve hasta değerlendirmesi ($p=0.130$) tek başına modele katkısı varken diğer değişkenler modele dahil edildiğinde $p > 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir. CRM sonuçlarına göre ECOG performans ölçütü fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı, ancak yürüyebilir ve hafif ev işleri veya ofis işleri gibi hafif ya da hareketsiz işleri yapabilir durumda olan hastalar, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürebilir durumda, tamamen aktif olanlara göre yaklaşık 1.81 daha fazla ölüm riski taşırken, yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olan hastaların ise yaklaşık 2.96 kat daha fazla riskli olduğu söylenebilmektedir. Bu, daha kötü hastaların performans açısından bu seviyede hastalık düzeyinin yaşam süreleri üzerinde ciddi bir olumsuz etki yarattığını ortaya koymaktadır. CRM'nin kullanılabilirliğini sağlamak için orantılı tehlikeler varsayımının değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirmenin yapılmasında sıkça Schoenfeld artıkları yöntemi kullanılmaktadır ve bu yöntemle ilişkin bulgular Tablo 5'te sunulmuştur.

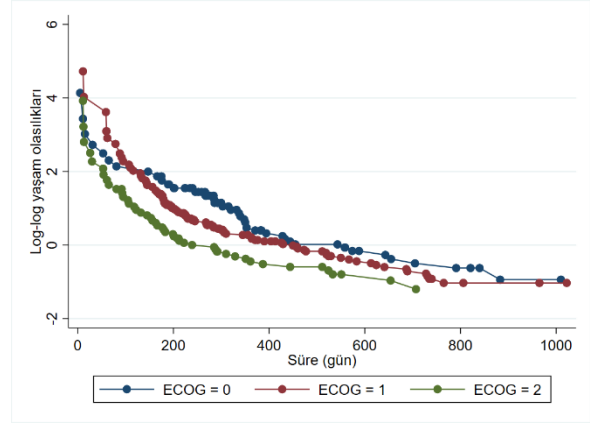
Tablo 5. Schoenfeld artıkları yöntemi sonuçları

Değişkenler	χ^2	p
Yaş	0.16	0.6860
Cinsiyet	1.07	0.3017
ECOG performans ölçütü		
Orta hareketli	1.08	0.2995
Az hareketli	0.41	0.5208
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	3.14	0.0766
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	0.60	0.4373
Genel test	9.53	0.1458

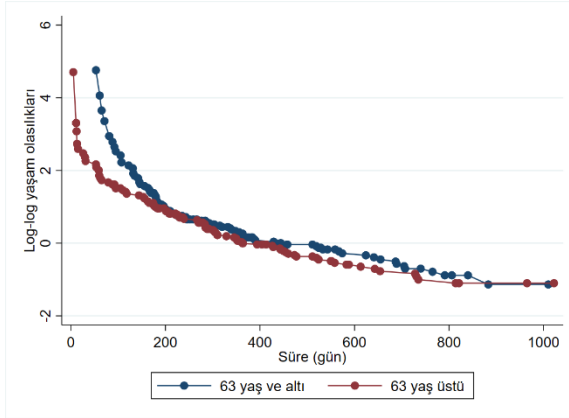
Tablo 5'de yer alan tüm açıklayıcı değişkenlerin p değerlerinin 0.05 anlamlılık seviyesinin üzerinde olması, orantılı tehlikeler varsayımının sağlandığını göstermektedir. Bu durum, akciğer kanseri verisi için CRM'nin uygulanabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Schoenfeld artıkları yöntemi dışında grafiksel yöntemlerden olan log-log yaşam eğrileri ve gözleneneye karşı beklenen yaşam eğrileri yöntemleri de kullanılarak varsayım incelemesi yapılabilmektedir. Veri kümesi için log-log yaşam eğrileri Şekil 4'de, gözleneneye karşı beklenen yaşam eğrileri ise Şekil 5'de verilmiştir. Şekil 4'de log-log yaşam eğrileri incelendiğinde cinsiyet, ECOG ve Karnofsky performans ölçütleri değişkenlerinin orantılı tehlikeler varsayımını sağlamadığı, Şekil 5'de verilen gözleneneye karşı beklenen yaşam eğrileri, Tablo 5'de verilen Schoenfeld artıkları testinin grafiksel karşılığı olarak incelenebilir. Gözlenen ve beklenen yaşam eğrileri birbirine benzer olduğundan orantılı tehlikeler varsayımını sağlandığı söylenebilir.



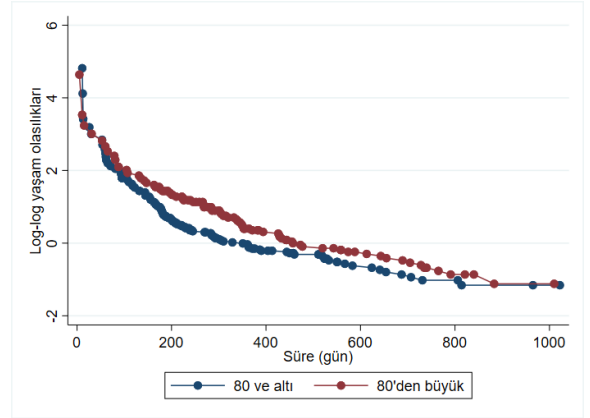
(a) Cinsiyet



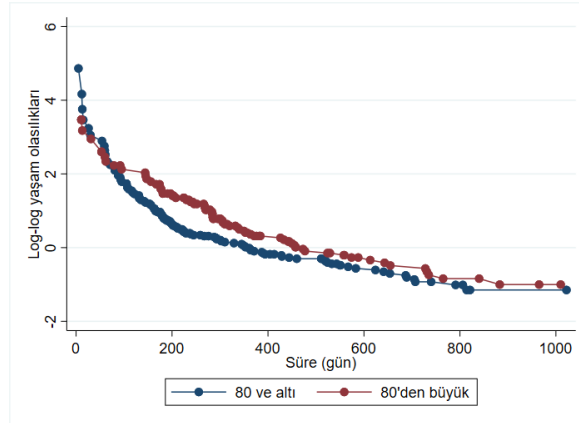
(b) ECOG performans ölçütü



(c) Yaş

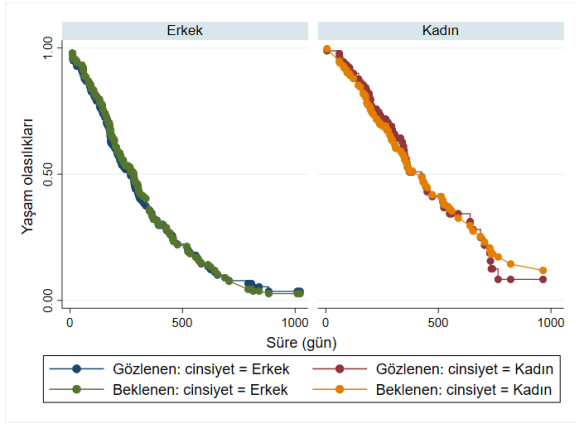


(d) Karnofsky performans ölçütü (doktor)

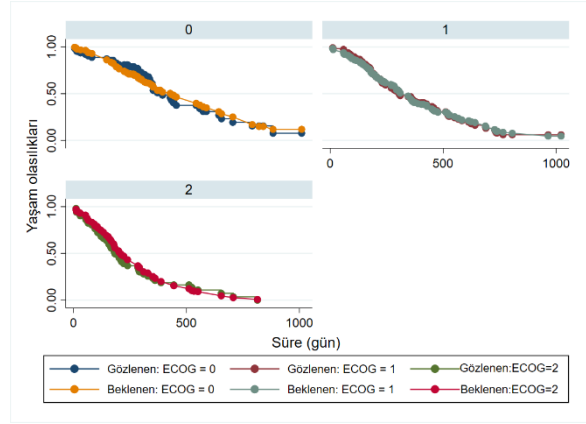


(e) Karnofsky performans ölçütü (hasta)

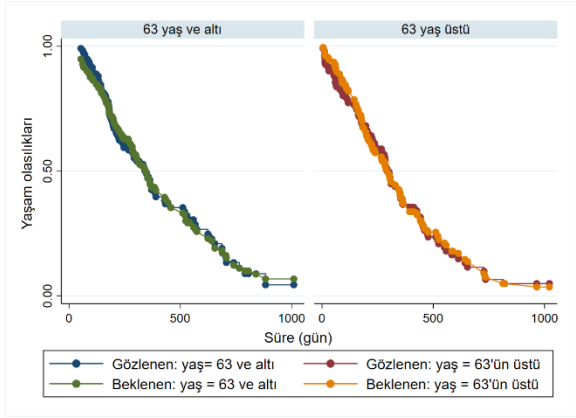
Şekil 4. Açıklayıcı değişkenler için log-log yaşam eğrileri



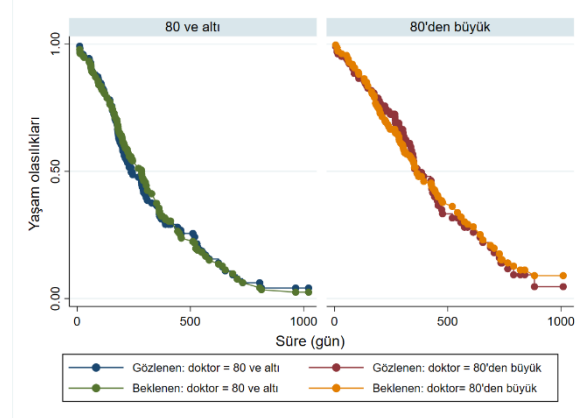
(a) Cinsiyet



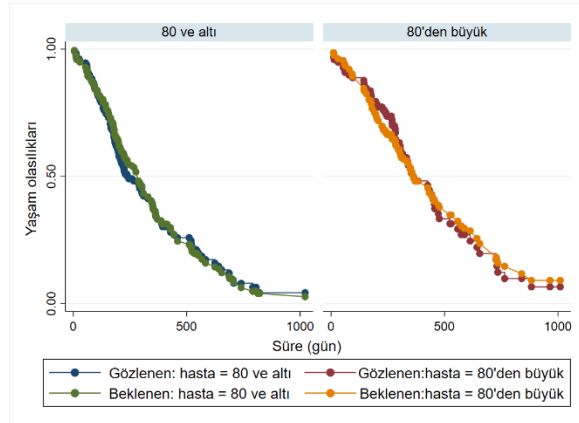
(b) ECOG performans ölçütü



(c) Yaş



(d) Karnofsky performans ölçütü (doktor)



(e) Karnofsky performans ölçütü (hasta)

Şekil 5. Açıklayıcı değişkenler için gözlenene karşı beklenen yaşam eğrileri

Grafiksel yöntemler kesin bir çıkarım yapmaya yeterli bulunmadığından, zamana bağlı açıklayıcı değişken ekleme yöntemi her değişken için ayrı olarak Tablo 6'da incelenmiştir.

Tablo 6. Zamana bağlı açıklayıcı değişken ile varsayım incelemesi

Değişkenler	$\hat{\beta}$	Exp($\hat{\beta}$)	Standart hata	Exp($\hat{\beta}$) için güven aralığı	p değeri
Yaş	0.0251	1.0254	0.0161	0.9943-1.0576	0.111
Yaş x t	-0.0000	0.9999	0.0000	0.9999-1.0001	0.614
Cinsiyet	-0.9489	0.3871	0.1177	0.2134-0.7024	0.002
Cinsiyet x t	0.0014	1.0014	0.0008	0.9998-1.0031	0.087
ECOG performans ölçütü	0.6797	1.9732	0.3937	1.3345-2.9176	0.001
ECOG performans ölçütü x t	-0.0007	0.9993	0.0006	0.9981-1.0004	0.198
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	-0.0386	0.9621	0.0098	0.9430-0.9816	0.000
Karnofsky performans ölçütü (doktor) x t	0.0001	1.0001	0.0000	0.0000-1.0001	0.011
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0342	0.9621	0.0098	0.9430-0.9816	0.000
Karnofsky performans ölçütü (hasta) x t	0.0001	1.0001	0.0000	1.0000-1.0001	0.011

Tablo 6 incelendiğinde yaş, cinsiyet ve ECOG performans ölçütü değişkenleri için zamanla riskin değişmediği ($p>0.05$), ancak Karnofsky performans ölçütlerinin hem doktor değerlendirmesi hem de hasta değerlendirmesi değişkenleri için riskin zamanla değişmesi ($p<0.05$) nedeniyle orantılı tehlikeler varsayımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucu gözlemlenmiştir. CRM, veri kümesi üzerinde genel olarak uygulanabilir görünmektedir ancak, Karnofsky performans ölçütü değişkenleri için orantılı tehlikeler varsayımı sağlanmaması nedeniyle modele bu değişkenlerin zamana bağlı etkileri dahil edilmelidir. Bu nedenle, alternatif bir modelleme yapmak adına parçalı yaşam modellerinin kullanılması, verinin doğasına uygun olarak farklı risk oranlarını daha esnek bir şekilde değerlendirme imkânı sunmaktadır. Parçalı yaşam modelleri, zamana bağlı değişkenlikleri ve risk faktörlerinin etkilerini daha iyi yakalayarak, CRM'nin sınırlamalarını aşmak ve daha doğru sonuçlar elde etmek için önemli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

B. Parametrik Yaşam Modelleri Sonuçları

Akciğer kanseri veri kümesi için üstel ve Weibull dağılımları kullanılarak parametrik yaşam modelleri ve zayıflık modelleri ile çözümleme yapılmıştır. Modellerin anlamlılığını test etmek için olabilirlik oranı (LR) test istatistiği kullanılmış ve tüm modellerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) görülmüştür. Ters-Gauss ve gamma zayıflık terimli üstel ve Weibull yaşam modelleri için sonuç vermediğinden çözümlemeye yer almamaktadır.

Tablo 7 ve Tablo 8'de sırasıyla üstel yaşam modeli ve Weibull yaşam modeli sonuçları verilmiştir. Cinsiyet ve ECOG performans ölçütlerinin yaşam süresi üzerindeki etkileri her iki modelde de belirgin olarak görülmektedir.

Tablo 7. Üstel yaşam modeli sonuçları

Değişkenler	$\hat{\beta}$	Exp($\hat{\beta}$)	Standart hata	Exp($\hat{\beta}$) için güven aralığı	p değeri
Yaş	0.0010	1.0100	0.0095	0.9916-1.0287	0.288
Cinsiyet	-0.5090	0.6011	0.1019	0.4312-0.8379	0.003*
ECOG performans ölçütü					
Orta hareketli	0.4681	1.5970	0.3760	1.0067- 2.5336	0.047*
Az hareketli	0.9371	2.5524	0.9677	1.2140-5.3663	0.013*
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	0.0115	1.0116	0.0101	0.9919-1.0316	0.251
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0082	0.9918	0.0069	0.9784-1.0053	0.233
Sabit	-7.2175	0.0007	0.0009	0.0001-0.0086	0.000*

*: 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 7'de, yaş değişkeni ($p=0.288$), Karnofsky performans ölçütü hem doktor ($p=0.251$) hem de hasta ($p=0.233$) değerlendirmesi $p>0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cinsiyet değişkeni anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$). Erkeklerin kadınlara göre ölüm riski $1/0.6011=1.66$ kat daha fazladır. ECOG performans ölçütünün her iki düzeyi de ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlıdır ve bu ölçüte göre, fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı, ancak yürüyebilir ve hafif ev işleri veya ofis işleri gibi hafif ya da hareketsiz işleri

yapabilir durumda olan hastaların, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürülebilir durumda, tamamen aktif olan hastalara göre ölüm riski 1.60 kat fazladır. Yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olan hastaların, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürülebilir durumda, tamamen aktif olan hastalara göre ise ölüm riski 2.55 kat fazladır.

Tablo 8. Weibull yaşam modeli sonuçları

Değişkenler	$\hat{\beta}$	Exp($\hat{\beta}$)	Standart hata	Exp($\hat{\beta}$) için güven aralığı	p değeri
Yaş	0.0111	1.0111	0.0096	0.9924-1.0301	0.245
Cinsiyet	-0.5655	0.5681	0.0968	0.4068-0.7934	0.001*
ECOG performans ölçütü					
Orta hareketli	0.5995	1.8213	0.4322	1.1438-2.8999	0.012*
Az hareketli	1.1301	3.0960	1.1647	1.4811-6.4717	0.003*
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	0.0167	1.0168	0.0098	0.9977-1.0362	0.086
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0110	0.9891	0.0071	0.9753-1.0031	0.126
Sabit	-10.031	0.0000	0.0001	2.85x10 ⁻⁶ -0.0007	0.000*
/ln_p	0.3431		0.0626	0.2205-0.4657	0.000*
p	1.4093		0.0882	1.2467-1.5932	
1/p	0.7096		0.0444	0.6277-0.8021	

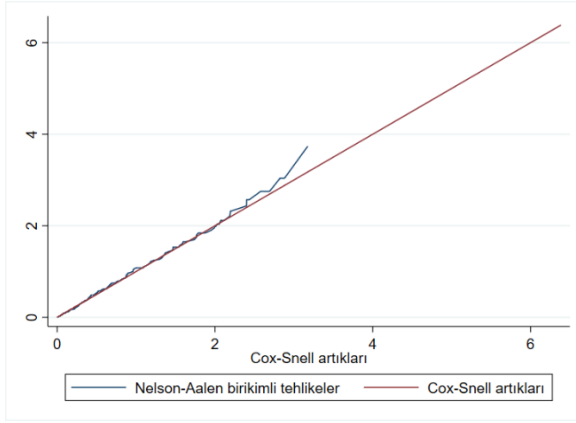
*: 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 8'de görüldüğü üzere, Weibull yaşam modelinde de cinsiyet değişkeni $p < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$). Erkeklerin kadınlara göre ölüm riski $1/0.5681 = 1.76$ kat daha fazladır. Yaş değişkeni ($p = 0.245$), Karnofsky performans ölçütü hem doktor ($p = 0.086$) hem de hasta ($p = 0.126$) değerlendirmesi $p > 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ECOG performans ölçütünün her iki düzeyi de ($p < 0.05$) olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır ve bu ölçüte göre, fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı, ancak yürüyebilir ve hafif ev işleri veya ofis işleri gibi hafif ya da hareketsiz işleri yapabilir durumda olan hastaların, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürülebilir durumda, tamamen aktif olan hastalara göre ölüm riski 1.82 kat fazladır. Yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olan hastaların, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürülebilir durumda, tamamen aktif olan hastalara göre ise ölüm riski 3.10 kat fazladır. Model seçiminde ise Akaike Bilgi Kriteri (AIC) ve Bayesci Bilgi Kriteri (BIC) bilgi kriterleri ile grafiksel yöntemler birlikte kullanılmıştır. İncelenen modeller için $-2\log L$, AIC ve BIC değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

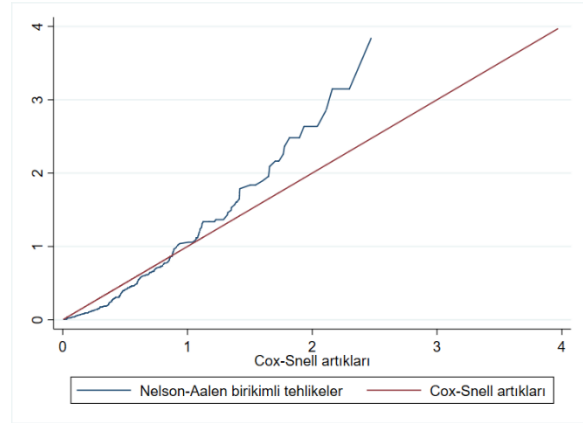
Tablo 9. Parametrik yaşam modelleri için $-2\log L$, AIC, BIC değerleri

Kriter	Üstel	Weibull
$-2\log L$	530.71316	505.2945
AIC	544.7132	521.2945
BIC	568.5634	548.5519

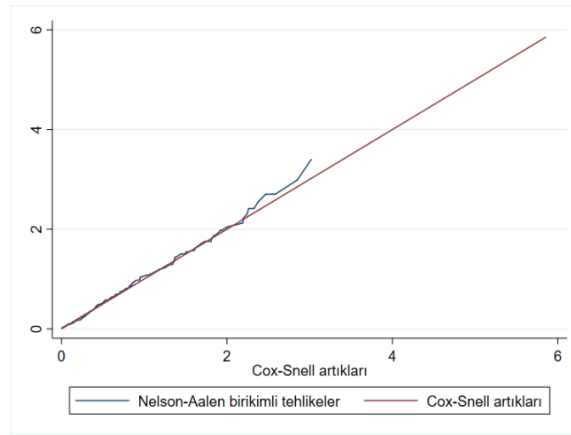
Tablo 9'da yer alan sonuçlara göre en uygun modelin parametrik Weibull yaşam modeli olduğu görülmüştür. Bu sonucu grafiksel olarak da görebilmek için Cox-Snell artıkları yöntemi kullanılmıştır [39]. Cox-Snell artık grafikleri Şekil 6'da verilmiştir. Şekil 6.(c)'de de görüldüğü gibi, modelin geçerliliği için gereken 45 derecelik eğimin Weibull yaşam modeli ile sağlandığı görülmektedir.



(a) Cox regresyon modeli



(b) Üstel yaşam modeli



(c) Weibull yaşam modeli

Şekil 6. Cox-Snell artık grafikleri

C. Parçalı Yaşam Modelleri Sonuçları

Parçalı yaşam modelleri, zamanın belirli aralıklarında tehlike oranlarının değişebildiği durumlarda kullanılır ve bu esneklik, sabit tehlike oranı varsayımına dayalı modellerden daha iyi sonuçlar verebilir. Yaşam süresi üzerindeki etkilerin zaman içinde değişebileceği durumlarda, parçalı modeller klasik parametrik ya da yarı parametrik modellere kıyasla daha uygun sonuçlar sağlayabilir.

Akciğer kanseri veri kümesi için parçalı yaşam modelleri kapsamında üstel, Weibull modelleri denenmiş daha sonra sürenin parçalı olduğu modeller denenmiştir ancak gamma zayıflık terimli Weibull yaşam modeli, gamma zayıflık terimli üstel yaşam modeli ve ters-Gauss terimli üstel yaşam modeli sonuç vermediğinden çözümlene sonuçlarında yer verilmemiştir. Modellerin anlamlılığını test etmek için olabilirlik oranı (LR) test istatistiği kullanılmış ve tüm modellerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) görülmüştür. Model seçiminde ise AIC ve BIC bilgi kriteri ile grafiksel yöntemler birlikte kullanılmıştır. İncelenen modeller için $-2\log L$, AIC ve BIC değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Parçalı yaşam modelleri için $-2\log L$, AIC, BIC değerleri

Kriter	Üstel	Weibull	Ters-Gauss Zayıflık Terimli Weibull Yaşam Modeli
$-2\log L$	518.979	504.983	504.433
AIC	536.979	524.983	526.433
BIC	570.521	562.251	567.429

Bilgi kriterleri ve grafikler incelendiğinde en iyi modelin PWM olduğunu ancak süre parçalandığında her iki yıl düzeyinde de β katsayılarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) ve $\exp(\hat{\beta})$ değerlerinin geniş güven aralıkları içinde olduğu görülmektedir. Bu durumda, yıl değişkeninin yaşam süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Akciğer veri kümesi için oluşturulan PSÜ ve PWM'den elde edilen sonuçlar sırasıyla Tablo 11 ve Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11. PSÜ modeli sonuçları

Değişkenler	$\hat{\beta}$	$\text{Exp}(\hat{\beta})$	Standart hata	$\text{Exp}(\hat{\beta})$ için güven aralığı	p değeri
Yıl					
1-2	0.5481	1.7300	0.3185	1.2059- 2.4817	0.003*
2-3	0.9849	2.6775	1.0707	1.2228- 5.8630	0.014*
Yaş	0.0112	1.0112	0.0096	0.9926-1.0302	0.239
Cinsiyet	-0.5287	0.5894	0.1004	0.4220-0.8231	0.002*
ECOG performans ölçütü					
Orta hareketli	0.5786	1.7836	0.4267	1.1159-2.8507	0.016*
Az hareketli	1.1158	3.0520	1.1621	1.4470- 6.4372	0.003*
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	0.0167	1.0169	0.0100	0.9975-1.0367	0.089
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0094	0.9906	0.0070	0.9770-1.0044	0.182
Sabit	-4.4678	0.0115	0.0146	0.0001- 0.1387	0.000*

*: 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 11 incelendiğinde, yıl değişkeni her iki düzey için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Hastaların ikinci yıl ölüm riski ilk yıla göre 1.73 kat, hastaların üçüncü yıl ölüm riski ilk yıla göre 2.68 kat fazladır. Yıl değişkeninin her iki düzeyi de yaşam süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu $p < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Parçalı üstel yaşam modeli için model kurulumu 2. yıl ve 3. yıl aralığı için sırasıyla Eşitlik (24) ve Eşitlik (25)'de verilmiştir. Her bir birim için k . aralıktaki tehlike fonksiyonu bu modele göre hesaplanabilmektedir.

$$\lambda_1 = \exp(-4.4678 + 0.5481 \text{ yıl}_{1-2}) \times \exp(0.0112 \text{ yaş} - 0.5287 \text{ cinsiyet} + 0.5786 \text{ ecog}_1 + 1.1158 \text{ ecog}_2 + 0.0167 \text{ karnofsky}_{\text{doktor}} - 0.0094 \text{ karnofsky}_{\text{hasta}})$$
 (24)

$$\lambda_2 = \exp(-4.4678 + 0.9849 \text{ yıl}_{2-3}) \times \exp(0.0112 \text{ yaş} - 0.5287 \text{ cinsiyet} + 0.5786 \text{ ecog}_1 + 1.1158 \text{ ecog}_2 + 0.0167 \text{ karnofsky}_{\text{doktor}} - 0.0094 \text{ karnofsky}_{\text{hasta}})$$
 (25)

PSÜ modeline göre bir hasta için tehlike fonksiyonu (λ) hesaplanmış ve modeli yorumlamak için analiz edilmiştir. Çözümleme kapsamında örnek bir hasta için modelde kullanılan değişkenler şu şekilde belirlenmiştir: hasta, 65 yaşında bir erkektir (yorumlamanın kolaylaşması amacıyla referans kadına göre alınmıştır), 2.düzyer yani; yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olan ECOG performans ölçütüne sahiptir. Doktor tarafından değerlendirilen Karnofsky performans puanı 80, hasta tarafından değerlendirilen Karnofsky performans puanı ise 75'tir. Bu değerler dikkate alınarak, 2. ve 3. yıl için tehlike oranları sırasıyla Eşitlik (26) ve Eşitlik (27)'e göre hesaplanmıştır:

$$\lambda_1 = \exp(-4.4678 + 0.5481 (1)) \times \exp(0.0112 (65) - 0.5287 (1) + 0.5786 (0) + 1.1158 (1) + 0.0167 (80) - 0.0094(75)) \approx \exp(-1.9736) \approx 0.139$$
 (26)

$$\lambda_2 = \exp(-4.4678 + 0.9849 (1))x \exp(0.0112 (65) - 0.5287 (1) + 0.5786(0) + 1.1158 (1) + 0.0167 (80) - 0.0094 (75)) \approx \exp(-1.5368) \approx 0.215 \quad (27)$$

Hesaplanan λ_1 , λ_2 değerlerine göre süre arttıkça bu hasta için tehlikenin arttığı söylenebilir. Yaş değişkeni için β katsayısı pozitif olup, $\exp(\hat{\beta})$ değeri 1.011'dir. Bu durum, yaşın yaşam süresi üzerinde hafif bir tehlike artışına neden olduğunu gösterse de $p > 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylemek mümkündür ($p = 0.239$). Cinsiyet değişkeninde, kadınların β katsayısı negatif (-0.529) ve $\exp(\hat{\beta})$ değeri 0.589'dur. Bu sonuç, erkeklerin kadınlara göre $1/0.589 = 1.69$ kat ölüm riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir ve bu etki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.002$). ECOG performans ölçütü açısından, fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı, ancak yürüyebilir ve hafif ev işleri veya ofis işleri gibi hafif ya da hareketsiz işleri yapabilir durumda olan hastalar, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürebilir durumda, tamamen aktif olanlara göre 1.78 daha fazla risk altındadır ($p = 0.016$). Yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olan hastalar ise, yaklaşık 3.05 kat daha fazla risk taşımaktadır ($p = 0.003$). Bu sonuçlar, daha kötü ECOG performansı olan hastaların, yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu göstermektedir. Karnofsky performans ölçütü (doktor tarafından değerlendirilen) değişkeni, p değeri 0.089 ile sınırdan anlamlılık göstermektedir. Bu, performans puanındaki artışın yaşam süresi üzerinde hafif bir tehlike artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Karnofsky performans ölçütü (hasta tarafından değerlendirilen) değişkeni ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.182$), yani hastaların kendi performans değerlendirmeleri, yaşam süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir. Sonuç olarak, PSÜ ile yapılan analizlerde, yıl, cinsiyet ve ECOG performans ölçütlerinin yaşam süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Özellikle yıl düzeyleri önemli risk artışları göstermiştir, bu nedenle bu modelin akciğer kanseri verisi için uygun bir alternatif olduğu söylenebilir.

Tablo 12. Parçalı Weibull yaşam modeli sonuçları

Değişkenler	$\hat{\beta}$	$\text{Exp}(\hat{\beta})$	Standart hata	$\text{Exp}(\hat{\beta})$ için güven aralığı	p değeri
Yıl					
1-2	-0.0091	0.9910	0.2334	0.6246-1.5723	0.969
2-3	0.2309	1.2597	0.5657	0.5224-3.0375	0.607
Yaş	0.0111	1.0112	0.0096	0.9925-1.0302	0.244
Cinsiyet	-0.5602	0.5711	0.0975	0.4087-0.7981	0.001*
ECOG performans ölçütü					
Orta hareketli	0.6158	1.8511	0.4436	1.1573-2.9609	0.010*
Az hareketli	1.1587	3.1859	1.2098	1.5136-6.7058	0.002*
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	0.0174	1.0176	0.0099	0.9983-1.0372	0.075
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0110	0.9891	0.0071	0.9753-1.0031	0.126
Sabit	-5.2986	0.0050	0.0065	0.0004-0.0636	0.000*

*: 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 12'deki sonuçlar, her bir değişkenin akciğer kanseri hastalarının yaşam süreleri üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Yıl değişkeni incelendiğinde, hem 2. hem de 3. yıl düzeylerinde β katsayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). İkinci yıl için $\exp(\hat{\beta})$ değeri 0.99, yani ölüm riski üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. 3. yıl için $\exp(\hat{\beta})$ değeri 1.26 olup, ölüm riskini arttırdığını göstermekle birlikte, bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.607$). Yıl değişkeninin her iki düzeyinin de yaşam süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı $p > 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Yaş değişkeni için β katsayısı pozitif olup, $\exp(\hat{\beta})$ değeri 1.011'dir. Bu durum, yaşın yaşam süresi üzerinde hafif bir tehlike artışına neden olduğunu gösterse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığını söylemek mümkündür ($p = 0.244$). Cinsiyet değişkeninde, kadınların β katsayısı negatif (-0.560) ve $\exp(\hat{\beta})$ değeri 0.571'dir. Bu sonuç, erkeklerin kadınlara göre $1/0.571 = 1.75$ kat daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu göstermektedir ve bu etki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.001$). ECOG performans ölçütü açısından, fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı, ancak yürüyebilir ve hafif ev işleri veya ofis işleri gibi hafif ya da hareketsiz işleri yapabilir durumda olan hastalar, hastalık öncesi performansını tamamen kısıtlama olmadan sürdürebilir durumda, tamamen aktif olanlara göre 1.85 daha fazla risk altındadır ($p = 0.010$). Yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olan hastalar ise yaklaşık 3.19 kat daha fazla risk taşımaktadır ($p = 0.002$). Bu sonuçlar, daha kötü ECOG performansı olan

hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu göstermektedir. Karnofsky performans ölçütü (doktor tarafından değerlendirilen) değişkeni, p değeri 0.075 ile sınırdan anlamlılık göstermektedir. Bu, performans puanındaki artışın yaşam süresi üzerinde hafif bir tehlike artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Karnofsky performans ölçütü (hasta tarafından değerlendirilen) değişkeni ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.126), yani hastaların kendi performans değerlendirmeleri, yaşam süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir.

Parçalı zayıflık modelleri kapsamında ters-Gauss zayıflık terimli parçalı Weibull yaşam modeli sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Ters-Gauss zayıflık terimli parçalı Weibull yaşam modeli sonuçları

Değişkenler	$\hat{\beta}$	Exp($\hat{\beta}$)	Standart hata	Exp($\hat{\beta}$) için güven aralığı	p değeri
Yıl					
1-2	0.1004	1.1056	0.3295	0.6165-1.9828	0.736
2-3	0.5024	1.6527	1.0360	0.4837-5.6465	0.423
Yaş	0.0114	1.0115	0.0107	0.9906-1.0327	0.283
Cinsiyet	-0.6342	0.5304	0.1202	0.3402-0.8268	0.005*
ECOG performans ölçütü					
Orta hareketli	0.6391	1.8947	0.5158	1.1114-3.2303	0.019*
Az hareketli	1.2644	3.5410	1.6705	1.4047-8.9266	0.007*
Karnofsky performans ölçütü (doktor)	0.0167	1.0169	0.0118	0.9940-1.0403	0.150
Karnofsky performans ölçütü (hasta)	-0.0127	0.9874	0.0081	0.9716-1.0035	0.124
Sabit	-5.2276	0.0054	0.0078	0.0003-0.0940	0.000*
/ln_p	0.3855		0.1223	0.1458-0.6252	0.002*
/lntheta	-1.4261		2.1627	-5.6649-2.8128	0.510
p	1.4703		0.1798	1.1569-1.8687	
1/p	0.6801		0.0832	0.5351-0.8644	
theta	0.2403		0.5196	0.0035-16.656	

*: 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 13'de verilen Ters-Gauss zayıflık terimli parçalı Weibull modeli sonuçlarına göre, hastalık yıllarına ilişkin iki seviye incelenmiştir. Ancak hem 2. yılda ölüm riskindeki artış ($\exp(\hat{\beta}) = 1.1056$, $p = 0.736$) hem de 3. yılda ölüm riskinin 1.65 kat arttığı ($p = 0.423$) durumlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, dolayısıyla bu iki seviyede anlamlı bir risk artışı gözlemlenmemiştir. Cinsiyet değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.005$). Erkeklerin ölüm riski kadınlara göre $1/0.5304 = 1.88$ kat daha fazladır. ECOG performans ölçütü, hastaların fiziksel durumlarına göre ölüm riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Fiziksel olarak zorlu aktivitelerde kısıtlı olan, ancak yürüyebilen ve hafif işler yapabilen hastalar, tamamen aktif olanlara kıyasla 1.89 kat daha yüksek ölüm riski taşımaktadır ($p = 0.019$). Yürüyebilir, ancak iş yapamayan, uyanık saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta olan hastalar için ise bu risk 3.54 kat daha yüksektir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.007$). Bu sonuçlar, hastanın fiziksel yetilerinin ölüm riski üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Karnofsky performans ölçütü hem doktor değerlendirmesi ($p=0.150$) hem de hasta değerlendirmesi ($p = 0.124$), anlamlı bir etki göstermemiştir. Modelin sabit terimi, ölüm riskinin temel seviyesini belirleyen önemli bir etkidir ($\exp(\hat{\beta}) = 0.0054$, $p = 0.001$), bu da ölüm riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Weibull dağılımının şekil parametresi $p > 1$ olduğundan, tehlike oranının zamanla arttığı sonucuna varılabilir ve p parametresinin ($\exp(\hat{\beta}) = 1.4703$, $p = 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı olması, modelin zamanla değişen tehlike oranlarını yakalamada uygun olduğunu göstermektedir. Ölçek parametresi ise modelin genel uygunluğunu desteklemektedir. Zayıflık terimi (theta) ise modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.510$), dolayısıyla modelde bireyler arası heterojenliğin etkisi görülmemiştir.

V. SONUÇ

Bu çalışmada, yaşam verilerini modellemek için kullanılan parçalı yaşam modelleri incelenmiştir. Modellerin uygulanabilirliğini göstermek için Kaggle platformunda bulunan akciğer kanseri hastalarına ait veri

kümesi kullanılmıştır. Akciğer veri kümesi üzerinde yapılan analizlerde, her ne kadar CRM'nin orantılı tehlikeler varsayımı Shoenfeld artıkları yöntemiyle sağlanıyor olsa da grafiksel yöntemlerde gözlemlenen tutarsızlıklar bu varsayımın geçerliliği konusunda şüphe uyandırmaktadır. Bu nedenle, CRM'ye alternatif olarak parametrik ve parçalı yaşam modelleri kullanılmıştır. Üstel ve Weibull dağılımları kullanılarak klasik parametrik yaşam modelleri ve zayıflık modelleri için sonuçlar elde edilmiş, ancak zayıflık modelleri için zayıflık teriminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Bununla birlikte Weibull yaşam modelinin üstel yaşam modeline göre veri kümesi için daha uygun olduğu görülmüştür.

Parçalı yaşam modelleri içinde parçalı Weibull modeli, model seçim kriterlerine göre en uygun model olarak elde edilmiştir. Bununla birlikte, modeldeki zamanın etkisi anlamlı bulunmamış, ECOG ve cinsiyet değişkenleri daha belirgin etkiler göstermiştir. Parçalı yaşam modelleri ile yapılan analizler, zamanın belirli aralıklarında risk oranlarının değişebileceğini göstermiştir.

Çalışmada kullanılan veri kümesi için ECOG performans ölçütü, hastaların genel sağlık durumunu ve fonksiyonel yeteneklerini değerlendirmekte önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada ECOG 2 düzeyindeki hastaların, (yürüyebilir ve kendi bakımını tamamen yapabilir, ancak herhangi bir iş faaliyeti yürütemez; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta ve hareket halinde olanların), referans düzeye göre ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için, hastaların fiziksel durumlarının yaşam süresi üzerinde doğrudan etkisi olduğu göz önünde bulundurularak, tedavi süreçlerinde hastaların fonksiyonel kapasitelerini artırıcı rehabilitasyon ve destekleyici bakım hizmetlerine ağırlık verilmesi gerekebilir.

Bu çalışmanın bulgularının daha geniş hasta gruplarında ve farklı coğrafi bölgelerde doğrulanması, sonuçların genelleştirilmesini sağlayabilir ve akciğer kanseri yönetiminde daha geniş kapsamlı stratejilerin geliştirilmesine katkı sunabilir. Sonuç olarak bu çalışmada, parçalı yaşam modelleri kullanılarak özellikle kanser hastalarının tedavisinde zaman faktörünün model içerisinde değişken olarak kullanılmasıyla riski etkileyen faktör olduğu vurgulanmıştır.

DİPNOT

Bu makale, yazarın yüksek lisans tez çalışmasından türetilmiştir ve 25-28 Aralık 2024 tarihlerinde 4. Uluslararası Bilimsel Gelişmeler Kongresi (ICONSAD'24)'de sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Kaplan, E., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation From Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481.
- [2] Breslow, N. (1974). Covariance Analysis of Censored Survival Data. *Biometrics*, 30, 89-99.
- [3] Holford, T. (1976). Life tables with concomitant information. *Biometrics*, 32, 587-597.
- [4] Allison, P. D. (2010). *Survival Analysis Using SAS®: A Practical Guide (2nd ed.)*. SAS Institute Inc., Cary, NC, 292.
- [5] Holford, T. (1980). The Analysis of Rates and of Survivorship Using Log-linear Models. *Biometrics*, 36(2), 299-305.
- [6] Laird, N., & Olivier, D. (1981). Covariance Analysis of Censored Survival Data Using Log-linear Analysis Technique. *Journal of the American Statistical Association*, 76(374), 231-240.
- [7] Friedman, M. (1982). Piecewise Exponential Models for Survival Data with Covariates. *The Annals of Statistics*, 10(1), 101-113.
- [8] Kubo, J., Cullen, M., Cantley, L., Slade, M., & Tessi, B. (2013). Piecewise Exponential Models to Assess the Influence of Job-specific Experience on the Hazard of Acute Injury for Hourly Factory Workers. *BMC Medical Research Methodology*, 13(89), 2-10.
- [9] Jenko, J., Ducrocq, V., & Kovac, M. (2013). Comparison of Piecewise Weibull Baseline Survival Models for Estimation of True and Functional Longevity in Brown Cattle Raised in Small Herds. *Journal of Animal Science*, 91(10), 1583-1591.
- [10] Li, Y., Panagiotou, O., Black, A., Liao, D., & Wacho, S. (2015). Multivariate Piecewise Exponential Survival Modeling. *Biometrics*, 72(2), 546-553.
- [11] Saroj, R. (2020). Piecewise Hazard Model for Under-five Child Mortality. *BLDE University Journal of Health Sciences*, 5(1), 40-44.
- [12] Olayinka, A., Abiodun, A., & Ishaq, A. (2020). The Use of Cox and Piecewise Exponential Models in the Determination of Renal Failure. *Benin Journal of Statistics*, 3, 91-100.
- [13] Woodhouse, B., Laux, W., Trevarton, A., Lasham A., Knowlton N. (2025). Application of landmark analysis and piecewise Cox regression to identify features associated with prognosis:a national retrospective cohort study of New Zealand women. *New Zealand Medical Journal*, 133(1520), 45-55.

- [14] Heiling, H. M., Rashid, N. U., Li, Q., Peng, X. L., Yeh, J. J., Ibrahim, J. G. (2025). Efficient Computation of High-Dimensional Penalized Piecewise Constant Hazard Random Effects Models. *Statistics in Medicine*, 44(6), 15.
- [15] Zhao, W., Zhang, X., & Liu, H. (2024). Association of α -klotho concentrations with cardiovascular and all-cause mortality in American adults with depression: a national prospective cohort study, *Translational Psychiatry*. 14(505).
- [16] Yitagesu E, Alemnew E. (2022). Mortality rate of Boer, Central Highland goat and their crosses in Ethiopia: Nonparametric survival analysis and piecewise exponential model. *Vet Med Sci*. 8(5), 2183-2193.
- [17] Yitagesu E, Alemnew E. (2022). Mortality rate of Boer, Central Highland goat and their crosses in Ethiopia: Nonparametric survival analysis and piecewise exponential model. *Vet Med Sci*. 8(5), 2183-2193.
- [18] Bagust A, Beale S. (2014). Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Med Decis Making*. 34(3), 343-351.
- [19] Cooney, P., White, A. (2023). Extending beyond Bagust and Beale: fully parametric piecewise exponential models for extrapolation of survival outcomes in health technology assessment, *Value in Health*. 26(10), 1510-1517.
- [20] Freeman S.C., Sutton A.J., Cooper N.J., Gasparini A., Crowther M.J., Hawkins N. (2024). Bayesian pairwise meta-analysis of time-to-event outcomes in the presence of non-proportional hazards: A simulation study of flexible parametric, piecewise exponential and fractional polynomial models. *Res Synth Methods*. 15(5):780-801.
- [21] Frumento, P. (2024). *Piecewise Constant Hazard Models for Censored and Truncated Data (Version 2.1)*. R Package.
- [22] Mills, M. (2011). Introducing Survival and Event History Analysis. *International Sociology Review of Books*, 27, 189-198.
- [23] Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2005). *Survival Analysis: A Self-learning Approach (2nd ed.)*. Springer, New York, XV
- [24] Anonim. (2023). Cox Regression. *NCSS Statistical Software*. <https://www.ncss.com>. (24.11.2024).
- [25] Cox, D. (1972). Regression Models and Life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34, 187-220.
- [26] Anonim. (2023a). Cox Regression. *NCSS Statistical Software*.
- [27] Cox, D., & Oakes, D. (1972). *Analysis of Survival Data*. Chapman and Hall, London, 201.
- [28] Hougaard, P. (1995). Frailty Models for Survival Data. *Lifetime Data Analysis*, 1(3), 255-273.
- [29] Ibrahim, J. G., Chen, M. H., & Sinha, D. (2001). *Bayesian Survival Analysis*. Springer, New York, 300.
- [30] Thamrin, S. A., & Lawi, A. (2014). Estimating Piecewise Exponential Frailty Model With Changing Prior For Baseline. *The 7th SEAMS-UGM Conference*, 2-5 Eylül, Yogyakarta, 5-12.
- [31] Cox, D. (1972). Regression Models and Life-table. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34, 187-220.
- [32] Clayton, D. (1978). A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. *Biometrika*, 65, 141-151.
- [33] Hougaard, P. (2002). *Analysis of Multivariate Survival Data*. Springer Science & Business Media, New York, 354.
- [34] Therneau, T. M., & Grambsch, P. M. (2013). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer Science & Business Media, New York, 350.
- [35] Duchateau, L., Janssen, P., Lindsey, P., & Legrand, C. (2002). The shared frailty model and the power for heterogeneity tests in multicenter trials. *Computational Statistics & Data Analysis*, 40, 603-620.
- [36] Duchateau, L., Janssen, P., Kezic, I., & Fortpie, C. (2003). Evolution of recurrent asthma event rate over time in frailty models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 52, 355-363.
- [37] Duchateau, L., & Janssen, P. (2004). Penalized partial likelihood for frailties and smoothing splines in time to first insemination models for dairy cows. *Biometrics*, 60, 608-614.
- [38] Jenkins, S. P. (2008). "Survival Analysis." Unpublished manuscript. Institute for Social and Economic Research, University of Essex, Colchester.
- [39] Meritt, D. (2010). *Cox Proportional Hazards Model*. Florida State University, Tallahassee.
- [40] Lawless, J. (2003). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data (Vol. 362)*. John Wiley & Sons, New York, 296-306.
- [41] Casellas, J. (2007). Bayesian inference in a piecewise Weibull proportional hazards model with unknown change points. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124(4), 176-184.
- [42] Eleftheriou, D., & Karlis, D. (2021). Piecewise Survival Models: A Change-Point Analysis on Herpes Zoster Associated Pain Data Revisited and Extended.
- [43] West, H., & Jin, J. (2015). Performance Status in Patients with Cancer. *JAMA Oncology*, 1(7), 998.