

GÖRELİ YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ

RELATIVE SURVIVAL ANALYSIS

SEMA AKYOL CENGİZ

PROF. DR. NİHAL ATA TUTKUN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

İstatistik Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

ÖZET

GÖRELİ YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ

Sema AKYOL CENGİZ

Yüksek Lisans, İstatistik Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nihal ATA TUTKUN

Mayıs, 2022, 60 sayfa

Uzun takip süreleri olan gözlemsel yaşam çözümlemesi çalışmalarında ölüm nedeni bilgisi bulunmayabilir veya bazı bilgi eksiklikleri olabilir. Yaşam çözümlemesinde, ölüm nedeni belli olmadığında veya eldeki bilgi güvenilir olmadığında hastalığa bağlı yaşam olasılığını doğrudan tahmin etmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle hastalığa bağlı yaşam olasılığı, bazen hastalık teşhisi koyulmuş bir grup ile daha geniş bir kitle arasındaki görelî yaşam olasılığının bir ölçüsü ile değerlendirilir. Böyle durumlarda görelî yaşam çözümlemesi yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Yalnızca hasta takip zamanlarının ve takip sonundaki yaşamsal durumun kaydedildiği kanser araştırmaları, görelî yaşam çözümlemesinin sıklıkla kullanıldığı bir alandır.

Görelî yaşam çözümlemesinde yaşam tablolarının oluşturulması ve yaşam olasılıklarının elde edilmesi önemli bir yere sahiptir. Bu olasılıkların tahmini için Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yöntemleri kullanılmaktadır. Yaş değişkeni, yaşam tablolarında yer alan temel açıklayıcı değişkenlerden biridir. Yaşam olasılıkları üzerinde yaş dağılımının etkisini ortadan kaldırmak için standartlaştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Görelî yaşam çözümlemesinde yaş standartlaştırma yöntemleri kullanılarak da yaşam olasılıkları elde edilebilmektedir.

Görelî yaşâm modelleri, yaşâm modellerinde elde edilen klasik tehlike oranının aksine aşırı tehlike oranını modellemek ile ilgilenmektedir. Aşırı tehlike oranını modellemek için çoğunlukla toplamsal model ve genelleştirilmiş doğrusal model yaklaşımları kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında görelî yaşâm olasılıkları ve aşırı tehlike modelleri ayrıntılı olarak incelenmiş ve ilgili yöntemler, literatürde yer alan ve yarışan riskleri içeren prostat kanseri veri kümesi üzerinde uygulanmıştır. Farklı yaş grupları için görelî yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tabloları elde edilmiştir. Görelî yaşâm olasılığı için Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve net yaşâm olasılığı için Pohar Perme yöntemleri kullanılmış, elde edilen sonuçlar arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Tüm yöntemlerde prostat kanserine yakalanmış erkek hastalara ait beş yıllık görelî yaşâm olasılığı 44-59 yaş aralığındaki hastalar için %44, 60-74 yaş aralığındaki hastalar için %49 ve 75 yaş ve üzeri hastalar için %36 olarak elde edilmiştir. Benzer biçimde yaş standartlaştırma kullanılarak da yaşâm tabloları oluşturulmuş, yaş standartlaştırması sonucunda yaşâm olasılıklarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca hem prostat kanserine bağlı hem yarışan risklere bağlı kaba ölüm olasılıkları elde edilmiş ve yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Görelî yaşâm, Net yaşâm, Yarışan riskler, Yaşâm tablosu, Aşırı tehlike oranı

ABSTRACT

RELATIVE SURVIVAL ANALYSIS

Sema AKYOL CENGİZ

Master of Science, Department of Statistics

Supervisor: Prof. Dr. Nihal ATA TUTKUN

May, 2022, 60 pages

In observational survival analysis studies with long follow-up periods, cause of death information may not be available or there may be some lack of information. In survival analysis, it may not be possible to directly predict the probability of survival due to the disease when the cause of death is unclear or the available information is unreliable. Therefore, the probability of survival due to the disease is sometimes evaluated by a measure of the relative probability of survival between a group diagnosed with the disease and the larger population. In such cases, relative survival analysis methods should be used. Cancer researches that only patient follow-up times and vital status at the end of follow-up are recorded, is an area where relative survival analysis is frequently used.

Creating life tables and obtaining survival probabilities have an important place in relative survival analysis. For the estimation of these probabilities Ederer I, Ederer II, Hakulinen and Pohar Perme methods are used. The age variable is one of the main covariates used in the life tables. Standardization methods are used to eliminate the effect of age distribution on survival probabilities. In relative survival analysis, survival probabilities can also be obtained by using age standardization methods.

Relative survival models are concerned with modeling the excess hazard ratio whereas the classical hazard ratio obtained in survival models. The approaches of additive model and generalized linear model are mostly used to model the excess hazard ratio.

In this study, relative survival probabilities and excess hazard models were examined in detail and the related methods were applied on the prostate cancer dataset in the literature which includes competing risks. Life tables containing relative survival probabilities for different age groups were obtained. Ederer I, Ederer II, Hakulinen methods were used for the relative survival and Pohar Perme method was used for the net survival and no significant difference was observed between the results obtained. In all methods, the five year relative survival for male patients with prostate cancer was 44% for patients were aged 44-59, 49% for patients were aged 60-74, and 36% for patients were aged 75 or over. Similarly, life tables were created using age standardization, no significant difference was observed in survival probabilities as a result of age standardization. In addition, crude death probabilities due to both prostate cancer and competing risks were obtained and interpreted.

Keywords: Relative survival, Net survival, Competing Risks, Life table, Excess hazard ratio

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ÇİZELGELER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ.....	1
2. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ.....	4
2.1. Yaşam Çözümlemesinde Parametrik Olmayan Yöntemler	5
2.1.1 Kaplan-Meier Yöntemi.....	5
2.1.2 Log-Rank Testi	7
2.2. Cox Orantılı Tehlikeler Modeli	7
2.3. Yarışan Riskler	8
2.3.1. Birikimli Etki Fonksiyonu Tahmini	9
2.3.2. Nedene Özgü Tehlike Modeli	10
2.3.3 Alt Dağılım Tehlike Modeli	11
2.4. Yaşam Tabloları	12
3. GÖRELİ YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ	15
3.1. Gözlenen Yaşam Olasılığı Tahmini	17
3.2. Beklenen Yaşam Olasılığı Tahmini.....	18
3.2.1. Ederer I Yöntemi	19
3.2.2. Ederer II Yöntemi.....	21
3.2.3. Hakulinen Yöntemi	23
3.3. Yaş Standartlaştırma.....	25
3.3.1. Geleneksel Yöntem	26
3.3.2. Gözlenen-Beklenen Yöntemi	27
3.3.3. Brenner I Yöntemi	28
3.3.4. Brenner II Yöntemi.....	28
3.4. Aşırı Tehlike Modeli	30
3.4.1. Tam Olabilirlik Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli.....	31
3.4.2. Poisson Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli	32
3.4.3. Hakulinen ve Tenkanen Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli.....	33
4. UYGULAMA.....	35
4.1. Görelî Yaşam Yaklaşımıyla Yaşam Tablosu Tahminleri.....	35

4.2. Yaş Standartlaştırma ile Görelî Yaşam Olasılığı Tahminleri.....	42
4.3. Kaba Ölüm Olasılığı Tahminleri.....	45
4.4. Aşırı Tehlike Modeli	48
4.4.1. Tam Olabilirlik Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli.....	48
4.4.2. Poisson Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli	49
4.4.3. Hakulinen ve Tenkanen Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli.....	50
5. SONUÇ.....	52
KAYNAKÇA	55

ÇİZELGELER

Çizelge 4.1.	Görelî yaşâm yaklaşımı ile elde edilen yaşâm tablosu tahmini.....	37
Çizelge 4.2.	45-59 yaş grubu için görelî yaşâm yaklaşımı ile elde edilen yaşâm tablosu tahmini.....	37
Çizelge 4.3.	60-74 yaş grubu için görelî yaşâm yaklaşımı ile elde edilen yaşâm tablosu tahmini.....	38
Çizelge 4.4.	75+ yaş grubu için görelî yaşâm yaklaşımı ile elde edilen yaşâm tablosu tahmini.....	38
Çizelge 4.5.	Beklenen görelî yaşâm ve net yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	39
Çizelge 4.6.	45-59 yaş grubu için beklenen görelî yaşâm ve net yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	40
Çizelge 4.7.	60-74 yaş grubu için beklenen görelî yaşâm ve net yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	41
Çizelge 4.8.	75+ yaş grubu için görelî yaşâm ve net yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	41
Çizelge 4.9.	Yaş standartlaştırması için kullanılan ağırlıklar.....	42
Çizelge 4.10.	Yaş standartlaştırma ile 45-59 yaş grubu için görelî yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	43
Çizelge 4.11.	Yaş standartlaştırma ile 60-74 yaş grubu için görelî yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	43
Çizelge 4.12.	Yaş standartlaştırma ile 75+ yaş grubu için görelî yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini.....	44
Çizelge 4.13.	Yaşı 44'ten büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları.....	46
Çizelge 4.14.	Yaşı 59'dan büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları.....	46
Çizelge 4.15.	Yaşı 75'ten büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları.....	47
Çizelge 4.16.	Tam Olabilirlik Yaklaşımı ile Kurulan Model Sonuçları.....	49
Çizelge 4.17.	Poisson Yaklaşımı ile Kurulan Model Sonuçları.....	50
Çizelge 4.18.	Hakulinen ve Tenkanen Yaklaşımı ile Kurulan Model Sonuçları.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

KM	Kaplan Meier
AIC	Akaïke Bilgi Kriteri
BIC	Bayesci Bilgi Kriteri

1.GİRİŞ

Yaşam olasılığı, belirli bir zaman aralığında hastaların hayatta kalma olasılıklarını ifade eden temel bir kavram olmasına rağmen bu olasılığın hesaplanmasında önemli farklılıklarla karşılaşmaktadır. Araştırmacıların çoğu yaşam olasılığı ile ilgili hesaplamalarda adil bir sonuca ulaşabilmek için ilgilenilen hastalık nedeniyle gerçekleşmemiş olan ölümleri ele almamaktadır. Bazı araştırmacılar yalnızca bir operasyon nedeniyle gerçekleşmiş ölümleri hariç tutarken, bazıları ise ilgilenilen hastalığın ölüm anında mevcut olup olmadığının bilinmediği ölümleri hariç tutmaktadır. Özellikle kanser kayıtlarına sahip hastanelerin çoğunda hastane dışında ölen hastaların ölüm belgelerinin bir kopyası bulunmamaktadır. Bu nedenle, ölüm zamanı hakkında doğru bilgilerin elde edildiği birçok durumda bile ölüm nedeni ile ilgili bilgi genellikle mevcut değildir. Ayrıca, ölüme yol açan durumlarla ilgili bilgiler ölüm belgelerinde eksik veya yanlış olabilmektedir (Erhardt, 1958; Spiegelman ve ark., 1958; Ederer, Axtell ve Cutler, 1961).

Bilgilerin doğruluğu ile ilgili problemlerin yanı sıra doğru bilgileri yorumlamak da genellikle zor olmaktadır. Ayrıca çoğu kanser hastası orta yaşı geçmiş olduğundan hastaların ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden ölme riskleri ihmal edilebilir düzeyde olmamaktadır. Yapılan analizlerde bu riskin her zaman göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Kitleye dayalı kanser araştırmalarında çoğunlukla, nedene-özgü ve kaba olasılıklar yerine görelî yaşam olasılıkları kullanılmaktadır. Görelî yaşam olasılığı hesaplamalarında yarışan risklerden kaynaklanan aşırı tehlike düzeltilerek ilgilenilen hastalık için ölüm olasılıkları tahmin edilmektedir. Yani görelî yaşam çözümlemesi, ilgilenilen hastalık türünden kaynaklanan ölümleri diğer tüm nedenlere bağılı ölümlerden ayrı tutmaya çalışmaktadır. Görelî yaşam olasılığı, ilgili kuşakta tüm nedenlere bağılı gözlenen yaşam olasılığı ve kitlede karşılaştırma yapmaya uygun bir grup için beklenen yaşam olasılığı kullanılarak hesaplanır (Nelson ve ark., 2008).

Birikimli görelî yaşam olasılığını hesaplamak için koşullu görelî yaşam olasılıklarının çarpımına dayanan yöntem Ederer ve Heise (1959) tarafından önerilmiştir. Ederer ve ark. (1961) tarafından önerilen bir başka yöntemde ise birikimli görelî yaşam olasılığı, birikimli

gözlenen yaşam olasılığının birikimli beklenen yaşam olasılığına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Sırasıyla Ederer II ve Ederer I yöntemleri olarak bilinen bu iki yöntem ile elde edilen sonuçlar, özellikle takip süresinin on yılı aştığı durumlarda belirgin şekilde farklılık göstermektedir (Hakulinen, 1977; Hakulinen, 1982; Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011). Literatürde yaygın kullanılan bir diğer yöntem ise Hakulinen (1982) tarafından önerilmiştir. Bu yöntem, görelî yaşam olasılığının yıllar içinde sabit kaldığı ve bilgi içeren durdurmanın (informative censoring) olduğu durumlarda optimal sonucu veren bir yöntemdir. Bilgi içeren durdurma, çalışma ile ilgili nedenlerden dolayı bireylerin takibi bırakıldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Kanseri araştırmalarında olduğu gibi görelî yaşam olasılığının yıllar içinde sabit kalmadığı durumlarda da Hakulinen yöntemi kullanılmıştır. Ederer I, Ederer II ve Hakulinen tahmin edicileri, görelî yaşam olasılığı tahmininde beklenen yaşam olasılığını hesaplamak için önerilmiş olsa da net yaşam olasılığının tahmin edicileri olarak da yorumlanmıştır.

Görelî yaşam çözümlemesinde tehlike yerine aşırı tehlike ile ilgilenilmektedir. Aşırı tehlike, tüm nedenlere bağlı ölüm olasılığı ile kitleden karşılaştırılabilir bir gruba ait beklenen ölüm olasılığı arasındaki fark olarak tahmin edilir. Görelî yaşam çözümlemesinde aşırı tehlike doğrudan tahmin edilmeye çalışılır (Nelson ve ark., 2008).

Aşırı tehlikeyi modellemek için kullanılan yaygın yöntemler, orantılı tehlikeler varsayımını (Hakulinen ve Tenkanen, 1987; Estève ve ark., 1990; Sasieni, 1996; Dickman ve ark., 2004; Nelson ve ark., 2007; Perme, Henderson ve Stare, 2009) veya toplamsal bir modelin benimsenmesini (Zahl ve Aalen, 1998; Aalen, Borgan ve Gjessing, 2008; Cortese ve Scheike, 2008) gerektirmektedir. Modellemeyi içeren herhangi bir yaklaşım, modelde kullanılan varsayımların geçerliliğine bağlı olacaktır. Perme, Stare ve Esteve (2012), net yaşam olasılığı için herhangi bir varsayım gerektirmeyen yeni bir net yaşam olasılığı tahmin edicisi önermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada Ederer I, Ederer II ve Hakulinen tahmin edicilerinin net yaşam olasılığı olarak yorumlanmasının yanlış sonuçlara neden olacağı da belirtilmiştir.

Görelî yaşam çözümlemesinin teorisi ile ilgili yapılan çalışmalar 1960'lı yıllara dayanmakla birlikte bu yöntemler için kullanılan istatistiksel yazılımlar 2000'li yıllarda ortaya çıkmaya başlamıştır. Dickman ve ark. (2004), görelî yaşam çözümlemesi için SAS kodu önermişlerdir. Pohar ve Stare (2006), çeşitli yaklaşımların mevcut olduğunu (Dickman ve

ark., 2004; Giorgi, Payan ve Gouvernet, 2005) ancak yaygın olarak kullanılan bir istatistiksel yazılımın bulunmadığını belirterek farklı görelî yaşam modelleri için uyumlu bir R paketi önermişlerdir. Daha sonra Dickman ve Coviello (2015) tarafından önerilen Stata kodunda ise kaba ve net ölüm olasılığı gibi çeşitli ölçümlerin ve yaşam tablosu tahminlerinin hesaplanması, görelî yaşam çözümlemesi çerçevesinde ele alınmıştır.

Bu tez çalışmasının amacı görelî yaşam çözümlemesinin incelenmesi ve yarışan riskleri içeren bir veri kümesi kullanılarak uygulamasının yapılmasıdır. Çalışmanın ikinci bölümünde yaşam çözümlemesi hakkında temel bilgiler verilmiş ve üçüncü bölümde ise görelî yaşam çözümlemesi incelenmiştir. Dördüncü bölümde prostat kanseri verileri için görelî yaşam çözümlemesi yöntemleri uygulanmış ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır.

2. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ

Yaşam çözümlemesi, belirli bir olayın meydana gelmesine kadar geçen süre ile ilgilenilen durumlarda kullanılmaktadır. Olay meydana gelene kadar geçen süre; yaşam süresi, başarısızlık süresi gibi farklı terimlerle ifade edilmektedir. İlgilenilen olay her zaman olumsuz (ölüm, hastalık vs.) olmak zorunda değildir, olumlu bir olay (evlenme, işe girme vs.) için de bu çözümleme yapılmaktadır (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

Her birey için yaşam süresi, başlangıç noktasından ilgilenilen olayın meydana geldiği zamana kadar geçen süredir. Uzun süreli çalışmalarda ilgilenilen olaya kadar geçen sürenin durdurulduğu durumlarla karşılaşılabılır. Bu da, bazı bireyler için takibin tamamlanamadığı ve dolayısıyla olayın gerçekleşmediği anlamına gelir.

Durdurmanın genel olarak üç nedeni vardır: (a) olay, takip süresi içinde meydana gelmemiş olabilir, (b) belli bir tarihten sonra bireyler takip edilememiş olabilir, (c) ilgilenilen olay dışındaki bir nedenden başarısızlık gerçekleşmiş olabilir. Bütün bu durumlarda bireylere ait gerçek yaşam süresi bilinmemektedir. Durdurma kavramı ile, her bir birey için iki tür bilgi elde edilmektedir: (a) bireyin olayı deneyimlediği zaman veya bireyin en son takip edildiği zaman, (b) zamanın bir olay zamanı mı yoksa bir durdurma zamanı mı olduğunu ifade eden bir gösterge. Başka bir deyişle, her bir bireye ait ya olay gerçekleşene kadar geçen yaşam süresi ya da durdurulma süresi vardır. Durdurulmuş gözlemlerin analize dahil edilmemesi yanlı sonuçlara neden olabilmekte ve tahminlerin güvenilirliğini azaltabilmektedir (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

Sağdan durdurma, bir birey olay meydana gelmeden önce çalışmayı terk ettiğinde veya olay meydana gelmeden önce çalışma sona erdiğinde gerçekleşmektedir. Aralıklı durdurma, ilgilenilen olaya kadar geçen süre tam olarak bilinmediğinde ama olay zamanının belirli bir aralığa düştüğü bilindiğinde gerçekleşmektedir. Soldan durdurma ise, ilgilenilen olayın takipten önce gerçekleştiği durum olarak ifade edilmektedir.

Yaşam dağılımlarını anlamak ve tanımlamak için iki temel fonksiyona ihtiyaç vardır. Yaşam fonksiyonu $S(t)$, bir bireyin belirli bir zamandan (t zamanından) daha uzun süre yaşama olasılığı olarak tanımlanır ve aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(x)dx, \quad 0 < t < \infty \quad (2.1)$$

Tehlike fonksiyonu $\lambda(t)$, t zamanına kadar yaşayan bir bireyin $[t, t + \Delta t]$ aralığında yaşamının sona erme riskidir, anlık başarısızlık hızı olarak tanımlanır ve aşağıdaki gibi verilir:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T > t)}{\Delta t} \quad (2.2)$$

(Kleinbaum ve Klein, 2012). Tehlike fonksiyonu, koşullu bir başarısızlık hızıdır (t zamanına kadar hayatta kalanlara bağlıdır). Başarısız olmamaya odaklanan yaşam fonksiyonunun aksine tehlike fonksiyonu başarısızlığa, yani meydana gelen olaya odaklanmaktadır (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a). Tehlike fonksiyonu $\lambda(t)$, aktüeryal yaklaşımda ölümlülük gücü (force of mortality) olarak da adlandırılır ve $\mu(t)$ ile gösterilir.

2.1. Yaşam Çözümlemesinde Parametrik Olmayan Yöntemler

Parametrik olmayan yöntemler, çoğu yaşam çözümlemesi için uygun bir başlangıç noktası olmaktadır. Bu yöntemler, parametrik varsayımlar yapmaya gerek kalmaksızın yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonunun tahmin edilmesini sağlamaktadır. Bir diğer özellikleri, durdurma verilerini hesaba katarak yaşam verilerini grafiksel olarak göstermenin sezgisel bir yolunu sağlamalarıdır. Ayrıca bu yöntemler, grupların yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için idealdir. Yaşam verileri için daha karmaşık yaklaşımlarda (örneğin orantılı tehlikeler varsayımı) bazı model varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığı hakkında bilgi edinmek için de parametrik olmayan yöntemler kullanılabilir.

Parametrik olmayan yöntemler, yaşam sürelerinin dağılımı hakkında herhangi bir varsayımda bulunmamaktadır. Bu durum, yaşam verileri çoğunlukla çarpık bir dağılıma sahip olduğundan parametrik olmayan yöntemlerin tercih edilmesini sağlamaktadır (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

2.1.1 Kaplan-Meier Yöntemi

Yaşam fonksiyonu için kullanılan en yaygın parametrik olmayan yöntem Kaplan-Meier (KM) tahminidir. Bu yöntemde, yaşam süreleri ve durdurma süreleri kullanılarak bireylere

ait birikimli yaşam olasılığı hesaplanabilir. KM tahmini aynı zamanda "çarpım limit tahmini" olarak da bilinmektedir (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

KM yönteminde kullanılan üç varsayım vardır. İlk olarak, herhangi bir zamanda durdurulmuş bireylerin takip edilmeye devam edilen bireyler ile aynı yaşam olasılığına sahip olduğu varsayılmaktadır. İkinci olarak, çalışmaya daha erken ve daha geç dahil edilen bireyler için yaşam olasılıklarının aynı olduğu varsayılmaktadır. Son olarak ise, ilgilenilen olayın belirtilen zamanda gerçekleştiği varsayılmaktadır. Bu, olayın düzenli bir incelemede tespit edilebileceği bazı durumlarda sorun yaratmaktadır. Çünkü burada tek bilinen olayın iki inceleme arasında gerçekleşmiş olduğudur (Goel, Khanna ve Kishore, 2010).

KM tahmini, belirli bir zaman noktasında ilgilenilen olayın meydana gelme olasılıklarının hesaplanmasını içerir. Her bir zaman aralığı için yaşam olasılığı, hayatta kalan birey sayısının risk altındaki birey sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Başarısız olan veya takibi bırakılan bireyler "riskli" olarak ele alınmazlar ve "durdurulmuş" olarak değerlendirilirler (Goel, Khanna ve Kishore, 2010).

KM tahmini aşağıdaki gibi verilir:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:t_i < t} \left(1 - \left(\frac{d_i}{n_i} \right) \right) \quad (2.3)$$

Burada n_i , t_i zamanında riskte olan bireylerin sayısını ve d_i ise t_i zamanında başarısız olan bireylerin sayısını ifade eder.

KM yaşam olasılıkları istatistiksel belirsizliğin bir ölçüsünü içermelidir. Standart hata, ilgilenilen olayın gerçekleştiği veya gerçekleşmediği herhangi bir zaman noktasında hesaplanabilir. Bazı durumlarda standart hata veya güven aralığı, zaman içerisinde artabilir. Bu durum, takip süresince risk altındaki birey sayısının azaldığını gösterir (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

2.1.2 Log-Rank Testi

Log-rank testi, iki veya daha fazla grubun yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Durdurmanın bilgi içermediğini varsayan bu parametrik olmayan test, her bir grupta gözlenen ve beklenen olayları karşılaştırmaya dayanmaktadır (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a). İki grup için log-rank test istatistiği, i ; grup indisi, E_i ; her bir gruptaki beklenen olay sayısı ve O_i ; gözlenen olay sayısı olmak üzere aşağıdaki gibidir:

$$\text{Log - rank test istatistiği} = \frac{(O_i - E_i)^2}{\text{Var}(O_i - E_i)}, \quad i = 1, 2 \quad (2.4)$$

$$\text{Var}(O_i - E_i) = \sum_i \frac{n_{1f}n_{2f}(m_{1f} + m_{2f})(n_{1f} + n_{2f} - m_{1f} - m_{2f})}{(n_{1f} + n_{2f})^2(n_{1f} + n_{2f} - 1)}, \quad i = 1, 2$$

Burada, $t_{(f)}$; sıralı başarısızlık zamanını, n_{if} ; aralığın başında riskte olan bireylerin sayısını ve m_{if} ; aralığın içinde başarısız olan bireylerin sayısını ifade etmektedir. Yokluk hipotezi, “iki grubun yaşam olasılığı arasında anlamlı bir farklılık yoktur.” biçiminde kurulmaktadır. Bu yokluk hipotezi altında log-rank testi yaklaşık olarak 1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımı ile karşılaştırılır. Log-rank test istatistiği, ikiden fazla gruba sahip değişkenlere de uygulanabilir. Ancak karşılaştırma sayısı arttıkça, manuel olarak hesaplanması daha karmaşık bir hale gelebilir ve istatistiksel güç azalabilir (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

Log-rank testi bir hipotez testi iken KM grafiği yaşam fonksiyonunun görsel bir temsilini sunmaktadır.

2.2. Cox Orantılı Tehlikeler Modeli

Parametrik olmayan yöntemler genel olarak yaşam fonksiyonunu incelerken, yaşam modellerinde odak nokta tehlike fonksiyonudur. Buna rağmen Cox orantılı tehlikeler modeli, ilk olarak Cox (1972) tarafından klinik deneylerde tedavi ve prognostik faktörlere bağlı yaşam farklılıklarını belirlemek için önerilmiştir (Cox, 1972; Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a). Bu model aşağıdaki gibidir:

$$\lambda(t, \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \quad (2.5)$$

Burada $h_0(t)$; temel tehlike fonksiyonu, \mathbf{x} ; açıklayıcı değişken vektörü ve $\boldsymbol{\beta}'$; regresyon katsayıları vektörüdür.

Cox orantılı tehlikeler modeli yarı parametrik bir yaklaşım olarak belirtilir. Çünkü yaşam süresinin dağılımına ilişkin bir varsayım içermemektedir. Ancak diğer istatistiksel modellerde olduğu gibi bu modelde de bazı varsayımların sağlanması gerekmektedir. Bu model alternatif parametrik yaşam modellerine göre daha az varsayıma sahiptir.

Modelin temel varsayımı, gruplar arasındaki tehlike oranının zamandan bağımsız ve sabit olduğudur. Bu, orantılı tehlikeler varsayımı olarak da bilinir. Eğer açıklayıcı bir değişkenin takip süresinin başında yaşam ile arasında güçlü bir ilişki varsa ve zaman içinde değişkenin etkisi azalır, bu durum varsayımın ihlali anlamına gelecektir. Bir diğer varsayım, modeldeki açıklayıcı değişkenlerin bazı dönüşümlerden yararlanabileceğidir. Bu varsayım bir anlamda orantılı tehlikeler varsayımına bağlıdır. Çünkü bu durum açıklayıcı değişkenin belli bir formu için geçerli olabilirken başka bir türünde geçerli olmayabilmektedir. Bu durumun en yaygın örneği, yüksek oranda çarpıklığa sahip değişkenler için log dönüşümünün kullanılmasıdır. Son olarak, bu modelde gözlemlerin bağımsız olduğu ve bilgi içeren durdurmanın olmadığı varsayılmaktadır (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

Orantılı tehlikeler varsayımının sağlanıp sağlanmadığını değerlendirmenin üç temel yolu vardır. Bunlardan ilki KM tahmininin kullanımını içerir. Kategorik bir açıklayıcı değişken, orantılı tehlikeler varsayımını karşılıyorsa yaşam eğrilerinin birbirine paralel olması beklenir. Ancak bu yöntem çok düzeyli kategorik değişkenlere uygulandığında yanlış sonuçlara neden olabilir ve gruplandırılmamış sürekli değişkenler ile kullanılması mümkün değildir. Orantılı tehlikeler varsayımını kontrol etmenin ikinci yolu, açıklayıcı değişkenlerin tehlike üzerindeki etkisinin zaman içinde değişip değişmediğini test etmektir. Bu, zaman ile açıklayıcı değişken arasındaki etkileşimi modele dahil ederek yapılabilir. Bir diğer yöntem ise Schoenfeld artık grafiklerinin kullanımınıdır (Schoenfeld, 1982; Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022a).

2.3.Yarışan Riskler

Bireylerin birden fazla olay veya başarısızlık nedeni için risk altında olduğu çalışmalarda, yarışan riskler ile karşılaşılmaktadır. Örneğin ölüm riski olarak kanserin incelendiği bir

çalışmada bazı hastalar takip süresi boyunca kanser harici nedenlerden ölebilirler. Bu hastaların ölüm nedeni kanser değildir, ancak takip süresinin sonunda artık yaşamıyorlardır (Sertkaya, 2001; Bakoyannis ve Touloumi, 2012; Karasoy ve Tutkun, 2016).

Yarışan risklerin incelenmesinde iki matematiksel yaklaşım kullanılmaktadır. İlk yaklaşımda, yarışan risklerin varlığında yaşam verileri iki değişkenli rastgele değişken olarak (T, C) biçiminde ifade edilir. Durdurma değişkeni C , ilgilenilen olayın gözlenmesi durumunda 1 ile ifade edilir. Eğer gözlem durdurulmuş ise C , 0 ile gösterilir. $C=1$ olduğu durumda T , olayın meydana geldiği zamanı; $C=0$ olduğu durumda ise gözlemin durdurulduğu zamanı belirtir (Pintile, 2006). İkinci matematiksel yaklaşımda ise her olası olay veya başarısızlık türü için gizli başarısızlık süresi (latent failure time) değişkeninin (p) olduğu varsayılır. Yarışan risklerin mevcut olduğu çalışmalarda, yalnızca gizli başarısızlık sürelerinin (T_1, T_2, \dots, T_p) minimumu ve buna karşılık gelen başarısızlık nedeni (C) gözlenir. Matematiksel olarak $T = \min(T_1, T_2, \dots, T_p)$ ve durdurma değişkeni C ise, gözlemin durdurulduğu durumda 0; diğer durumlarda $C=i, i=1, 2, \dots, p$ şeklinde olacaktır (Pintile, 2006; Bakoyannis ve Touloumi, 2012).

İstatistiksel yöntemler, yarışan riskler altında tahminleme ve modelleme için nedene özgü tehlike fonksiyonu (cause-specific hazard function) ve birikimli etki fonksiyonu (cumulative incidence function, CIF) gibi gözlemlenebilir niceliklere odaklanmaktadır.

2.3.1. Birikimli Etki Fonksiyonu Tahmini

Birikimli etki fonksiyonu yarışan risklerin olduğu durumda, ilgilenilen olayın görülme sıklığını tahmin etmeyi sağlar. Yarışan olayı yaşayan bireyler ilgilenilen olayla ilgili risk altında kabul edilmezler (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022b).

Birikimli etki fonksiyonu;

$$\hat{F}_j(t) = \sum_{m:t_m \leq t} \hat{\lambda}_j(t_m) \hat{S}(t_{m-1}) \quad (2.6)$$

biçimindedir. Yukarıdaki eşitlikte;

$$\hat{\lambda}_j(t_m) = \frac{d_{jm}}{n_m},$$

$$\hat{S}(t_{m-1}) = \prod_{i=1}^{m-1} \left(1 - \left(\frac{d_i}{n_i} \right) \right)$$

biçiminde elde edilir. Burada t_m ; m 'inci başarısızlık süresi, d_{jm} ; t_m zamanında j nedeninden dolayı meydana gelen ölüm sayısı, d_m ; bütün nedenlerden kaynaklı ölümlerin sayısı ve n_m ; t_m zamanında risk altındaki bireylerin sayısıdır.

Genel olarak kullanılan yanlış yaklaşım ilgilenilen olay dışındaki nedenlerden kaynaklı ölümlerin durdurulmuş gözlem olarak ele alınarak, KM tahmin edicisinin ($\hat{S}(t)$) hesaplanması ve tümleyeni 1- KM'nin $\hat{F}(t)$ yerine kullanılmasıdır. Örneğin iki olay olduğu durumda 1- KM, birinci tür olay tehlikesinin bir fonksiyonudur ve ikinci tür olay tehlikesine bağlıdır. $\hat{F}_1(t)$ ve $\hat{F}_2(t)$ ise 1. ve 2. tür olay tehlikelerinin bir fonksiyonudur. Bir başka deyişle 1-KM, yalnızca ilgilenilen olay türünün tehlikesine bağlıyken $\hat{F}(t)$, iki olay türüne de bağlıdır. İlgilenilen olay gerçekleştiğinde ve yarışan bir risk olmadığı durumda birikimli etki, 1-KM tahminine eşit olacaktır. Yarışan riskler ilgilenilen olaydan daha fazla ortaya çıkarsa 1-KM ile $\hat{F}(t)$ arasındaki fark büyüyecek ve $1-KM \geq \hat{F}(t)$ olacağından 1-KM kullanıldığı durumlarda ilgili ölüm nedeninin birikimli etki fonksiyonu gerçekte olduğundan fazla hesaplanmış olacaktır. Bu durum, fonksiyonların tahmin edilmesinde başarısız sonuçlara neden olacaktır (Bakoyannis ve Touloumi, 2012; Karasoy ve Tutkun, 2016).

2.3.2. Nedene Özgü Tehlike Modeli

Nedene özgü tehlike, yarışan risklerin mevcut olduğu durumda ilgilenilen bir olayın anlık başarısızlık hızını (instantaneous failure rate) ifade eder (Putter, Fiocco ve Geskus, 2007; Geskus, 2016; Schuster ve ark., 2020). Nedene özgü tehlikeyi modellemek için Cox orantılı tehlikeler modelinden faydalanılmaktadır. Nedene özgü tehlike modeli, j başarısızlık türü için aşağıdaki gibidir:

$$\lambda_j(t; \mathbf{x}) = \lambda_{0j}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}) \quad (2.7)$$

Bu tehlike fonksiyonu, bireyleri yarışan olayı deneyimledikleri anda risk kümesinden çıkararak tahmin edilmektedir. Yani nedene özgü tehlike, ilgili olay dışındaki tüm yarışan olayların durdurularak ele alındığı klasik bir Cox orantılı tehlikeler modeli uygulanarak tahmin edilebilmektedir (Schuster ve ark., 2020).

Yaygın yaklaşım, her bir ölüm nedeni için ayrı modeller kurmak olsa da yarışan bütün nedenler için nedene özgü tehlike modellerini aynı anda kurgulamak ve açıklayıcı değişkenlerin etkilerinin farklı ölüm nedenleri üzerindeki eşitliğini test etmek de mümkündür. Nedene özgü tehlike modeli için kullanılan iki yaklaşım vardır. İlki, her bir ölüm nedeni için ayrı orantılı tehlikeler modeli kurgulayarak elde edilen tahminlerle özdeş tahminleri veren ölüm nedenine göre tabakalandırma yapmaktır. İkincisi ise ölüm nedenini, ölüm nedenleri arasında orantılı tehlikeler varsayımını sağlayan bir açıklayıcı değişken olarak modele dahil etmektir. Ancak ikinci varsayımın biyomedikal araştırmalarda birçok durumda uygun olmayabileceği belirtilmiştir (Bakoyannis ve Touloumi, 2012).

2.3.3 Alt Dağılım Tehlike Modeli

Nedene özgü tehlike fonksiyonları hastaların tedaviden aldığı genel faydayı veya zararı ölçümlenmemektedir. Bu gibi bazı durumlarda birikimli etki fonksiyonunun modellenmesi daha doğru olabilir. Fine ve Gray (1999), birikimli etki fonksiyonunun kullanımıyla bir regresyon modellemesi önermişlerdir (Fine ve Gray, 1999; Bakoyannis ve Touloumi, 2012):

$$\lambda_j^{\text{sub}}(t; \mathbf{x}) = \lambda_{0j}^{\text{sub}}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}) \quad (2.8)$$

Bu model, ilgilenilen olayın alt dağılım tehlike fonksiyonunu ifade eden yarı parametrik bir modeldir. Burada j başarısızlık türü için λ_j^{sub} ; alt dağılım tehlike fonksiyonu, $\lambda_{0j}^{\text{sub}}$; alt dağılımın temel tehlike fonksiyonu, \mathbf{x} ; açıklayıcı değişken vektörü ve $\boldsymbol{\beta}'_j$; regresyon katsayıları vektörüdür.

Belirli bir olay türü için alt dağılım tehlike fonksiyonu henüz o olayı deneyimlememiş bireylerde ilgili olay türünün anlık meydana gelme hızı olarak tanımlanır. Bu durum, yarışan olayı deneyimleyen bireylerin risk grubunda kalmaya devam ettiği anlamına gelir. Alt dağılım tehlike modeli için risk kümesi yalnızca o anda ilgilenilen olayı deneyimlememiş

bireyleri değil, aynı zamanda daha önce yarışan bir olayı deneyimlemiş bireyleri de içerir (Rossello ve González-Del-Hoyo, 2022b).

Fine ve Gray (1999) yöntemi Cox orantılı tehlikeler modelinin, tehlikenin alt dağılım tehlikesi olarak yer değiştirdiği bir versiyonu olarak kabul edilebilir (Pintile, 2006). Bu yöntemde, Cox orantılı tehlikeler modelinde olduğu gibi hem nedene özgü tehlike fonksiyonunun hem de alt dağılım tehlike fonksiyonunun zaman içinde orantılı olduğu varsayılmaktadır. Bu, Schoenfeld artıkları kullanılarak kontrol edilebilir (Schoenfeld, 1982; Schuster ve ark., 2020).

Yarışan risklerin analiz edildiği durumlarda iki varsayımın sağlanması önemlidir. İlki orantılı tehlikeler varsayımı, diğeri ise yarışan risklerinin bağımsızlığıdır. Her bir ölüm nedeninin ölümlülük gücü, bir ya da daha çok riskin ihmal edildiği durumda sabit kalıyorsa yarışan riskler bağımsızdır (Karasoy ve Tutkun, 2016).

Yarışan riskler ile ilgili araştırmalarda sık görülen bir durum, bazı bireyler için ölümün asıl nedeninin bilinmemesidir. Bu bilinmezlik pratikte tamamen rastgele olarak kabul edilmeyebilir ve ilgili bireylerin analizden çıkarılması da tavsiye edilmez. Bunun yerine eksik veriler için uygun teknikler uygulanmalıdır. Bir diğerkonu ise, bazı bireyler çalışmaya risklerin başlangıcından itibaren dahil edilmemiş daha sonraki bir aşamada gözlemlenmeye başlamış olabilirler. Bireyin takibe başlanma zamanı ve ölüm riski birbirinden bağımsız ise nedene özgü tehlike modeli ve Fine ve Gray (1999) modeli bu problemin üstesinden gelebilecek yöntemlerdir. Bağımsızlığın sağlanamadığı durumlar, klasik yaşam çözümlemesinde olduğu gibi yanlış tahminlere yol açabilmektedir.

Yarışan riskleri daha net bir şekilde anlamak için hem nedene özgü tehlikelerin hem de birikimli etki fonksiyonunun eşzamanlı olarak araştırılması gerekmektedir (Bakoyannis ve Touloumi, 2012).

2.4. Yaşam Tabloları

Yaşam tablosu, yaşa özgü ölüm oranlarının düzenlenmiş halidir ve günümüzde yaşam verilerini anlamak için bir temel oluşturmaktadır. Yaşam tablosunda yaşam verilerinin iki temel özeti olan yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonu da dahil olmak üzere bazı temel istatistikler kullanılmaktadır (Selvin, 2008).

Kuşak (kohort) yaşam tablosu ve dönemsel (statik) yaşam tablosu olmak üzere temel olarak iki çeşit yaşam tablosu bulunmaktadır. Kuşak yaşam tablosu, bir kitlenin ilk üyesinin doğumundan son üyesinin ölümüne kadarki yaşam süreleri kaydedilerek toplanan verilerden oluşur. Dönemsel yaşam tablosu ise, bir kitlenin belli bir dönem için yaşa özgü yaşam ve ölüm oranlarını tahmin etmeyi amaçlamaktadır (Farahat, 2020). Dönemsel yaşam tabloları yaygın olarak kullanılır ve mevcut ölüm deneyimini yansıtır. Bundan 10 yıl önce ya da 10 yıl sonra aynı yaşta bireylerin aynı deneyime sahip oldukları ya da olacakları sonucu çıkarılamaz. Bu nedenle dönemsel yaşam tabloları, geleceğe yönelik tahminlerde çok faydalı olmamaktadır. Bununla birlikte derlenmesi ve kullanılması nispeten kolaydır. Kuşak yaşam tablosu, aynı bireylerin yaşamları boyunca ölüm oranlarına dayandığından bir kitlenin deneyimlediği ölümlerin tarihsel bir kaydını sunmaktadır ve bunun bir sonucu olarak uzun ömürlülükle ilgili gelecekteki eğilimlerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Ancak eksiksiz bir kuşak yaşam tablosunun hazırlanması için uzun yıllara dayanan verilere ihtiyaç vardır. Ayrıca yaşam süreleri henüz tamamlanmamış bireyler için verilerin tahmin edilmesi de gerekebilmektedir (Statistics New Zealand, 2006).

Her iki türdeki yaşam tablosunun da kısaltılmış ve tamamlanmış halleri olabilmektedir. Kısaltılmış yaşam tablosu seçilen herhangi bir uzunluktaki (tipik olarak beş yıllık) yaş aralıkları dizisine dayanır. Tamamlanmış yaşam tablosunda ise yaşam tablosu bileşenleri gözlenen ölüm verilerinden faydalanılarak oluşturulur ve bir tam yıllık yaş aralıklarına uygulanır (Selvin, 2008; Başar 2013).

Yaşam tablosunun temel bileşenleri aşağıda yer almaktadır:

- Yaş (x): Yaşam tablosunda tanımlanan bireylerin yaşını ifade eder. Açık uçlu verilen yaş aralıkları dışında (90+ vs.) her yaş aralığı bir yıldır.
- Yaşayan birey sayısı (l_x): x yaşında yaşayan (risk altındaki) bireylerin sayısını ifade eder.
- Ölüm sayısı (d_x): x ve $x+1$ yaşları arasındaki (1 yıl içindeki) ölümlerin sayısını ifade eder.
- $(l_x - d_x)$ ifadesi, x ile $x+1$ aralığında yaşayan bireylerin sayısını ifade eder. Bu ifade için alternatif bir gösterim de l_{x+1} biçimindedir.
- Ölüm olasılığı (q_x): x yaşında yaşayan bir bireyin $x + 1$ yaşından önce ölmesinin koşullu olasılığını ifade eder. $q_x = d_x / l_x$ şeklinde hesaplanır.

- Yaşam olasılığı (p_x): x yaşında yaşayan bir bireyin $x + 1$ yaşından sonra yaşamasının koşullu olasılığını ifade eder. $p_x = 1 - q_x$ biçiminde ifade edilir.
- Koşullu yaşam olasılığı p_x ve koşulsuz yaşam olasılığı (P_x) arasında net bir ayrım yapmak önemlidir. P_x , bir bireyin x yaşından sonra hayatta kalma olasılığını temsil eder. Yaşam tablosu gösteriminde, bu olasılıklar $p_x = l_x / (l_{x-1})$ (koşullu) ve $P_x = l_x / l_0$ (koşulsuz) biçimindedir.
- Yaşanan birey-yıllar sayısı (L_x): x ve $x + 1$ yaşları arasında tüm bireylerin yaşadığı toplam süreyi ifade eder.
- Yaşanan birey-yıllar toplamı (T_x): x yaşındaki tüm bireylerin x yaşından sonra yaşadığı toplam süreyi ifade eder. $T_x = L_x + L_{x+1} + L_{x+2} + \dots$ biçimindedir.
- Yaşam beklentisi (e_x): x yaşındaki bireyler tarafından yaşanan ek yılların ortalama sayısını ifade eder. $e_x = T_x / l_x$ biçimindedir.

Yaşam tablolarında çok yaşlı bireylerin ölüm oranları genellikle ayrıntılı olarak gösterilmez. Özellikle 80 yaş sonrasında risk altındaki bireylerin sayısının hızlı bir şekilde azalması nedeniyle son birkaç yaş aralığı, tek bir açık uçlu aralıkta birleştirilerek gösterilir (Selvin, 2008).

Yaşam tabloları ve yaşam çözümlemesi birbiriyle yakından ilişkilidir. Her iki teori de bir kitlenin takibi üzerinden açıklanmaktadır ve her ikisi de yaşam ve tehlike fonksiyonlarına dayanmaktadır. Aradaki fark, yaşam çözümlemesinin nispeten küçük bir kitlenin kısa bir süre boyunca takip edilmesiyle toplanan verilere uygulanması, yaşam tablosu yöntemlerinin ise genellikle büyük kitlelerden alınan yatay kesitli verileri analiz etmek için kullanılmasıdır. Bir yaşam tablosunun temel amacı, yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonu tahminlerini sağlamak için yaşam verilerini özetlemektir (Turkson, 2021).

3. GÖRELİ YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olay belirli bir hastalığa bağlı ölüm olduğunda ancak ölüm nedenleri bilinmediğinde veya güvenilmez olduğunda söz konusu hastalığa bağlı ölüm olasılığını doğrudan tahmin etmek mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda nedene özgü yaşam olasılıklarının hesaplanması karmaşık bir hale gelebilir ve görelî yaşam çözümlemesinden faydalanılır. Görelî yaşam çözümlemesinin ana kullanımı, kuşaklar arasındaki (farklı ülkeler, zaman içindeki farklı periyotlar vs.) yaşam olasılıklarını karşılaştırmaktır. İlgili hastalığa bağlı yaşam olasılığı, hastalık teşhisi koyulan bir grup ile kitle arasındaki görelî yaşam olasılığının bir ölçüsü olarak değerlendirilir (Pohar ve Stare, 2006; Sasieni ve Brentnall, 2017).

Birikimli görelî (cumulative relative) yaşam fonksiyonu aşağıdaki biçimde tanımlanır:

$$r(t) = \frac{S_0(t)}{S_p(t)} \quad (3.1)$$

Burada $S_0(t)$ gözlenen yaşam olasılığını ifade eder. $S_p(t)$ ise, kitle yaşam olasılığı veya beklenen yaşam olasılığı olarak ifade edilir ve kitleye ait yaşam tabloları kullanılarak tahmin edilir. Yöntemler genellikle $r(t)$ 'nin 1'den küçük olduğu verilere uygulanmasına rağmen $r(t)$, negatif olmayan herhangi bir sayı olabilir (Pohar ve Stare, 2006).

Hastalar takip süreleri boyunca ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden dolayı da ölmektedir. Bu nedenle tahmin edilen yaşam olasılıkları hastaların ilgili kanserden kaynaklı ölüm riskine ilişkin aşırı karamsar bir tablo verebilmektedir. Görelî yaşam çözümlemesi, kanser hastalarını kitle ile karşılaştırıldığında sahip oldukları aşırı ölüm riskinden arındırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden dolayı ölme olasılığı yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yüksek olduğundan farklı yaş yapılarına sahip hasta grupları arasında gözlenen yaşam olasılıkları karşılaştırılabilir durumda olmayabilir. Yaş gruplarında ilgilenilen kanser türünden kaynaklı ölümler ve başka nedenlerden kaynaklı ölümlerin birbirinden bağımsız süreçler olduğu varsayılırsa başka nedenlerden kaynaklı ölümler durdurulmuş olaylar olarak ele alınabilir (Hakulinen ve Dyba, 2007).

Kanser hastaları için yaşam olasılıkları incelenirken ilgilenilen kanser türü dışındaki nedenlerden kaynaklı ölümlerin etkisi için düzeltilmiş bir yaşam olasılığı ölçüsü olan net yaşam olasılığı kullanılır. Net yaşam olasılığının istatistiksel ve epidemiyolojik literatürde tutarlı bir tanımı bulunmamaktadır. Klinik ortamlarda yürütülen yaşam çözümlemesi çalışmalarında net yaşam olasılığını tahmin etmek için standart olarak nedene özgü yaşam olasılıkları hesaplanır. Hesaplamalar ilgilenilen hastalık dışındaki nedenlerden ölen hastaların yaşam süreleri durdurularak ve aktüeryal yöntemler veya KM tahmin edicisi gibi yaşam çözümlemesi yöntemleri kullanılarak elde edilir. Genel olarak kitleye dayalı çalışmalar ölüm nedeni, nüksler, yan etkiler gibi klinik sonuçlar açısından fazla güvenilir olmasa da uzun bir süre takip edilmiş fazla sayıda hastayı içermektedir. Ölüm nedeni hakkında çoğu zaman doğru ve güvenilir bilgiye ulaşılamadığından nedene özgü yaşam olasılıkları sorun yaratabilmektedir (Percy, Stanek ve Gloeckler, 1981; Dickman ve ark., 2004). Örneğin kolon kanseri olan bir hastada kolon kanseri karaciğer metastazına neden olursa ve ölüm gerçekleşirse hastanın ölüm nedeni yanlışlıkla karaciğer kanseri olarak belirtilebilir. Bu durum yaşam çözümlemesinde “diğer nedenlere bağlı ölüm” olarak sınıflandırılır ve hastanın yaşam süresi ölüm gerçekleştiği an durdurulur. Ölüm nedeni hakkında doğru bilgi mevcut olsa bile ölümün ilgili kansere bağlı olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmayacağını belirlemek genellikle zordur. Örneğin intihar nedenli veya tedavinin ikincil etkilerine bağlı ölümlerin nasıl sınıflandırılması gerektiği açık değildir. Nedene özgü yaşam çözümlemesinde bir ölümü kısmen kansere bağlı olarak sınıflandırmak mümkün değildir. Bir ölüm ya tamamen ilgilenilen kansere bağlı olarak ya da tamamen başka nedenlere bağlı olarak sınıflandırılabilir. Bu zorluklar nedeniyle kitleye dayalı kanser çalışmalarında net yaşam olasılığını tahmin etmenin yaygın bir yolu olarak göreceli yaşam olasılığı kullanılmaktadır. Göreceli yaşam olasılığı genellikle yaşam tablolarından, hastaların gözlenen yaşam olasılıklarının (tüm ölümlerin olay olarak kabul edildiği) kitleden karşılaştırılabilir bir grubun beklenen yaşam olasılığına oranı olarak tahmin edilir. Beklenen yaşam olasılığı ise yaygın olarak ülke çapındaki yaşam tabloları kullanılarak tahmin edilmektedir (Berkson ve Gage, 1950; Ederer, Axtell ve Cutler, 1961; Dickman ve ark., 2004).

Göreceli yaşam çözümlemesinin başlıca avantajı, ölüm nedenine ilişkin bilginin gerekli olmaması ve aşırı ölüm oranının doğrudan veya dolaylı olarak kansere atfedilebilir olup olmadığına bakılmaksızın kanser teşhisi koyulan hastaların yaşadığı aşırı ölüm oranının bir ölçüsünü sağlamasıdır (Dickman ve ark., 2004).

3.1. Gözlenen Yaşam Olasılığı Tahmini

Gözlenen yaşam olasılığını hesaplamak için yaygın olarak aktüeryal yaklaşım ve tehlike fonksiyonunun dönüşüm yöntemi (the method of transforming the hazard) kullanılmaktadır. Aktüeryal yaklaşımda hastaların hangi zaman aralığında öldüğü veya durdurulduğu bilgisi kullanılarak, her bir aralık için aralığa özgü yaşam olasılığı tahmini hesaplanır (Sandin, 2008). i . aralığın başlangıcına kadarki yaşam olasılığı bilindiğinde i aralığına ait yaşam olasılığı aşağıdaki gibi elde edilir:

$$p_{i,1} = 1 - \frac{d_i}{l_i - \frac{W_i}{2}} \quad (3.2)$$

Burada d_i ; i aralığındaki ölümlerin sayısı, W_i ; i aralığındaki durdurulmuş hasta sayısı ve l_i ; i aralığında risk altında olan hasta sayısıdır. l'_i ise risk altındaki etkin hasta sayısı (effective number at risk) olarak tanımlanır ve durdurulmuş hastaların ilgili aralığın yarısına kadar risk altında kabul edildiği varsayımıyla aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$l'_i = l_i - \frac{W_i}{2} \quad (3.3)$$

Zaman, her birey için kesin olarak biliniyorsa tehlike fonksiyonunun dönüşüm yöntemi kullanılarak i zaman aralığına özgü yaşam olasılığı,

$$p_{i,1} = \exp\left(-\frac{d_i}{Y_i} k_i\right) \quad (3.4)$$

biçiminde hesaplanır. Burada Y_i , i aralığında risk altındaki toplam kişi-zaman (total person-time) ve k_i , i aralığının yıl cinsinden uzunluğunu ifade etmektedir. Bu yöntemde tehlike fonksiyonunun zaman içinde sabit olduğu varsayılmaktadır. Eğer veri kümesinde soldan kesilme (left truncation) gibi bir durum yoksa iki yöntem de birbirine çok benzer tahminler sağlamaktadır (Sandin, 2008).

i aralığının sonuna kadar olan birikimli gözlenen yaşam olasılığı ise aralığa özgü yaşam olasılıklarının çarpımıyla aşağıdaki gibi elde edilir:

$$p_i = \prod_{j \leq i} p_{j,1} \quad (3.5)$$

Aralığa özgü gözlenen yaşam olasılığı için varyans genellikle risk altındaki etkin hasta sayısı kullanılarak,

$$V_{[p_{i,1}]} = p_{i,1}^2 \left(\frac{d_i}{l'_i(l'_i - d_i)} \right) \quad (3.6)$$

biçiminde elde edilir. Birikimli gözlenen yaşam olasılığı için varyans tahmini ise aşağıdaki gibidir:

$$V_{[p_i]} = p_i^2 \left(\sum_{j \leq i} \frac{d_j}{l'_j(l'_j - d_j)} \right) \quad (3.7)$$

(Klein ve Moeschberger, 2003; Sandin, 2008).

3.2. Beklenen Yaşam Olasılığı Tahmini

Beklenen yaşam olasılığı çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. Literatürde en yaygın kullanılan üç yöntem Ederer I, (Ederer, Axtell ve Cutler, 1961), Ederer II (Ederer ve Heise, 1959) ve Hakulinen (Hakulinen, 1982)'dir. Hakulinen, Seppä ve Lambert (2011), Ederer II tahmin edicisinin Hakulinen (1982) tahmin edicisine tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Ederer II tahmin edicisi, görelî yaşam olasılığı tahmin edicileri arasında tercih edilen bir yöntem olmuştur. Bu üç yöntem, beklenen yaşam olasılığını tahmin etmek amacıyla eşleşen her bireyin ne kadar süre risk altında kabul edildiğine göre farklılık göstermektedir (Dickman ve Coviello, 2015).

Regresyon modellemesi yapmadan birikimli görelî yaşam olasılığını hesaplamak için altın standart, tanı anındaki hasta sayısı ile orantılı olacak şekilde belirlenmiş ağırlıklarla yaşa özgü birikimli görelî yaşam olasılıklarının ağırlıklı ortalamasıdır.

$v_a(t)$, a yaş grubundaki tehlike fonksiyonu olmak üzere, a yaş grubu için t zamanına kadar yaşam olasılığı,

$$r_a(t) = \exp \left[- \int_0^t v_a(u) du \right] \quad (3.8)$$

biçiminde tanımlansın. Hastaların toplam ölüm tehlikesi $\mu_a(t)$ ve karşılaştırılabilir kitledeki beklenen tehlike $\mu_a^*(t)$ olarak verilsin. Hastalar için ilgili kansere bağlı tehlike fonksiyonu $v_a(t)$, $\mu_a(t)$ ile $\mu_a^*(t)$ arasındaki fark olarak tanımlandığı durumda bu fark ilgili kansere bağlı aşırı tehlike olacaktır. Bu fark olasılık ölçeğine dönüştürüldüğünde ise görelî yaşam olasılığını verecektir. Tüm yaşlar için karşılık gelen olasılık aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$r_s(t) = \sum_a w_a r_a(t) \quad (3.9)$$

Burada w_a , $t=0$ anında a yaş grubuna ait hastaların oranıdır. Bu olasılık, yaş standartlaştırma ile elde edilmiş görelî yaşam olasılığı olarak kabul edilirse tüm yaşlar için aşırı tehlike fonksiyonu;

$$v_s(t) = \sum_a \frac{w_a r_a(t) v_a(t)}{\sum_a w_a r_a(t)} \quad (3.10)$$

ve karşılık gelen yaşam olasılığı,

$$r_s(t) = \exp \left[- \int_0^t v_s(u) du \right] \quad (3.11)$$

biçiminde olacaktır. Her yaş grubu için aşırı tehlikeler birbirine eşit olursa, her a değeri için $v_a(t)=v_s(t)=v(t)$ olacaktır (Pokhrel ve Hakulinen, 2008; Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011).

3.2.1. Ederer I Yöntemi

Ederer I yönteminde, beklenen yaşam olasılığı her bireyin kitlenin bir üyesi olacağı varsayımı altında tanının koyulmasından belirli bir takip süresine kadar bireye özgü beklenen yaşam olasılıklarının ortalaması olarak hesaplanmaktadır. Bu yöntemde eşleşen bireyler süresiz olarak risk altında kabul edilmektedir. Yani bir bireyin olayı yaşadığı veya

durdurulduğu zamanın beklenen yaşam olasılığı üzerinde bir etkisi olmamaktadır (Dickman ve Coviello, 2015).

Yaş ile ilgili bilgi içeren durdurmanın olmadığı varsayalım. t zamanındaki gözlenen ölüm tehlikesi (observed mortality hazard) t zamanındaki yaşa özgü tehlikelerin ($\mu_a(t)$) ağırlıklı ortalamasıdır:

$$\mu(t) = \sum_a \frac{W_a(t)\mu_a(t)}{\sum_a W_a(t)} \quad (3.12)$$

Burada $p_a(t)$, t zamanına kadar a yaş grubunda gözlenen birikimli yaşam olasılığı olmak üzere $W_a(t) = w_a p_a(t)$ biçimindedir. t zamanındaki beklenen ölüm tehlikesi ise t zamanındaki yaşa özgü beklenen tehlikelerin ($\mu_a^*(t)$) ağırlıklı ortalamasıdır:

$$\mu_I^*(t) = \sum_a \frac{W_a^*(t)\mu_a^*(t)}{\sum_a W_a^*(t)} \quad (3.13)$$

Burada, $W_a^*(t) = w_a p_a^*(t)$ olmak üzere $p_a^*(t)$, t zamanına kadar a yaş grubunda kitleye ait beklenen birikimli yaşam olasılığıdır.

$\mu_a(t) = \mu_a^*(t) + v_a(t)$ olduğundan aşırı tehlike,

$$v_I(t) = \mu(t) - \mu_I^*(t) = \sum_a \frac{W_a(t)\mu_a^*(t)}{\sum_a W_a(t)} - \sum_a \frac{W_a^*(t)\mu_a^*(t)}{\sum_a W_a^*(t)} + \sum_a \frac{W_a(t)v_a(t)}{\sum_a W_a(t)} \quad (3.14)$$

biçimindedir. Her a değeri için $r_a(t) = r(t)$ ve $v_a(t) = v(t)$ olursa,

$$p_a(t) = p_a^*(t)r_a(t) = p_a^*(t)r(t)$$

ve

$$\frac{W_a(t)}{\sum_a W_a(t)} = \frac{W_a^*}{\sum_a W_a^*(t)}$$

biçiminde olacaktır ve buradan $v_1(t) = v(t)$ olduğu söylenebilir.

Genellikle a'nın yüksek yaş grubu değerleri için $r_a(t)$ daha düşük olmaktadır. $\mu_a^*(t)$ ise yüksek yaş gruplarında her zaman daha yüksektir. Dolayısıyla $W_a(t)/\sum_a W_a(t)$, $\mu_a^*(t)$ 'ye yüksek yaş grupları için $W_a^*/\sum_a W_a(t)$ 'ye kıyasla daha az ağırlık verme eğilimindedir (Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011). Bunun bir sonucu olarak her a için $v_a(t) = v(t)$ olsa da $v_1(t) < v(t)$ olacaktır. t zamanından önce ortaya çıkan birikimli görelî yaşam olasılığı farklılıkları, t zamanındaki aşırı tehlike üzerinde bir etkiye sahip olmaktadır ve sonuç olarak aşırı tehlike gerçekte olduğundan daha az tahmin edilmektedir. Birikimli görelî yaşam olasılığı ise $r_s(t)$ 'yi gerçekte olduğundan daha fazla hesaplamaktadır:

$$r_1(t) = \exp \left[- \int_0^t v_1(u) du \right] \quad (3.15)$$

Hasta grubundaki bireylerin birikimli beklenen yaşam olasılığı bu yöntemle göre her bir hastanın takip süresinin başlangıcında (takip süresi ilk aralıkta durdurulmuş olsa bile) birikimli beklenen yaşam olasılıklarının bir ortalamasıdır.

Ederer I yöntemi ile beklenen yaşam olasılığı tahminlerinde yansız sonuçlara ulaşılmasına rağmen bu yöntem yanlı olma potansiyeline sahip bir gözlenen yaşam olasılığı ile birlikte uygulandığında görelî yaşam olasılığının tahminleri yanlı sonuçlanabilmektedir (Hakulinen, 1982; Dickman ve Coviello, 2015).

3.2.2. Ederer II Yöntemi

Ederer ve Heise (1959) tarafından önerilmiş Ederer II yönteminde, her takip noktasında gözlem altındaki bireyler için beklenen bir ölüm olasılığı hesaplanmaktadır. Bu yöntemde eşleşen bireyler, karşılık gelen birey olayı yaşayana veya durdurulana kadar risk altında kabul edilmektedir (Dickman ve Coviello, 2015).

Bilgi içeren durdurmanın olduğu varsayılırsa beklenen tehlike fonksiyonu aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$\mu_{II}^*(t) = \sum_a \frac{W_a(t)\mu_a^*(t)}{\sum_a W_a(t)} \quad (3.16)$$

Aşırı tehlike fonksiyonu ise aşağıdaki gibidir:

$$v_{II}(t) = \mu(t) - \mu_{II}^*(t) = \sum_a \frac{W_a(t)[\mu_a(t) - \mu_a^*(t)]}{\sum_a W_a(t)} = \sum_a \frac{W_a(t)v_a(t)}{\sum_a W_a(t)} \quad (3.17)$$

Her a değeri için $v_a(t) = v(t)$ olursa $v_{II}(t) = v(t)$ olacaktır. Bu yöntemde Ederer I yönteminden farklı olarak yaşa özgü birikimli görelî yaşam olasılıklarının eşitliği konusunda hiçbir varsayıma gerek bulunmamaktadır (Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011). Teorik ve deneysel çalışmalar, yaş standartlaştırma gerekmedikçe Ederer II yönteminin kullanılmasını desteklemektedir. Bu yöntem özellikle takip süresinin uzun olduğu ve tahminlerin daha çok genç yaş gruplarına dayandığı çalışmalarda önemli olmaktadır (Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011).

Bilgi içeren durdurmanın olduğu durum için, $c_a(t)$ potansiyel takip süresi t'den fazla olan a grubundaki hastaların oranı olmak üzere Eşitlik 3.17, $W_a(t) = w_a p_a(t) c_a(t)$ olarak ifade edildiğinde de geçerli olacaktır. Her a değeri için $v_a(t) = v(t)$ olduğu durumda bilgi içeren durdurma olsa da $v_{II}(t) = v(t)$ biçiminde olacaktır ve $r_s(t)$ 'nin de artmasıyla birikimli görelî yaşam fonksiyonu çarpımsal olarak artacaktır:

$$r_{II}(t) = \exp \left[- \int_0^t v_{II}(u) du \right] \quad (3.18)$$

ve

$$r_s(t) = \exp \left[- \int_{t_1}^{t_2} v(u) du \right] \quad (3.19)$$

Genellikle yaşa özgü aşırı tehlikeler eşit olmamaktadır ve $W_a r_a(t) / \sum_a W_a r_a(t)$, $W_a(t) / \sum_a W_a(t)$ 'ye kıyasla yüksek yaş gruplarına daha fazla ağırlık vermektedir. Böyle bir durumda Ederer II yöntemi $r_s(t)$ 'yi gerçekte olduğundan fazla hesaplayabilmektedir. Ancak

bilgi içeren durdurmanın olması bu durumu değiştirebilmektedir (Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011).

Bilgi içeren durdurmanın olduğu durumlarla ilgili olarak Ederer II yönteminin uygulanmasında sakıncalar bulunmaktadır ve beklenen yaşam olasılıklarının önceki aralıklarda gözlenen yaşam olasılıklarına bağlı olması prensipte çekişmeli durabilmektedir. Pratikte ise, bu sorunların etkisinin genellikle küçük ölçekte olacağı değerlendirilmektedir (Pokhrel ve Hakulinen, 2008; Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011).

3.2.3. Hakulinen Yöntemi

Hakulinen (1982) tarafından önerilen bir diğer yöntem, Ederer I yöntemi ile aynı gibi dursa da bu yöntemde bilgi içeren durdurma hesaba katılmaktadır (Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011). Ederer I yönteminden farklı olarak,

$$W_a(t) = w_a p_a(t) c_a(t) \quad (3.20)$$

ve

$$W_a^*(t) = w_a p_a^*(t) c_a(t) \quad (3.21)$$

biçimindedir. Her a için $r_a(t) = r(t)$ ve $v_a(t) = v(t)$ olursa bilgi içeren durdurmanın olduğu varsayımıyla $v_1(t) = v(t)$ olacaktır. $r_a(t)$ 'ler eşit olmadığında birikimli görelî yaşam olasılığının gerçekte olduğundan fazla hesaplanma durumu bilgi içeren durdurma ile değişebilmektedir (Hakulinen, Seppä ve Lambert, 2011). Bu yöntemde bireylerin potansiyel takip süreleri dikkate alınır ve bireylerin takip edilemediği durumlarda takip sürelerinin durdurulduğu bir beklenen yaşam tablosundan beklenen yaşam olasılıkları üretilir. Bir bireyin yaşam süresi durdurulursa eşleşen bireyin yaşam süresi de durdurulur. Ancak bir birey ilgilenilen olayı yaşarsa eşleşen bireyin çalışmanın bitiş tarihine kadar risk altında olduğu varsayılır (Hakulinen ve Dyba, 2007; Dickman ve Coviello, 2015).

Eğer yalnızca beklenen yaşam olasılığına ihtiyaç duyulsaydı Ederer I yöntemi en iyi sonucu verebilirdi. Çünkü bu yöntem ile elde edilen sonuçlar kitle alt gruplarının potansiyel geri çekilme (withdrawal) modellerinden bağımsızdır. Ancak gözlenen yaşam olasılıkları

karşılığı olacak şekilde hesaplanmadığından bağımlılık sorunu ortaya çıkmaktadır. Her bir alt grup için veya en azından aynı potansiyel geri çekilme modellerine sahip her bir alt grup için ayrı bir yaşam tablosu hesabı, gözlenen yaşam olasılıklarını potansiyel geri çekilme modellerinden bağımsız hale getirmek için gerekli olmaktadır. Elde edilen gözlenen yaşam olasılıkları, daha sonra takip süresinin başlangıcında bu olasılıklara karşılık gelen sonuçlarla orantılı olarak ağırlıklandırılmalıdır. Bununla beraber birkaç yaşam tablosunun kullanılması, analizi karmaşıklıştırabilmekte ve yaşa özgü yaşam tablolarının kullanımı, az sayıda hastayı temel aldığından daha az güvenilir tahminler verebilmektedir. Ayrıca bazı alt gruplar için uzun vadeli yaşam olasılığı tahminleri mevcut olmamaktadır. Ederer I yönteminin kullanımı genellikle kitlenin gelecekteki yaşam tablosu hakkında bilgi gerektirmektedir. Bu gibi durumlarda geleceğe dair gerekli olan olasılıklar mevcut olan en güncel yaşam tablosundaki değerlere göre ele alınabilir veya tahmin edilen yaşam tabloları kullanılabilir. Bununla birlikte hastaların geçmiş deneyimlerine dayanarak elde edilmiş gözlenen yaşam olasılıklarını, kitlenin gelecekteki deneyimlerine dayanarak elde edilen beklenen yaşam olasılıkları ile karşılaştırmak doğru olmayabilir (Hakama ve Hakulinen, 1977; Hakulinen, 1982).

Bu üç yöntem, görelî yaşam olasılığının paydasını tahmin etmek için önerilmiş olsa da net yaşam olasılığı tahminleri olarak da yorumlanmıştır. Ancak net yaşam olasılığı olarak kullanımlarının her zaman doğru olmadığı belirtilmiştir (Perme, Stare ve Esteve, 2012). Net yaşam olasılığı, kendi başına kullanılmak üzere değerlendirildiğinde fazla varsayımsal olsa da ülkeler arasında karşılaştırma yapılmak istenen durumlarda kitle ölüm tehlikesinden bağımsız olduğu için çok önemli bir hale gelmektedir. Perme, Stare ve Esteve (2012), net yaşam olasılığının tahmini için Ederer I, Ederer II ve Hakulinen tahmin edicilerinin yanlı olduğunu göstermiş ve yeni, yansız bir tahmin edici önermişlerdir. Pohar Perme tahmin edicisi olarak adlandırılan yeni yaklaşımla bir kuşak için net yaşam olasılığı, bireye özgü beklenen yaşam olasılıklarının tersi ile ağırlıklandırılarak tahmin edilmektedir. Bu yöntem, diğer yöntemlerde olduğu gibi karşılaştırılabilir kitle grubundaki beklenen yaşam olasılıkları ile çalışma grubundaki hastaların gözlenen yaşam olasılıklarının doğrudan karşılaştırılmasına dayanmaz. Kitle ölüm olasılıkları, ilgilenilen kanser türü dışındaki nedenlere bağlı ölümlerin tahmini için kullanılmakta ve böylece gerçek ölüm nedenleri hakkında bilgi ihtiyacı olmamaktadır. Diğer yöntemlerden farklı olarak bu yöntemde gözlenen yaşam olasılığı, bilgi içeren bir durdurma olmadığı ve yaşam olasılığı hesaplamalarında zaman sürekli olarak ele alındığında net yaşam olasılığının tarafsız bir

tahmin edicisini sağlamaktadır (Seppä, Hakulinen ve Pokhrel, 2015). Pohar Perme tahmin edicisi sürekli yaşam süreleri için geliştirilmiş olsa da yaşam çözümlemesinin sıklıkla kullanıldığı kanser verilerinde yaşam süreleri kesikli olabilmektedir (örneğin tamamlanmış ay veya yıl şeklindedir) (Dickman ve Coviello, 2015).

Pohar Perme yönteminde bir hastanın net yaşam olasılığına katkısı, hastanın beklenen yaşam olasılığı temelinde ağırlıklandırılır. Yöntem aynı zamanda Hakulinen, Seppä ve Lambert (2011) çalışmasında ele alınan altın standardın bir genellemesi olarak görülebilir.

3.3. Yaş Standartlaştırma

Epidemiyolojik çalışmalarda çoğunlukla, belirli bir zamanda iki veya daha fazla kitle arasındaki veya aynı kitlenin farklı zaman dilimlerindeki sağlık durumlarını incelemek için insidans, ölüm tehlikesi (mortalite), prevalans ve yaşam olasılığı gibi temel sağlık göstergelerinin karşılaştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kaba ölüm olasılıkları bu tür karşılaştırmalar için bir dereceye kadar yararlı olsa da özellikle altta yatan nüfus yapıları yaş, cinsiyet ve sosyo-ekonomik durumlar gibi bazı faktörler açısından karşılaştırılabilir olmadığında yetersiz kalmaktadır (Pokhrel, 2007). Yaş standartlaştırma, farklı kitleler arasındaki (veya farklı zaman dilimlerinde teşhisi koyulmuş hastalar vs.) görelî yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için kullanılabilen bir yöntemdir. Görelî yaşam çözümlemesinde, beklenen yaşam olasılıkları farklı yaş dağılımları göz önünde bulundurularak hesaplanıyor olsa da aşırı tehlikenin yaşa bağılı olma olasılığı hesaba katılmayabilir. Böyle durumlarda yaş standartlaştırma yöntemlerinden yararlanılır. Ayrıca yaş dışında farklı değişkenler için de standartlaştırma kullanılabilir (Dickman ve Coviello, 2015).

Epidemiyoloji ve demografide yaş standartlaştırmanın dolaylı ve dolaysız yöntemleri geliştirilmiştir. Dolaysız standartlaştırma, karşılaştırma için hangi kitlenin referans alınacağına bağılı olarak “iç standartlaştırma” veya “dış standartlaştırma” olarak ayrılır. Harici bir kitle standart olarak kabul edilirse bu durum dış standartlaştırma olacaktır. Ancak çalışma kitlesinin kendisi bir standart olarak kabul edilerek farklı zaman noktalarında karşılaştırmalar yapılırsa bu durum, iç standartlaştırma olacaktır (Pokhrel, 2007).

Görelî yaşam çözümlemesinde temel tehlike fonksiyonu ilgilenilen olay dışındaki nedenlerden kaynaklı ölümlerin yarattığı etki nedeniyle düzeltilmektedir. Ancak hastalar

arasındaki yaş dağılımı farklılıkları düzeltilmemektedir. Göreli yaşam fonksiyonu yaşa bağlı olduğundan çoğunlukla göreli yaşam olasılığı yaşlı hastalar için genç hastalara kıyasla daha düşük olmaktadır. Bunun bir sonucu olarak yaşlı hastaların oranının genç hastalara göre daha yüksek olduğu bir kitlede, göreli yaşam olasılıkları daha düşük olma eğilimindedir. Bu nedenle daha yaşlı ve daha genç yaş grupları arasında göreli yaşam olasılıklarının karşılaştırılması yanıltıcı sonuçlara neden olabilmekte ve bu durumu engellemek için bazı düzeltmeler yapılması gerekmektedir. (Dickman ve ark., 1999; Pokhrel, 2007).

Hakulinen (1977), karşılaştırma yapılacak bir grubun olmadığı durumlarda tek bir kitle için göreli yaşam olasılığını tahmin ederken de yaş standartlaştırmanın göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmiştir. Böyle bir durum, “iç standartlaştırma” olacaktır. Örneğin Ederer II tahmin edicisini kullanırken yanlılığı en aza indirmek için böyle bir standartlaştırma önemlidir. Tüm bireylerin aynı beklenen yaşam olasılığına sahip olduğu bir durumda göreli yaşam olasılığı, net yaşam olasılığının yansız bir tahmin edicisi olacaktır. Bu gibi bir durumla pratikte karşılaşılmasa da yanlılığın boyutunun beklenen yaşam olasılığındaki heterojenlik derecesi ile orantılı olduğu bilinmektedir. Yaş standartlaştırma yönteminde olduğu gibi kısıtlı sayıdaki yaş grupları için göreli yaşam olasılıklarının tahmin edilmesinde, hastaların beklenen yaşam olasılıklarının benzer olması beklenir ve bunun bir sonucu olarak da yanlılık azalır (Dickman ve Coviello, 2015).

Göreli yaşam fonksiyonu için geleneksel, gözlenen-beklenen ve Brenner yöntemleri olmak üzere farklı yaş standartlaştırma yöntemleri bulunmaktadır.

3.3.1. Geleneksel Yöntem

Göreli yaşam fonksiyonu için yaş standartlaştırmaya ilişkin geleneksel yöntem uzun süredir yaşam çözümlemesinde kullanılmaktadır (Bailar, 1964; Black ve Bashir, 1998; Corazziari ve ark., 2004). Bu yöntem için “geleneksel” terimi Brenner ve Hakulinen (2003) tarafından kullanılmıştır.

Takip süresinin başlangıcında standart kitledeki hastaların yaşa özgü oranları u_a olsun. $R_T(t)$ olarak ifade edilen geleneksel yöntemle yaşa göre standardize edilmiş birikimli göreli yaşam fonksiyonu yaşa özgü birikimli göreli yaşam fonksiyonlarının ağırlıklı ortalaması olarak

tanımlanır. Ağırlıklar ise takip süresinin başlangıcında standart kitledeki her yaş grubundaki hastaların oranlarıdır:

$$R_T(t) = \frac{\sum_{a=1}^m u_a R_a(t)}{\sum_{a=1}^m u_a} = \sum_{a=1}^m u_a R_a(t) \quad (3.22)$$

w_a , çalışma kitesindeki hastaların yaşa özgü oranları olmak üzere standart kitledeki hastaların yaşa özgü oranları (u_a), w_a 'ya eşit olduğunda $R_T(t)$ aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$R_T(t) = \sum_{a=1}^m w_a R_a(t)$$

Görelî yaşam fonksiyonunun yaştan bağımsız olduğu varsayılırsa yaş standartlaştırmaya gerek olmayacaktır:

$$R_T(t) = \sum_{a=1}^m u_a R_a(t) = R(t)$$

(Pokhrel, 2007).

3.3.2. Gözlenen-Beklenen Yöntemi

Bu yöntemde görelî yaşam fonksiyonu $R_{O-E}(t)$, ağırlıklı gözlenen yaşam fonksiyonunun beklenen yaşam fonksiyonuna oranı olarak ifade edilir. Ağırlıklar ise standart olarak belirlenen kitlede takip süresinin başlangıcındaki hastaların oranlarıdır:

$$R_{O-E}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m u_a S_a(t)}{\sum_{a=1}^m u_a S_a^*(t)} = \sum_{a=1}^m u_a S_a^*(t) R_a(t) / \sum_{a=1}^m u_a S_a^*(t) \quad (3.23)$$

Eğer çalışma kitesi aynı zamanda standart kitle olarak belirlenirse $R_{O-E}(t)$ aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$R_{O-E}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m w_a S_a(t)}{\sum_{a=1}^m w_a S_a^*(t)}$$

(Pokhrel, 2007).

3.3.3. Brenner I Yöntemi

Görelî yaşâm fonksiyonu için geleneksel yaş standartlaştırma yöntemlerinde takip sürelerine göre sabit ağırlıklar kullanılmaktadır. Brenner ve Hakulinen (2003), her bir takip süresi için farklı ağırlıklar kullanan bir yaş standartlaştırma yöntemi önermiştir. $R_{BRI}(t)$, görelî yaşâm fonksiyonu olmak üzere aşağıdaki biçimde tanımlanır:

$$R_{BRI}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m u_a S_{a,u}^*(t) R_a(t)}{\sum_{a=1}^m u_a S_{a,u}^*(t)} \quad (3.24)$$

Burada $S_{a,u}(t)$ ve $S_{a,u}^*(t)$, t zamanında standart kitledeki kanser hastaları için sırasıyla yaşa özgü gözlenen ve beklenen yaşâm olasılıklarını ifade etmektedir. Ağırlıklar, standart kitlede t zamanında hayatta kalması beklenen hastaların oranıdır. $R_{BRI}(t)$, iki koşulda verilen takip noktasına kadar ilgilenilen kansere bağılı aşırı ölüm tehlikesinden kurtulma olasılığı olarak yorumlanabilir. İlk koşul, hastalar standart kitle ile aynı yaş dağılımına sahip olmalıdır. İkinci koşul ise hastalar aynı zaman periyodu boyunca standart genel kitledeki temel ölüm tehlikesinden kurtulmalıdır (Pokhrel, 2007). İç standartlaştırmada ağırlıklar, çalışma kitesinin kendisinden alınır. Hakulinen veya Ederer I yöntemi kullanıldığında ve potansiyel gözlem olasılıklarının yaştan bağımsız olduğu kabul edildiğinde Brenner I ve gözlenen-beklenen yöntemleri aşağıdaki eşitlikte görüldüğü gibi teorik olarak aynı olacaktır:

$$R_{BRI}(t) = \frac{\sum_{a=1}^m w_a S_a^*(t) R_a(t)}{\sum_{a=1}^m w_a S_a^*(t)} \quad (3.25)$$

(Pokhrel, 2007).

3.3.4. Brenner II Yöntemi

Brenner ve ark. (2004), yaş standartlaştırma için görelî yaşâm fonksiyonlarını türetmeden önce ağırlıkların bireysel olarak hastalara atandığı farklı bir yöntem önermişlerdir. (Pokhrel,

2007). Bu yöntemde ağırlıklar, takip süresinin başlangıcında standart kitledeki her bir yaş grubundaki hastaların çalışma kitesinde aynı yaş grubundaki hastalara oranı olarak hesaplanır. Örneğin standart kitlede belli bir yaş grubundaki hastaların oranı %12 iken, çalışma popülasyonunda aynı yaş grubundaki hastaların oranı %8 ise analizlerde bu yaş grubundaki her hasta 1.5 hastayı temsil edecek şekilde ağırlıklandırılmalıdır (Dickman, P., Kişisel Web Sayfası, <https://www.pauldickman.com>).

Çalışma kitesinden n büyüklüğündeki örnekleme ait i yaş grubundaki hastaların göreceli yaşam olasılığı r_i olsun. s_i ise standart kitlede karşılık gelen olasılığı belirtsin. Her bir hastaya ve her hastanın risk altındaki birey ve ölüm sayılarına yaptığı katkıların tümüne s_i/r_i ağırlık ataması yapılır. Bu ağırlıklandırmanın sonucunda i 'nin her bir yaş grubu değeri için ağırlıkların toplamı $n r_i (s_i/r_i) = n s_i$ olur ve böylelikle çalışma kitesi, standart kitle ile aynı yaş dağılımına sahip olur. Ayrıca ağırlıkların toplamı Eşitlik 3.26'da verildiği gibi çalışma kitesindeki birey sayısına eşit olur (Brenner ve ark., 2004):

$$\sum_i n s_i = n \quad (3.26)$$

Geleneksel yaş standartlaştırmada farklı yaş grupları için yaşa özgü yaşam olasılıkları hesaplanır ve ağırlıklı ortalama hesabı yapılır. Böyle bir yöntemde temel problem, belirli yaş gruplarındaki verilerin azlığıdır ve bu durum yaşa özgü yaşam olasılıklarının hesaplanmasını engelleyebilmektedir. Ayrıca standart kitle, çalışma kitesi ile aynı yaş dağılımına sahip olsa bile geleneksel yaş standartlaştırma yöntemi, göreceli yaşam olasılıklarını önemli ölçüde aşağı çekebilmektedir (Brenner ve Hakulinen, 2003; Brenner ve ark., 2004; Brenner ve Hakulinen, 2005). Alternatif olarak önerilen bu yaklaşımda ağırlıklar farklı yaş grubundaki hastalara bireysel olarak atanır ve daha sonra “ağırlıklandırılmış bireysel veriler” kullanılarak geleneksel yöntem uygulanır. Geleneksel yöntem ile karşılaştırıldığında bu yöntemin en temel avantajı bir veya daha fazla yaş grubunda hiçbir hastanın takip süresi boyunca izlenmediği durumlarda bile uygulanabilmesidir (Brenner ve ark., 2004).

Açıkça, her yöntem yaşa özgü göreceli yaşam olasılıklarının ağırlıklı ortalaması olarak ifade edilebilir ancak ağırlıklar kullanılan yöntemlere bağlıdır. Geleneksel yöntem takip süresi

boyunca sabit ağırlıklar kullanırken diğer yöntemlerde ağırlıklar her takip zamanında farklıdır (Pokhrel, 2007).

3.4. Aşırı Tehlike Modeli

Görelî yaşam çözümlemesinde ölüm tehlikesi yerine aşırı ölüm tehlikesi ile ilgilenilmektedir. Görelî yaşam çözümlemesi modelleri çoğunlukla toplamsal modellere atıfta bulunmaktadır. Bu tip modellerde her bir bireyin tehlike fonksiyonu iki bileşene ayrılmaktadır. Teşhis zamanı t olmak üzere, kanser teşhisi koyulmuş bireyler için toplam tehlike, beklenen toplam tehlike (λ^*) ve kanser teşhisine bağılı aşırı tehlikenin (v) toplamı olarak modellenir:

$$\lambda(t; \mathbf{z}) = \lambda^*(t; \mathbf{z}) + v(t; \mathbf{z}) \quad (3.27)$$

Burada \mathbf{z} açıklayıcı değişken vektörü olmak üzere $\lambda(t; \mathbf{z})$; gözlenen tehlike, $\lambda^*(t; \mathbf{z})$; toplam beklenen tehlike (kitle tehlikesi) ve $v(t; \mathbf{z})$; ilgili hastalığa özgü aşırı tehliktir.

Takip süresi, yaşam tablosuna göre dönemlere ayrılabilir. Ölüm tehlikesinin daha yüksek olduğu ve hızla değiştiği takip süresinin erken zamanlarında daha kısa dönemler kullanılsa da bu aralıklar genellikle bir yıl olarak belirlenir. Ayrıca referans olarak belirlenen aralık dışında her bir aralık için gösterge değişkeni oluşturulur ve bu değişkenler açıklayıcı değişken matrisine dahil edilir. Diğer açıklayıcı değişkenlere ek olarak bu ortak gösterge değişkenlerini de içeren açıklayıcı değişken vektörü \mathbf{x} ile gösterilir ve model aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\lambda(\mathbf{x}) = \lambda^*(\mathbf{x}) + \exp(\mathbf{x}\beta) \quad (3.28)$$

(Pohar ve Stare, 2006; Dickman ve Coviello, 2015). Gözlenen tehlikenin kitle tehlikesinden her zaman büyük olduğunu varsaymayan bir model ise çarpımsal modellerdir. Bu tür bir modelde tehlike bileşenleri çarpımsaldır ve model aşağıdaki gibi verilir:

$$\lambda(t; \mathbf{z}) = \lambda^*(t; \mathbf{z}) \cdot v(t; \mathbf{z}) \quad (3.29)$$

(Andersen ve ark., 1985; Pohar ve Stare, 2006). Üçüncü bir seçenek ise gözlenen tehlike, kitle tehlikesi ve aşırı tehlike arasındaki ilişki hakkında hiçbir varsayımda bulunmayan

dönüşüm modelleridir. Bu modellerde tüm bireylerin yaşam süreleri kitle ölüm olasılıkları dikkate alınarak farklı bir ölçeğe dönüştürülür ve bu yeni ölçeğe geçildiğinde kitle tehlikesi otomatik olarak hesaba katılır. Sonuç olarak geriye sadece ilgilenilen hastalığa özgü tehlike kalmaktadır. Böylelikle klasik yaşam çözümlemesi modelleri (Cox orantılı tehlikeler modeli vs.) doğrudan kullanılabilir (Pohar ve Stare, 2006).

Görelî yaşam çözümlemesi literatüründe yöntem seçimlerinde çeşitlilik söz konusu olsa da çoğunlukla toplamsal modeller tercih edilmektedir. Yöntemlerin bazıları genelleştirilmiş doğrusal modellere (Hakulinen ve Tenkanen, 1987; Dickman ve ark., 2004) bazıları Friedman (1982) ve Hakulinen ve Tenkanen (1987) modelinin genişletilmiş bir versiyonu olan Chevart ve Ryan (1991) modeline ve bazıları da tam olabilirlik tahminine (Esteve ve ark., 1990) dayanmaktadır (Perme, Henderson ve Stare, 2009).

3.4.1. Tam Olabilirlik Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli

Esteve ve ark. (1990), maksimum olabilirlik yaklaşımını kullanarak bireysel düzeydeki veriler üzerinden modelleme yapmak amacıyla bir yöntem önermişlerdir. Olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki biçimdedir:

$$L = \prod_{i=1}^n \exp \left\{ - \int_0^{t_i} \lambda(s) ds \right\} \{ \lambda(t_i) \}^{d_i} \quad (3.30)$$

Burada t_i , yaşam süresi ve d_i , başarısızlık gösterge değişkenidir. Yani t_i başarısızlık süresini ifade ediyorsa $d_i=1$, t_i durdurulma süresini ifade ediyorsa $d_i=0$ olacaktır ($i=1, \dots, n$). Toplam tehlike, beklenen tehlike ve aşırı tehlikenin toplamı olarak yazıldığında log-olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki biçimde olacaktır:

$$l(\beta) = - \sum_{i=1}^n \int_0^{t_i} \lambda^*(s) ds - \sum_{i=1}^n \int_0^{t_i} v(s) ds + \sum_{i=1}^n d_i \ln \{ \lambda^*(t_i) + v(t_i) \} \quad (3.31)$$

Bu yaklaşımda aşırı tehlikenin takip süresinin belirlenmiş zaman aralıkları arasında sabit olduğu varsayılmaktadır. Her bir gözlem, her zaman aralığı için ayrı ayrı gözlemler olarak

ayrılırsa modelleme daha kolay yapılacaktır. i . gözlemin toplam log olabilirlik fonksiyonuna katkısı,

$$l_{ij}(\beta) = [d_{ij} \ln\{\lambda^*(\mathbf{x}_{ij}) + \exp(\mathbf{x}_{ij}\beta)\} - y_{ij} \exp(\mathbf{x}_{ij}\beta)] \quad (3.32)$$

biçimindedir. Burada aşırı tehlike $v(t)$, $\exp(\mathbf{x}\beta)$ olarak ifade edilir. y_{ij} , i . gözlemin j . zaman aralığında harcadığı zamanı ifade eder (Dickman ve ark., 2004; Dickman ve Coviello, 2015).

3.4.2. Poisson Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli

Görelî yaşam modelleri, her aralıkta meydana gelen ölüm sayısı için parçalı sabit tehlikelerin olduğunu varsaymaktadır. Bu da görelî yaşam modelinin gözlenen ölüm sayısı üzerinden Poisson yaklaşımıyla genelleştirilmiş doğrusal modeller çerçevesine uyabileceği anlamına gelmektedir (Andersen ve ark., 1995; Breslow ve Day, 1987; Dickman ve ark., 2004). Modelleme, birim düzeyinde gözlemler üzerinden yapılırsa sonuç tam olabilirlik yaklaşımı kullanılarak elde edilen sonuç ile aynı olacaktır. Çünkü aynı verilere dayanarak aynı olasılık maksimize edilmiş olacaktır. Bununla birlikte model, daraltılmış veya gruplandırılmış verilere dayanarak da tahmin edilebilmektedir. Böyle bir durumda tahminler biraz farklılık gösterecektir.

$d_j \sim \text{Poisson}(\mu_j)$ olmak üzere Poisson modeli,

$$\frac{\mu_j}{y_j} = \frac{d_j^*}{y_j} + \exp(\mathbf{x}\beta) \quad (3.33)$$

biçiminde tanımlanır. Daraltılmış verilere dayanan tahmin denklemi ise aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$\ln(\mu_j - d_j^*) = \ln(y_j) + \mathbf{x}\beta \quad (3.34)$$

Burada d_j ; j . gözleme ait ölümlerin sayısı, $\mu_j = \lambda_j y_j$, y_j ; j . gözlem için risk altındaki kişi-zaman ve d_j^* ; ilgilenilen kanser dışındaki nedenlerden kaynaklı beklenen ölüm sayısıdır. Gözlemler, yaşam tablosu aralıklarını, bireyleri veya gruplandırılmış gözlemleri temsil edebilir.

Model, doğrudan gruplandırılmış gözlemler üzerinden tahmin edilebilir veya bu gözlemler her bir açıklayıcı değişken modeli için bir gözlem verecek şekilde daraltılabilir. Klasik bir Poisson regresyon modeli tahmini hem bireysel hem de daraltılmış veriler için aynı tahminleri vermektedir. Bununla birlikte d^* , her açıklayıcı değişken modeli için değişiklik gösterdiğinden Eşitlik 3.34'te verilen daraltılmış verilere dayanan tahmin denklemi, gruplandırılmış gözlemlerden elde edilen tahminlerden farklılık gösterebilir. Her birey için olayın gerçekleştiği kesin zamandan ziyade yalnızca bir zaman aralığında gerçekleşen olayların sayısı hakkında bilgi mevcut olduğunda ise gruplandırılmış yaşam verileriyle karşılaştırılır. Örneğin bir hasta ile teşhisten sonraki zamanda hayati durumunu öğrenmek için sabit aralıklarla temasa geçiliyorsa veya hasta ile ilgili doğru hayati bilgiler mevcutsa ancak aktüeryal yöntemlerle gruplandırma yapılmışsa gruplandırılmış yaşam verileri ortaya çıkacaktır.

Yaşam süreleri, ilgilenilen hastalığın teşhisinden ölüm tarihine kadar olan süre şeklinde hesaplanmaktadır. Kanser teşhisleri genellikle şüphe ile başlayan ve X-ışınları, endoskopiler ve mikroskopik incelemeler ile kesin hale gelen bir süreç olduğundan genellikle teşhis tarihi doğru bir şekilde tanımlanmamaktadır. Bu nedenle yaşam süreleri çoğunlukla günlerden ziyade aylarla kaydedilmektedir. Kanser verileri için yaşam sürelerinin çoğunlukla sürekli zaman verileri için geliştirilmiş yöntemlerle analiz edileceği varsayılır. Ancak verilerde yoğun bir gruplandırma olduğu durumda kesikli zaman verileri için geliştirilmiş yöntemlerin kullanılması doğru olacaktır (MacLennan R., 1991; Dickman ve ark., 2004).

3.4.3. Hakulinen ve Tenkanen Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli

Gruplandırılmış yaşam süresi verileri, genelleştirilmiş doğrusal modeller çerçevesinde modellenmektedir. Bu tip modeller gözlenen yaşam olasılığı üzerinde birçok prognostik faktörün etkisinin eş zamanlı bir şekilde analiz edilmesine imkan sağlamaktadır. Hakulinen ve Tenkanen (1987) tarafından önerilen yaklaşım;

$$\ln\left(-\ln\frac{p_j}{p_j^*}\right) = \mathbf{x}\beta \quad (3.35)$$

biçimindedir. Burada $\left(-\ln\frac{p_j}{p_j^*}\right)$, j aralığı için birikimli aşırı tehlikeyi ifade etmektedir (Hakulinen ve Tenkanen, 1987; Dickman ve Coviello, 2015).

Yöntem, Pocock, Gore ve Kerr (1982) tarafından kullanılan en küçük kareler yöntemine bir alternatif sağlamaktadır. Hakulinen ve Tenkanen (1987) yaklaşımında gözlenen yaşam olasılıkları için kullanılan binom dağılımı hataları, Pocock, Gore ve Kerr (1982) tarafından varsayılan Poisson dağılımı hatalarından daha makul bir seçim olabilmektedir.

4. UYGULAMA

Görelî yaşam çözümlemesinde hastalarla ilgili gözlenen veriler ve bu verilerin karşılaştırılabileceği bir kitleye ait veriler olmak üzere iki veri kümesi kullanılmaktadır. Kitleye ait veri kümesi yaşam ve ölüm olasılıkları, yaş, cinsiyet, dönem vs. gibi değişkenleri içermelidir ve olasılıklar hastaların takip süresini kapsayacak şekilde, takip edildikleri her yıl için verilmelidir (Dickman ve Coviello, 2015).

Bu çalışmada kitleye ait veriler için California Üniversitesi merkezli bir proje olan “Human Mortality Database (HMD)” üzerinde bulunan yaşam tablolarından faydalanılmıştır (The Human Mortality Database, <https://www.mortality.org/>). Uygulamada, 1959 ile 2018 yıllarını kapsayan Amerika Birleşik Devletleri’ne ait yaşam tablosu kullanılmıştır. Yaşam tablosunda “110+” ile ifade edilen yaş aralıkları $x=110$ varsayılarak diğer yaşlarda olduğu gibi bir yıllık aralığı ifade edecek şekilde analize dahil edilmiştir.

Gözlenen veri kümesi olarak da Byar ve Green (1980) tarafından kullanılan ve erkeklerde sık görülen bir kanser türü olan prostat kanseri hastalığına yakalanmış 501 bireyi içeren veri kümesi ele alınmıştır (Vanderbilt Biostatistics Datasets, <https://hbiostat.org/data/>). Çözümlemeler, Dickman ve Coviello (2015) tarafından kaba ve net ölüm olasılıkları, yaşam tablosu tahminleri gibi çeşitli ölçümlerin görelî yaşam çözümlemesi çerçevesinde tahmin edilmesi ve modellenmesi amacıyla Stata için önerilmiş olan “strs” komutu kullanılarak Stata 17 (Stata/BE 6-month for students) programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan hastaların yaşları 48 ile 89 aralığındadır ve ortalama yaş, 71.46 ± 7.08 olarak elde edilmiştir.

Görelî yaşam çözümlemesinde yaşam tabloları söz konusu olduğunda yaş grupları önemli olmaktadır. Bu çalışmada kanser hastaları için yaş gruplandırması yapılırken Dickman ve Coviello (2015) referans olarak kullanılmıştır. 45-59 yaş aralığındaki hastalar “1. grup”, 60-74 yaş aralığındaki hastalar “2. grup” ve 75 yaş ve üzerindeki hastalar “3. grup” olarak ele alınmıştır.

4.1. Görelî Yaşam Yaklaşımıyla Yaşam Tablosu Tahminleri

Tahmin aralıkları bir yıllık periyotlar biçiminde olmak üzere prostat kanseri hastaları için yaşam tabloları tahmin edilmiş ve Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1’de yer alan gösterimler;

- n: başlangıçta risk altındaki hasta sayısı,
- d: ilgili aralıkta meydana gelen ölüm sayısı,
- w: durdurulmuş gözlem sayısı,
- p: aralığa özgü gözlenen yaşam olasılığı,
- p_star: aralığa özgü beklenen yaşam olasılığı,
- r: aralığa özgü görelî yaşam olasılığı,
- cp: birikimli gözlenen yaşam olasılığı,
- cp_e2: birikimli beklenen yaşam olasılığı,
- cr_e2: görelî yaşam olasılığı (Ederer II),
- lo_cr_e2: görelî yaşam olasılığı için güven aralığı alt sınırı,
- hi_cr_e2: görelî yaşam olasılığı için güven aralığı üst sınırı

biçiminde açıklanır (Dickman ve Coviello, 2015).

Çizelge 4.1’e göre prostat kanserine yakalanmış erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.3255, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.7383 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.4409 olduğu söylenebilir.

Prostat kanseri veri kümesinde yaş grupları da dikkate alınarak yaşam tablosu tahminleri elde edilmek istenmiştir. Çizelge 4.2-4.4’de yaş gruplarına göre elde edilen gözlenen, beklenen ve görelî yaşam olasılıkları verilmiştir. Çizelge 4.2’ye göre prostat kanserine yakalanmış 45-59 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.4104, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.9286 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.4419 olduğu söylenebilir. Çizelge 4.3’e göre prostat kanserine yakalanmış 60-74 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.3750, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.7683 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.4881 olduğu söylenebilir. Çizelge 4.4’e göre prostat kanserine yakalanmış 75 yaş ve üzeri erkek hastaların beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığının 0.2259, Ederer II beklenen yaşam olasılığının 0.6307 ve görelî yaşam olasılığının ise 0.3581 olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.1. Göreli yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	485	83	0	0.8289	0.9461	0.8761	0.8289	0.9461	0.8761	0.8375	0.9086
1	2	402	81	0	0.7985	0.9443	0.8456	0.6619	0.8934	0.7409	0.6916	0.7859
2	3	321	77	0	0.7601	0.9415	0.8073	0.5031	0.8411	0.5981	0.5443	0.6499
3	4	244	49	0	0.7992	0.9387	0.8513	0.4021	0.7896	0.5092	0.4538	0.5641
4	5	195	32	54	0.8095	0.9350	0.8658	0.3255	0.7383	0.4409	0.3837	0.4989
5	6	109	15	71	0.7959	0.9306	0.8553	0.2591	0.6870	0.3771	0.3129	0.4443
6	7	23	1	22	0.9167	0.9236	0.9925	0.2375	0.6345	0.3742	0.2868	0.4685

Çizelge 4.2. 45-59 yaş grubu için göreli yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	43	4	0	0.9070	0.9870	0.9189	0.9070	0.9870	0.9189	0.7810	0.9767
1	2	39	6	0	0.8462	0.9861	0.8581	0.7674	0.9733	0.7885	0.6277	0.8913
2	3	33	8	0	0.7576	0.9849	0.7692	0.5814	0.9586	0.6065	0.4390	0.7427
3	4	25	5	0	0.8000	0.9846	0.8125	0.4651	0.9438	0.4928	0.3310	0.6404
4	5	20	2	6	0.8824	0.9839	0.8967	0.4104	0.9286	0.4419	0.2817	0.5960
5	6	12	2	7	0.7647	0.9819	0.7788	0.3138	0.9119	0.3442	0.1781	0.5238
6	7	3	0	3	1.0000	0.9904	1.0000	0.3138	0.8940	0.3510	0.1817	0.5342

Çizelge 4.3. 60-74 yaş grubu için görelî yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	271	43	0	0.8413	0.9550	0.8810	0.8413	0.9550	0.8810	0.8295	0.9213
1	2	228	42	0	0.8158	0.9527	0.8563	0.6863	0.9098	0.7544	0.6896	0.8111
2	3	186	35	0	0.8118	0.9493	0.8552	0.5572	0.8637	0.6452	0.5743	0.7109
3	4	151	25	0	0.8344	0.9452	0.8828	0.4649	0.8163	0.5696	0.4957	0.6407
4	5	126	21	35	0.8065	0.9411	0.8569	0.3750	0.7683	0.4881	0.4114	0.5645
5	6	70	10	46	0.7872	0.9363	0.8408	0.2952	0.7193	0.4104	0.3238	0.5004
6	7	14	1	13	0.8667	0.9281	0.9339	0.2558	0.6676	0.3832	0.2556	0.5236

Çizelge 4.4. 75+ yaş grubu için görelî yaşam yaklaşımı ile elde edilen yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	171	36	0	0.7895	0.9217	0.8565	0.7895	0.9217	0.8565	0.7816	0.9150
1	2	135	33	0	0.7556	0.9180	0.8231	0.5965	0.8461	0.7050	0.6134	0.7867
2	3	102	34	0	0.6667	0.9133	0.7300	0.3977	0.7727	0.5146	0.4196	0.6083
3	4	68	19	0	0.7206	0.9076	0.7940	0.2865	0.7013	0.4086	0.3149	0.5068
4	5	49	9	13	0.7882	0.8993	0.8765	0.2259	0.6307	0.3581	0.2622	0.4635
5	6	27	3	18	0.8333	0.8930	0.9332	0.1882	0.5632	0.3342	0.2263	0.4585
6	7	6	0	6	1.0000	0.8849	1.0000	0.1882	0.4983	0.3777	0.2557	0.5182

Çizelge 4.5. Beklenen görelî yaşâm ve net yaşâm olasılıklarını içeren yaşâm tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cr_e1	cr_e2	cr_hak	cns_pp
0	1	485	83	0	0.8289	0.9461	0.8761	0.8289	0.8761	0.8761	0.8764	0.8753
1	2	402	81	0	0.7985	0.9443	0.8456	0.6619	0.7416	0.7409	0.7422	0.7391
2	3	321	77	0	0.7601	0.9415	0.8073	0.5031	0.5999	0.5981	0.6006	0.5955
3	4	244	49	0	0.7992	0.9387	0.8513	0.4021	0.5120	0.5092	0.5129	0.5078
4	5	195	32	54	0.8095	0.9350	0.8658	0.3255	0.4443	0.4409	0.4451	0.4390
5	6	109	15	71	0.7959	0.9306	0.8553	0.2591	0.3807	0.3771	0.3809	0.3788
6	7	23	1	22	0.9167	0.9236	0.9925	0.2375	0.3776	0.3742	0.3758	0.3785

Gözlenen yaşam olasılığının (cp) yıllar geçtikçe beklendiği üzere azaldığı görülmektedir. Ancak görelî yaşam olasılığı (cr_e2) daha az bir düşüş eğilimi göstermektedir.

Ederer I, Ederer II ve Hakulinen yaklaşımları ile elde edilen beklenen görelî yaşam olasılıkları ve Pohar Perme yaklaşımı ile elde edilen net yaşam olasılıkları Çizelge 4.5’de verilmiştir. Çizelge 4.5’de cr_e1: Ederer I görelî yaşam olasılığı, cr_e2: Ederer II görelî yaşam olasılığı, cr_hak: Hakulinen görelî yaşam olasılığı, cns_pp: Pohar Perme net yaşam olasılığını ifade etmektedir. Çizelge 4.5’e göre prostat kanserine yakalanmış erkek hastaların beş yıl için Ederer I beklenen görelî yaşam olasılığı 0.4443, Ederer II beklenen görelî yaşam olasılığı 0.4409, Hakulinen görelî yaşam olasılığı 0.4451 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.4390’dır. Beş yıl için olasılıklar hesaplandığında yöntemler arasında belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yaklaşımları ile yaş grupları da dikkate alınarak yaşam olasılıkları elde edilmiş ve Çizelge 4.6-4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.6. 45-59 yaş grubu için beklenen görelî yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	cr_e1	cr_e2	cr_hak	cns_pp
0	1	43	4	0	0.9189	0.9189	0.9189	0.9190
1	2	39	6	0	0.7885	0.7885	0.7885	0.7891
2	3	33	8	0	0.6062	0.6065	0.6062	0.6054
3	4	25	5	0	0.4929	0.4928	0.4929	0.4915
4	5	20	2	6	0.4424	0.4419	0.4424	0.4413
5	6	12	2	7	0.3445	0.3442	0.3446	0.3440
6	7	3	0	3	0.3513	0.3510	0.3521	0.3509

Çizelge 4.7. 60-74 yaş grubu için beklenen görelî yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	cr_e1	cr_e2	cr_hak	cns_pp
0	1	271	43	0	0.8810	0.8810	0.8811	0.8806
1	2	228	42	0	0.7548	0.7544	0.7550	0.7543
2	3	186	35	0	0.6458	0.6452	0.6460	0.6463
3	4	151	25	0	0.5699	0.5696	0.5701	0.5724
4	5	126	21	35	0.4877	0.4881	0.4880	0.4920
5	6	70	10	46	0.4091	0.4104	0.4097	0.4122
6	7	14	1	13	0.3798	0.3832	0.3809	0.3843

Çizelge 4.8. 75+ yaş grubu için görelî yaşam ve net yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	cr_e1	cr_e2	cr_hak	cns_pp
0	1	171	36	0	0.8565	0.8565	0.8567	0.8559
1	2	135	33	0	0.7055	0.7050	0.7058	0.7023
2	3	102	34	0	0.5164	0.5146	0.5167	0.5123
3	4	68	19	0	0.4111	0.4086	0.4115	0.4091
4	5	49	9	13	0.3607	0.3581	0.3608	0.3542
5	6	27	3	18	0.3377	0.3342	0.3371	0.3347
6	7	6	0	6	0.3830	0.3777	0.3821	0.3784

Çizelge 4.6'ya göre prostat kanserine yakalanmış 45-59 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için Ederer I görelî yaşam olasılığı 0.4424, Ederer II görelî yaşam olasılığı 0.4419, Hakulinen görelî yaşam olasılığı 0.4424 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.4413'tür. Çizelge 4.7'ye göre prostat kanserine yakalanmış 60-74 yaş aralığındaki erkek hastaların beş yıl için Ederer I görelî yaşam olasılığı 0.4877, Ederer II görelî yaşam olasılığı 0.4881, Hakulinen görelî yaşam olasılığı 0.4880 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.4920'dir. Çizelge 4.8'e göre prostat kanserine yakalanmış 75 yaş ve üzerindeki erkek hastaların beş yıl için Ederer I görelî yaşam olasılığı 0.3607, Ederer II görelî yaşam olasılığı 0.3581, Hakulinen görelî yaşam olasılığı 0.3608 ve Pohar Perme net yaşam olasılığı 0.3542'dir. Sonuçlar incelendiğinde Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yöntemleri arasında küçük farklılıkların olduğu söylenebilir.

4.2. Yaş Standartlaştırma ile Görelî Yaşam Olasılığı Tahminleri

Bu çalışmada geleneksel yöntem ile iç standartlaştırma yapılmış ve her bir yaş grubu için Çizelge 4.9'da belirtilen ağırlıklar kullanılmıştır. (Dickman ve Coviello, 2015). Ağırlıklar her yaş grubundaki hasta sayısının oranını ifade etmektedir. Çizelge 4.10-4.12'de geleneksel yaş standartlaştırma yöntemi kullanılarak elde edilen görelî yaşam tablosu tahminleri verilmiştir.

Çizelge 4.9. Yaş standartlaştırması için kullanılan ağırlıklar

Yaş grupları	n_i	w_i
1	43	0.086
2	279	0.557
3	179	0.357
Toplam	501	

Çizelge 4.10. Yaş standartlaştırma ile 45-59 yaş grubu için görelî yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	43	4	0	0.9070	0.9870	0.9189	0.9070	0.9870	0.9189	0.7810	0.9767
1	2	39	6	0	0.8462	0.9861	0.8581	0.7674	0.9733	0.7885	0.6277	0.8913
2	3	33	8	0	0.7576	0.9849	0.7692	0.5814	0.9586	0.6065	0.4390	0.7427
3	4	25	5	0	0.8000	0.9846	0.8125	0.4651	0.9438	0.4928	0.3310	0.6404
4	5	20	2	6	0.8824	0.9839	0.8967	0.4104	0.9286	0.4419	0.2817	0.5960
5	6	12	2	7	0.7647	0.9819	0.7788	0.3138	0.9119	0.3442	0.1781	0.5238
6	7	3	0	3	1.0000	0.9804	1.0000	0.3138	0.8940	0.3510	0.1817	0.5342

Çizelge 4.11. Yaş standartlaştırma ile 60-74 yaş grubu için görelî yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	271	49	0	0.8192	0.9550	0.8578	0.8192	0.9550	0.8578	0.8042	0.9007
1	2	228	38	0	0.8288	0.9527	0.8700	0.6790	0.9098	0.7563	0.6813	0.8035
2	3	186	33	0	0.8207	0.9494	0.8644	0.5572	0.8638	0.6451	0.5742	0.7108
3	4	151	25	0	0.8344	0.9452	0.8828	0.4649	0.8164	0.5695	0.4956	0.6406
4	5	126	23	38	0.7850	0.9411	0.8342	0.3650	0.7683	0.4751	0.3986	0.5516
5	6	65	8	45	0.8118	0.9364	0.8669	0.2963	0.7194	0.4118	0.3247	0.5024
6	7	12	1	11	0.8462	0.9292	0.9107	0.2507	0.6685	0.3750	0.2380	0.5281

Çizelge 4.12. Yaş standartlaştırma ile 75+ yaş grubu için görelî yaşam olasılıklarını içeren yaşam tablosu tahmini

başlangıç	bitiş	n	d	w	p	p_star	r	cp	cp_e2	cr_e2	lo_cr_e2	hi_cr_e2
0	1	171	41	0	0.7602	0.9217	0.8248	0.7602	0.9217	0.8248	0.7474	0.8868
1	2	135	29	0	0.7769	0.9185	0.8459	0.5906	0.8466	0.6977	0.6061	0.7797
2	3	101	33	0	0.6733	0.9134	0.7371	0.3977	0.7732	0.5143	0.4193	0.6079
3	4	68	19	0	0.7206	0.9076	0.7940	0.2865	0.7018	0.4083	0.3147	0.5065
4	5	49	9	15	0.7831	0.8993	0.8708	0.2244	0.6311	0.3556	0.2596	0.4612
5	6	25	3	17	0.8182	0.8934	0.9158	0.1836	0.5638	0.3256	0.2167	0.4522
6	7	3	0	5	1.0000	0.8812	1.0000	0.1836	0.4968	0.3695	0.2459	0.5132

Çizelge 4.10'a göre prostat kanserine yakalanmış 45-59 yaş aralığındaki erkek hastaların yaş standartlaştırma kullanıldığı durumda beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığı 0.4104, birikimli beklenen yaşam olasılığı 0.9286 ve görelî yaşam olasılığı 0.4419'dur. Çizelge 4.11'e göre prostat kanserine yakalanmış 60-74 yaş aralığındaki erkek hastaların yaş standartlaştırma kullanıldığı durumda beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığı 0.3650, birikimli beklenen yaşam olasılığı 0.7683 ve görelî yaşam olasılığı 0.4751'dir. Çizelge 4.12'ye göre prostat kanserine yakalanmış 75 yaş ve üzerindeki erkek hastaların yaş standartlaştırma kullanıldığı durumda beş yıl için birikimli gözlenen yaşam olasılığı 0.2244, birikimli beklenen yaşam olasılığı 0.6311 ve görelî yaşam olasılığı 0.3556'dır.

4.3. Kaba Ölüm Olasılığı Tahminleri

Hem görelî yaşam olasılığı hem de nedene özgü yaşam olasılığı, net yaşam olasılığını tahmin etmeye yani ilgilenilen olayın, tek ölüm nedeni olacağı durumdaki yaşam olasılığını hesaplamaya odaklanmıştır. Nedene özgü yaklaşımda bu olasılık doğrudan tahmin edilirken görelî yaşam yaklaşımında bu olasılık aşırı tehlike üzerinden tahmin edilmektedir. Örneğin 15 yıl için hesaplanmış bir görelî yaşam olasılığı %60 ise bu, ilgilenilen kanser türünün tek ölüm nedeni olduğu varsayımıyla hastaların teşhisten sonra 15 yıl veya daha fazla yaşama olasılığının %60 olduğu anlamına gelecektir. 15 yıl içinde bu kanser türüne bağılı net ölüm olasılığı ise %40 olacaktır ve hastaların başka bir nedenden ölmeyeceğı varsayımıyla yorumlanacaktır. Net yaşam olasılığı, etiyolojik çalışmalarda veya halk sağığı araştırmalarında son derece kullanışlı olabilmektedir. Ancak hastalıklar gerçek hayatta bu varsayımlara göre deneyimlenmediğinden kaba ölüm ve kaba yaşam olasılıklarının da göz önünde bulundurulması önemlidir. Yani 15 yıl içinde kanser nedeniyle ölmenin kaba olasılığı, yarışan risklerin varlığında ölmenin gerçek olasılığıdır ve kanser nedeniyle ölmenin net olasılığından daha düşük olacaktır (Dickman ve Coviello, 2015).

İlgilenilen olaya bağılı ve ilgilenilen olay dışındaki nedenlere bağılı ölümlerin kaba olasılıklarının yaşam tablolarından nasıl tahmin edileceğı Cronin ve Feuer (2000) çalışmasında incelenmiştir. Bu yöntem ile tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları Çizelge 4.13-4.15'de verilmiştir. Burada 1-cr_{e2}, prostat kanserine bağılı ölümün net olasılığıdır. ci_{dc} ve ci_{do} ise sırasıyla prostat kanserine bağılı ve diğere nedenlere bağılı ölümlerin kaba olasılıklarıdır.

Çizelge 4.13. Yaşı 44'ten büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları

başlangıç	bitiş	n	d	cp	F	cr_e2	ci_dc	lo_ci_dc	hi_ci_dc	ci_do	lo_ci_do	hi_ci_do
0	1	485	94	0.8062	0.1938	0.8521	0.1439	0.1100	0.1821	0.0499	0.0489	0.0509
1	2	391	73	0.6557	0.3443	0.7337	0.2529	0.2092	0.2987	0.0915	0.0885	0.0944
2	3	318	74	0.5031	0.4969	0.5978	0.3707	0.3221	0.4193	0.1262	0.1211	0.1313
3	4	244	49	0.4021	0.5979	0.5089	0.4432	0.3930	0.4922	0.1547	0.1474	0.1621
4	5	195	34	0.3195	0.6805	0.4325	0.5017	0.4502	0.5508	0.1789	0.1693	0.1886
5	6	102	13	0.2579	0.7421	0.3750	0.5427	0.4863	0.5956	0.1994	0.1876	0.2115
6	7	20	1	0.2334	0.7666	0.3668	0.5481	0.4734	0.6166	0.2186	0.2041	0.2334

Çizelge 4.14. Yaşı 59'dan büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları

başlangıç	bitiş	n	d	cp	F	cr_e2	ci_dc	lo_ci_dc	hi_ci_dc	ci_do	lo_ci_do	hi_ci_do
0	1	442	90	0.7964	0.2036	0.8453	0.1502	0.1140	0.1911	0.0534	0.0523	0.0546
1	2	352	67	0.6448	0.3552	0.7281	0.2573	0.2111	0.3059	0.0979	0.0945	0.1013
2	3	285	66	0.4955	0.5045	0.5973	0.3695	0.3181	0.4208	0.1350	0.1292	0.1410
3	4	219	44	0.3959	0.6041	0.5113	0.4385	0.3853	0.4903	0.1656	0.1573	0.1742
4	5	175	32	0.3106	0.6894	0.4316	0.4980	0.4436	0.5499	0.1914	0.1805	0.2025
5	6	90	11	0.2527	0.7473	0.3798	0.5339	0.4742	0.5898	0.2134	0.1999	0.2273
6	7	17	1	0.2246	0.7754	0.3690	0.5408	0.4591	0.6154	0.2346	0.2179	0.2517

Çizelge 4.15. Yaşı 75'ten büyük olan hastalar için tahmin edilen kaba ölüm olasılıkları

başlangıç	bitiş	n	d	cp	F	cr_e2	ci_dc	lo_ci_dc	hi_ci_dc	ci_do	lo_ci_do	hi_ci_do
0	1	171	41	0.7602	0.2398	0.8248	0.1683	0.1080	0.2402	0.0714	0.0687	0.0742
1	2	130	29	0.5906	0.4094	0.6977	0.2807	0.2034	0.3630	0.1286	0.1209	0.1367
2	3	101	33	0.3977	0.6023	0.5143	0.4293	0.3444	0.5113	0.1731	0.1600	0.1865
3	4	68	19	0.2865	0.7135	0.4083	0.5074	0.4220	0.5866	0.2060	0.1878	0.2248
4	5	49	9	0.2244	0.7756	0.3556	0.5426	0.4553	0.6218	0.2330	0.2096	0.2572
5	6	25	3	0.1836	0.8164	0.3256	0.5605	0.4655	0.6450	0.2559	0.2272	0.2856
6	7	5	0	0.1836	0.8164	0.3695	0.5372	0.4340	0.6296	0.2792	0.2440	0.3154

Çizelge 4.13'e göre teşhis zamanında 44 yaşından büyük olan hastaların yedi yıllık takip süresinde yaklaşık %55'inin prostat kanserinden, %22'sinin ise başka nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir. Hastaların %23'ünün ise yaşamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Hastaların yalnızca prostat kanserinden ölebileceğinin varsayıldığı durumda yedi yıl içerisinde %37'sinin kanserden ölmeyeceği ve %63'ünün kanserden öleceği tahmin edilmektedir. Çizelge 4.14'e göre teşhis zamanında 59 yaşından daha büyük olan hastaların yedi yıllık takip süresinde %54'ünün prostat kanserinden, %23'ünün ise başka nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir. Hastaların %23'ünün ise yaşamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Hastaların yalnızca prostat kanserinden ölebileceğinin varsayıldığı durumda yedi yıl içerisinde %37'sinin kanserden ölmeyeceği ve %63'ünün kanserden öleceği tahmin edilmektedir. Çizelge 4.15'e göre teşhis zamanında 75 yaşından daha büyük olan hastaların yedi yıllık takip süresinde %54'ünün prostat kanserinden, %28'inin ise başka nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir. Hastaların %18'inin ise yaşamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Hastaların yalnızca prostat kanserinden ölebileceğinin varsayıldığı durumda yedi yıl içerisinde %37'sinin kanserden ölmeyeceği ve %63'ünün kanserden öleceği tahmin edilmektedir.

4.4. Aşırı Tehlike Modeli

4.4.1. Tam Olabilirlik Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli

Öncelikle tam olabilirlik yaklaşımı ile takip aralığı, teşhis tarihi ve yaş değişkenleri kullanılarak aşırı tehlike modeli kurulmuş ve sonuçlar Çizelge 4.17'de verilmiştir. Akaike Bilgi Kriteri (AIC) değeri 1505.56 ve Bayesci Bilgi Kriteri (BIC) değeri 1565.88 olarak elde edilmiştir. Ancak modelin %95 güven düzeyinde anlamsız olduğu görülmüştür ($p=0.298$).

Çizelge 4.16. Tam Olabilirlik Yaklaşımı ile Kurulan Model Sonuçları

	$\hat{\beta}$	Exp($\hat{\beta}$)	Std. Hata (Exp($\hat{\beta}$))	z	p	Güven Aralığı (Exp($\hat{\beta}$))	
						Alt Sınırı	Üst Sınırı
Takip aralığı							
2. yıl	0.2732	1.3142	0.2848	1.26	0.208	0.8593	2.0099
3. yıl	0.5486	1.7309	0.3703	2.56	0.010	1.1380	2.6328
4. yıl	0.2945	1.3425	0.3347	1.18	0.238	0.8234	2.1887
5. yıl	0.1441	1.1550	0.3479	0.48	0.632	0.6400	2.0846
6. yıl	0.3309	1.3922	0.5504	0.84	0.403	0.6414	3.0214
7. yıl	0.2542	1.2895	2.0568	0.16	0.873	0.0566	29.3840
Teşhis tarihi							
1978	0.1417	1.1523	0.1869	0.87	0.382	0.8385	1.5836
1979	-0.0117	0.9883	0.2331	-0.05	0.961	0.6224	1.5693
Yaş grubu							
60-74	-0.1022	0.9028	0.2108	-0.44	0.662	0.5712	1.4168
75+	0.2409	1.2725	0.3113	0.99	0.325	0.7877	2.0556
Sabit terim	-2.1481	0.1167	0.0315	-7.94	0.000	0.0687	0.1982

Model anlamlı bulunabilseydi değişkenler aşağıdaki gibi yorumlanabilirdi:

- 75 yaş ve üzerindeki hastaların aşırı ölüm riski 45-59 yaş grubundaki hastalara göre yaklaşık %27 daha fazladır. 45-59 yaş grubundaki hastaların aşırı ölüm riski ise 60-74 yaş grubundaki hastalara göre yaklaşık %11 ($1/\exp(\hat{\beta})=1/0.9028$) daha fazladır.
- Teşhis tarihi 1978 olan hastaların aşırı ölüm riski teşhis tarihi 1977 olan hastalara göre yaklaşık %15 daha fazla iken teşhis tarihi 1979 olan hastaların aşırı ölüm riski, teşhis tarihi 1977 olan hastalarınki ile benzerdir ($1/\exp(\hat{\beta})=1/0.9883$).
- Model, veri kümesi için uygun olsaydı takip aralığı arttıkça aşırı ölüm riski artıyor veya azalıyor biçiminde bir yorum yapılabilirdi.

4.4.2. Poisson Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli

Bu model kavramsal olarak tam olabilirlik yaklaşımıyla çok benzerdir ve sonuçlar da benzer olmaktadır. Model takip aralığı, teşhis tarihi ve yaş değişkenleri kullanılarak kurulmuş ve sonuçlar Çizelge 4.18'de verilmiştir. AIC değeri 4.28 ve BIC değeri -125.83 olarak elde edilmiştir. Ancak modelde takip aralığı değişkeninin üçüncü düzeyi haricinde tüm değişkenler %95 güven düzeyinde anlamsız bulunmuştur. Bu modelin veri kümesi için uygun olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çizelge 4.17. Poisson Yaklaşımı ile Kurulan Model Sonuçları

	$\hat{\beta}$	Exp($\hat{\beta}$)	Std. Hata (Exp($\hat{\beta}$))	z	p	Güven Aralığı (Exp($\hat{\beta}$))	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Takip aralığı							
2. yıl	0.2537	1.2889	0.2763	1.18	0.236	0.8468	1.9619
3. yıl	0.5215	1.6847	0.3573	2.46	0.014	1.1119	2.5529
4. yıl	0.2492	1.2831	0.3218	0.99	0.320	0.7848	2.0978
5. yıl	0.1137	1.1205	0.3394	0.38	0.707	0.6189	2.0288
6. yıl	0.3223	1.3803	0.5421	0.82	0.412	0.6392	2.9804
7. yıl	0.2869	1.3324	2.0317	0.19	0.851	0.0670	26.4601
Teşhis tarihi							
1978	0.1531	1.1655	0.1901	0.94	0.348	0.8465	1.6046
1979	0.0132	1.0133	0.2377	0.06	0.955	0.6398	1.6048
Yaş grubu							
60-74	-0.1087	0.8970	0.2098	-0.46	0.642	0.5671	1.4188
75+	0.2499	1.2839	0.3135	1.02	0.306	0.7956	2.0719
Sabit terim	-2.1353	0.1182	0.0319	-7.92	0.000	0.0697	0.2006

Model anlamlı bulunabilseydi değişkenler aşağıdaki gibi yorumlanabilirdi:

- 75 yaş ve üzerindeki hastaların aşırı ölüm riski 45-59 yaş grubundaki hastalara göre yaklaşık %28 daha fazladır. 45-59 yaş grubundaki hastaların aşırı ölüm riski ise 60-74 yaş grubundaki hastalara göre yaklaşık %11 ($1/\exp(\hat{\beta})=1/0.8970$) daha fazladır.
- Teşhis tarihi 1978 olan hastaların aşırı ölüm riski teşhis tarihi 1977 olan hastalara göre yaklaşık %17 daha fazla iken teşhis tarihi 1979 olan hastaların aşırı ölüm riski, teşhis tarihi 1977 olan hastalar ile benzerdir ($1/\exp(\hat{\beta})=1/1.0133$).
- Model, veri kümesi için uygun olsaydı takip aralığı arttıkça aşırı ölüm riski artıyor veya azalıyor biçiminde bir yorum yapılabilirdi.

4.4.3. Hakulinen ve Tenkanen Yaklaşımı ile Aşırı Tehlike Modeli

Hakulinen ve Tenkanen yaklaşımı ile takip aralığı, teşhis tarihi ve yaş değişkenleri kullanılarak aşırı tehlike modeli kurulmuş ve sonuçlar Çizelge 4.19'daki gibi elde edilmiştir. AIC değeri 4.1 ve BIC değeri -124.04 olarak elde edilmiştir. Ancak modelde yer alan değişkenler %95 güven düzeyinde anlamsız olduğu için bu modelin veri kümesi için uygun olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çizelge 4.18. Hakulinen ve Tenkanen Yaklaşımı ile Kurulan Model Sonuçları

	$\hat{\beta}$	Std. Hata ($\hat{\beta}$)	Exp($\hat{\beta}$)	z	p	Güven Aralığı ($\hat{\beta}$)	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Takip aralığı							
2. yıl	0.2469	0.2157	1.2800	1.14	0.252	-0.1759	0.6698
3. yıl	0.5094	0.2158	1.6643	2.36	0.018	0.0864	0.9325
4. yıl	0.2393	0.2538	1.2703	0.94	0.346	-0.2581	0.7368
5. yıl	0.1193	0.3025	1.1267	0.39	0.693	-0.4737	0.7123
6. yıl	0.2286	0.3959	1.2568	0.58	0.564	-0.5474	2.9815
7. yıl	-3.6898	28.400	0.0249	-0.13	0.897	-59.353	51.973
Teşhis tarihi							
1978	0.1248	0.1637	1.1329	0.76	0.446	-0.1959	0.4457
1979	-0.0383	0.2355	0.9624	-0.16	0.871	-0.5000	0.4234
Yaş grubu							
60-74	-0.1264	0.2355	0.8812	-0.54	0.591	-0.5881	0.3352
75+	0.2177	0.2468	1.2432	0.88	0.378	-0.2661	0.7015
Sabit terim	-2.1005	0.2693	0.1223	-7.80	0.000	-2.6285	-1.5726

Model anlamlı bulunabilseydi değişkenler aşağıdaki gibi yorumlanabilirdi:

- 75 yaş ve üzerindeki hastaların aşırı ölüm riski 45-59 yaş grubundaki hastalara göre yaklaşık %24 daha fazladır. 45-59 yaş grubundaki hastaların aşırı ölüm riski ise, 60-74 yaş grubundaki hastalara göre yaklaşık %14 ($1/\exp(\hat{\beta})=1/0.8812$) daha fazladır.
- Teşhis tarihi 1978 olan hastaların aşırı ölüm riski teşhis tarihi 1977 olan hastalara göre yaklaşık %13 daha fazla iken teşhis tarihi 1979 olan hastaların aşırı ölüm riski, teşhis tarihi 1977 olan hastalar ile benzerdir ($1/\exp(\hat{\beta})=1/0.9624$).
- Model, veri kümesi için uygun olsaydı takip aralığı arttıkça aşırı ölüm riski artıyor veya azalıyor biçiminde bir yorum yapılabilirdi.

Poisson yaklaşımı ve Hakulinen ve Tenkanen yaklaşımı sonucunda elde edilen aşırı tehlike modelleri anlamlı olsaydı AIC kullanılarak modeller arasında karşılaştırma yapılabilirdi. AIC değeri küçük olan model veri için en uygun model olarak belirlenirdi.

5. SONUÇ

Bu çalışmada, görelî yaşam çözümlerinde yaşam olasılıklarının elde edilmesi için kullanılan Ederer I, Ederer II, Hakulinen ve Pohar Perme yöntemleri incelenmiştir. Yarışan riskler veri yapısına sahip bir prostat kanseri veri kümesi için bu yöntemler kullanılarak yaşam olasılıkları elde edilmiştir. Hakulinen, Seppä ve Lambert (2011), görelî yaşam olasılıklarını elde etmek için kullanılan yöntemlerden Ederer II'nin kullanımını önermişlerdir. Net yaşam olasılığı için ise Orrason ve ark. (2021), yansız bir tahmin edici olarak Pohar Perme yönteminin kullanılmasının uygun olacağını belirtmişlerdir. Takip süresinin on yıl ve üzerinde olduğu durumlarda yöntemler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir (Lambert, Dickman ve Rutherford; 2015). Bu çalışmadaki veri kümesinde takip süresi on yılın altında olduğu için yöntemler arasında büyük farklılıklar bulunmamıştır.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür (Bray ve ark., 2018). Fairley ve ark. (2008), İngiltere ve Galler'de prostat kanserine bağlı beş yıllık görelî yaşam olasılığının 1986-1990 yılları arasında teşhis koyulan hastalar için %48 iken 1996-1999 yılları arasında teşhis koyulan hastalar için %68 olduğunu belirtmişlerdir. Bu tez çalışmasında ise tüm yöntemler için beş yıllık görelî yaşam olasılığı 44-59 yaş aralığındaki hastalar için %44, 60-74 yaş aralığındaki hastalar için %49 ve 75 yaş ve üzeri hastalar için %36 olarak elde edilmiştir.

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yayınlanan monografide, 40-49 yaş aralığında prostat kanseri teşhisi koyulmuş hastaların beş yıl için görelî yaşam olasılıklarının diğer yaş gruplarına kıyasla en düşük değerde olduğu görülmüştür (Stanford ve ark., 1999). Yayınlanan çalışmada, genç erkeklerde prostat kanserinin biyolojik olarak daha agresif olup olmadığını veya sosyal/davranışsal fenomenlerin daha düşük yaşam olasılıklarını açıklayıp açıklamadığını verilerden belirlemek zor olabilir. Ancak prostat kanseri teşhisi koyulan genç erkeklerin psikolojik olarak tanılarına uyum sağlamakta zorlandığı ve bu durumun hastaların tedavi seçimlerini etkilediği öngörülebilir. Bu gibi durumların sonucunda tedaviye başlama süresinin gecikmesi veya tedaviden kaçma gibi durumlarla karşılaşılabilir ve bunun bir sonucu olarak genç erkeklerde prostat kanseri daha şiddetli ve ileri düzeyde görülebilir (Merrill ve Bird, 2002). Bu durum, bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

Yaşam tabloları yaş ve cinsiyet değişkenleri dikkate alınarak ve yaşam olasılıkları kullanılarak oluşturulmaktadır. Bu çalışmada prostat kanseri teşhisi koyulmuş erkek hastalar yer aldığından cinsiyet değişkeninin etkisi incelenememiştir. Yaş değişkeni, kanser araştırmalarında ciddi bir öneme sahip olduğundan ve çoğu kanser türü için yaşam olasılığı, yaş arttıkça azaldığından kitleler arası yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için yaş dağılımındaki farklılıkları düzenlemek önemlidir. Bu düzenlemeyi yapabilmek için yaş standartlaştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada da yaş standartlaştırması yapılmış ve görelî yaşam olasılığı 44-59 yaş aralığındaki hastalar için %44, 60-74 yaş aralığındaki hastalar için %48, 75 yaş ve üzeri hastalar için %36 olarak elde edilmiştir. Yaş standartlaştırması sonucunda yaşam olasılıklarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Görelî yaşam olasılığı tahminleri, yarışan risklerin bağımsız olduğu varsayımını gerektirmektedir. Bununla birlikte bir kanser teşhisinin etkisi bireysel düzeyde değerlendirilirken diğer nedenlerden kaynaklı ölüm riskleri de önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmada ele alınan ve farklı yaş grupları için hesaplanan kaba ölüm olasılıkları bu kapsamda kişisel tedaviyi araştırmak için daha uygun bir ölçü olabilmektedir (Cronin ve Feurer, 2000). Yalnızca prostat kanserine bağlı beş yıllık kaba ölüm olasılığı, 44 yaşından büyük hastalar için %50, 59 yaşından büyük hastalar için %50 ve 75 yaşından büyük hastalar için %54 olarak elde edilmiştir. Diğer nedenlere bağlı beş yıllık kaba ölüm olasılığı ise, 44 yaşından büyük hastalar için %18, 59 yaşından büyük hastalar için %19 ve 75 yaşından büyük hastalar için %23 olarak elde edilmiştir.

Görelî yaşam çözümlemesinde aşırı tehlikeyi modellemek için farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bunlardan tam olabilirlik yaklaşımı, Poisson yaklaşımı ve Hakulinen ve Tenkanen yaklaşımı bu çalışmada ele alınmıştır. Bu modellerde açıklayıcı değişken olarak yaş, teşhis tarihi ve takip aralığı kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir. Ancak incelediğimiz veri kümesi için bu modellerde uyum eksikliği saptanmıştır. Daha büyük örnekleme sahip bir veri kümesi ile çalışılabilseydi ya da ilgilenilen kanser türüne yakalanan bireyler için yaş aralıkları daha geniş olsaydı ya da cinsiyet değişkeni modele eklenebilseydi özellikle aşırı tehlike modelleri için istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde görelî yaşam modellerinde genel olarak bir uyum eksikliğinin olduğu görölmüşür. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda görelî yaşam modellerinde uyum eksikliğinin giderilmesi üzerine çalışılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Aalen, O.O., Borgan, O. and Gjessing, H.K., *Survival and Event History Analysis*, Springer, New York, **2008**.

Andersen, P.K., Borch-Johnsen, K., Deckert, T., Green A., Hougaard P., Keiding N. and Kreiner S., A Cox Regression Model for Relative Mortality and Its Application to Diabetes Mellitus Survival Data, *Biometrics* 41 (**1985**) 921–932.

Andersen, P.K., Borgan, Ø., Gill R.D. and Keiding, N., *Statistical Models Based on Counting Processes*, Springer, Berlin, **1995**.

Bailar, J.C. III, *Survival of Patients with Cancer of the Uterine Cervix and Corpus*, Cutler S. (Ed.), National Cancer Institute, Bethesda MD, **1964**.

Bakoyannis, G. and Touloumi G., Practical Methods for Competing Risks Data: A Review, *Statistical Methods in Medical Research*, 21:3, (**2012**) 257–272.

Başar, E., *Demografiye Giriş*, Gazi Kitabevi, Ankara, **2013**.

Berkson, J. and Gage, R.P., Calculation of Survival Rates for Cancer, *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 24-25:11, (**1950**) 270-286.

Black, R.J. and Bashir, S.A., *World Standard Cancer Patient Populations: A Resource for Comparative Analysis of Survival Data*, IARC Scientific Publications, 145 (**1998**) 9-11.

Brenner, H. and Hakulinen, T., On Crude and Age-adjusted Relative Survival Rates, *Journal of Clinical Epidemiology*, 56:12 (**2003**) 1185-1191.

Brenner, H. and Hakulinen, T., Are Patients Diagnosed with Breast Cancer Before Age 50 Years Ever Cured?, *Journal of Clinical Oncology*, 22:3 (**2004**) 432-438.

Brenner, H., Arndt, V., Gefeller, O. and Hakulinen, T., An Alternative Approach to Age Adjustment of Cancer Survival Rates, *European Journal of Cancer* 40:15 (**2004**) 2317-2322.

Brenner, H. and Hakulinen, T., Age Adjustment of Cancer Survival Rates: Methods, Point Estimates and Standard Errors, *British Journal of Cancer* 93 (**2005**) 372–375.

Breslow, N.E. and Day, N.E., *Statistical Method in Cancer Research: Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies*, IARC Scientific Publications, 82, International Agency for Research on Cancer, Lyon, **1987**.

Byar, D.P. and Green, S.B., The Choice of Treatment for Cancer Patients Based on Covariate Information, *Bulletin du Cancer*, 67:4 (1980) 477-90.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre L.A. and Jemal, A., Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *Cancer Journal for Clinicians*, 68:6 (2018) 394–424.

Cheuvart, B. and Ryan L., Adjusting for Age-related Competing Mortality in Long-term Cancer Clinical Trials, *Statistics in Medicine*, 10:1 (1991) 65-77.

Corazziari, I., Quinn, M. and Capocaccia. R., Standard Cancer Patient Population for Age Standardising Survival Ratios, *European Journal of Cancer*, 40:15 (2004) 2307-2316.

Cox, D.R., Regression Models and Life-Tables, *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 34:2 (1972) 187–202.

Cortese, G. and Scheike, T.H., Dynamic Regression Hazards Models for Relative Survival, *Statistics in Medicine* 27:18 (2008) 3563–3548.

Cronin, K.A. and Feuer, E.J., Cumulative Cause-specific Mortality for Cancer Patients in the Presence of Other Causes: A Crude Analogue of Relative Survival, *Statistics in Medicine*, 19:13 (2000) 1729-1740.

Dickman, P., Kişisel Web Sayfası, <https://www.pauldickman.com/>, Son Erişim Tarihi: 26.04.2022.

Dickman, P.W. and Coviello, E., Estimating and Modeling Relative Survival, *The Stata Journal*, 15:1 (2015) 186–215.

Dickman, P.W., Hakulinen, T., Luostarinen, T., Pukkala, E., Sankila, R., Söderman, B. and Teppo, L., Survival of Cancer Patients in Finland 1955-1994, *Acta Oncologica*, 38:12 (1999) 1-103.

Dickman, P.W., Sloggett, A., Hills, M. and Hakulinen, T., Regression Models for Relative Survival, *Statistics in Medicine*, 23 (2004) 51-64.

Ederer, F. and Heise, H., Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations, Methodological Note 10. End Results Evaluation Section, National Cancer Institute, 1959.

Ederer, F., Axtell, L.M. and Cutler S.J., The Relative Survival Rate: A Statistical Methodology, National Cancer Institute Monograph, 6 (1961) 101-102.

Erhardt, C.L., What is the Cause of Death, *The Journal of the American Medical Association*, 13-168:2 (1958) 161-168.

Esteve, J., Benhamou, E., Croasdale, M. and Raymond L., Relative Survival and the Estimation of Net Survival: Elements for Further Discussion, *Statistics in Medicine*, 9 (1990) 529-538.

Fairley, L., Forman, D., West, R. and Manda, S., Spatial Variation in Prostate Cancer Survival in the Northern and Yorkshire Region of England Using Bayesian Relative Survival Smoothing, *British Journal of Cancer* 99 (2008) 1786–1793.

Farahat, E.A., Age Structure and Static Life Tables of the Endangered *Juniperus Phoenicea* L. in North Sinai Mountains, Egypt: Implication for Conservation, *Journal of Mountain Science*, 17:9 (2020) 2170-2178.

Fine, J.P. and Gray, R.J., A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk, *Journal of the American Statistical Association*, 94:446 (1999) 496-509.

Friedman, M., Piecewise Exponential Models for Survival Data with Covariates. *The Annals of Statistics*, 10:1 (1982) 101–113.

Geskus, R.B., *Data Analysis with Competing Risks and Intermediate States*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2016.

Giorgi, R., Payan, J. and Gouvernet, J., RSURV: A Function to Perform Relative Survival Analysis with S-PLUS or R, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 78:2 (2005) 175-178.

Goel, M.K., Khanna, P. and Kishore, J., Understanding Survival Analysis: Kaplan-Meier Estimate, *International Journal of Ayurveda Research*, 1:4 (2010) 274-278.

Hakama, M. and Hakulinen, T., Estimating the Expectation of Life in Cancer Survival Studies with Incomplete Follow-up Information, *Journal of Chronic Diseases* 30:9 (1977) 585-597.

Hakulinen, T., On Long-term Relative Survival Rates, *Journal of Chronic Diseases*, 30:7 (1977) 431-443.

Hakulinen, T., Cancer Survival Corrected for Heterogeneity in Patient Withdrawal, *Biometrics*, 38:4 (1982) 933-42.

Hakulinen, T. and Tenkanen, L., Regression Analysis of Relative Survival Rates, *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*, 36:3, (1987) 309–317.

Hakulinen, T. and Dyba, T.A., Chapter 3 - Recent Developments in Relative Survival Analysis, Outcome Azzam F.G. Taktak, Anthony C. Fisher (Eds), Outcome Prediction in Cancer, Elsevier, 43-64, **2007**.

Hakulinen, T., Seppä, K. and Lambert, P.C., Choosing the Relative Survival Method for Cancer Survival Estimation, *European Journal of Cancer*, 47:14, (**2011**) 2202-2210.

Karasoy, D. ve Tutkun, N. A., Yaşam Çözümlemesi, 1. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık, **2016**.

Klein, J.P. and Moeschberger, M.L., *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data* Second Edition, Springer, New York, **2003**.

Kleinbaum, D. G. and Klein, M., *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, Springer, Vol. 3, New York, **2012**.

Lambert, P.C., Dickman, P.W. and Rutherford, M.J., Comparison of Different Approaches to Estimating Age Standardized Net Survival, *BMC Medical Research Methodology*, 15:64 (**2015**) 1-13.

MacLennan, R., *Cancer Registration: Principles and Methods*, Chapter 6: Items of Patient Information which may be Collected by Registries, Jensen, O.M., Parkin, D.M., MacLennan, R., Muir, C.S. and Skeet R.G. (eds), IARC Scientific Publications, 95, International Agency for Research on Cancer, Lyon, **1991**.

Merrill, R.M. and Bird, J.S., Effect of Young Age on Prostate Cancer Survival: A Population-based Assessment (United States), *Cancer Causes and Control* 13 (**2002**) 435–443.

Nelson, C., Lambert, P.C., Squire, I.B., and Jones, D.R., Flexible Parametric Models for Relative Survival with Application in Coronary Heart Disease, *Statistics in Medicine* 26:30, (**2007**) 5486–5498.

Nelson, C.P., Lambert, P.C, Squire, I.B. and Jones, D.R., Relative Survival: What can Cardiovascular Disease Learn from Cancer? *European Heart Journal*, 29:7 (**2008**) 941-947.

Orrason, A.W., Garmo, H., Styrke, J., Dickman, P.W. and Stattin, P., Comparison of Relative Survival and Cause-Specific Survival in Men with Prostate Cancer According to Age and Risk Category: A Nationwide, Population-Based Study, *American Journal of Epidemiology*, 190:10 (**2021**) 2053–2063.

Percy, C., Stanek, E 3rd. and Gloeckler, L., Accuracy of Cancer Death Certificates and Its Effect on Cancer Mortality Statistics, *American Journal of Public Health*, 71:3 (**1981**) 242-250.

- Pohar M., and Stare, J., Relative Survival Analysis in R, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 81 (2006) 272–278.
- Perme, M.P., Henderson, R. and Stare, J., An Approach to Estimation in Relative Survival Regression, *Biostatistics* 10:1 (2009) 136–146
- Perme, M.P., Stare J. and Esteve J., On Estimation in Relative Survival, *Biometrics*, 68 (2012) 113-120.
- Pintile, M., *Competing Risks: A Practical Perspective*, John Wiley and Sons, Vol. 1, New York, 2006.
- Pocock, S.J., Gore, S.M. and Kerr, G.R., Long Term Survival Analysis: The Curability of Breast Cancer, *Statistics in Medicine*, 1:2 (1982) 93-104.
- Pokhrel, A., Age Standardization of Relative Survival Ratios for Cancer Patients, Doctoral Thesis, *Acta Universitatis Tamperensis* 1278, Tampere, 2007.
- Pokhrel, A. and Hakulinen, T., How to Interpret the Relative Survival Ratios of Cancer Patients. *European Journal of Cancer*, 44 (2008) 2661–2667.
- Putter, H., Fiocco, M. and Geskus, R.B., Tutorial in Biostatistics: Competing Risks and Multi-state Models, *Statistics in Medicine*, 26:11 (2007) 2389-2430.
- Rossello, X. and González-Del-Hoyo, M., Survival Analyses in Cardiovascular Research, Part I: The Essentials, *Revista Española de Cardiología*, 75:1 (2022a) 67-76.
- Rossello, X. and González-Del-Hoyo, M., Survival Analyses in Cardiovascular Research, Part II: Statistical Methods in Challenging Situations, *Revista Española de Cardiología*, 75:1 (2022b) 77–85.
- Sandin, F., Analyzing and Modeling the Relative Survival Rate of Patients Diagnosed with Malignant Melanoma, Master Thesis, Uppsala University, Sweden, 2008.
- Sasieni, P., Proportional Excess Hazards, *Biometrika*, 83:1 (1996) 127– 141.
- Sasieni, P. and Brentnall, A.R., On Standardized Relative Survival, *Biometrics*, 73:2 (2017) 473-482.
- Schoenfeld, D., Partial Residuals for the Proportional Hazards Regression Model, *Biometrika*, 69:1 (1982) 239–241.

Schuster, N.A., Hoogendijk, E.O., Kok, A.A.L., Twisk J.W.R. and Heymans, M.W., Ignoring Competing Events in the Analysis of Survival Data May Lead to Biased Results: A Nonmathematical Illustration of Competing Risk Analysis, *Journal of Clinical Epidemiology* 122 (2020) 42-48.

Selvin, S., *Survival Analysis for Epidemiologic and Medical Research*, Cambridge University Press, Berkeley, 2008.

Seppä, K., Hakulinen, T. and Pokhrel, A., Choosing the Net Survival Method for Cancer Survival Estimation, *European Journal of Cancer* 51:9 (2015) 1123-1129.

Sertkaya, D., Yaşam Verilerinin Çözümlemesinde Yarışan Riskler, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2001.

Spiegelman, M., Bellows, M.T., Erhardt, C.L., Keehn, R.J., Moriyama, I.M., Parkhurst, E. and Sellers, A.H., Problems in the Medical Certification of Causes of Death, *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 48 (1958) 71-80.

Stanford, J.L., Stephenson, R.A., Coyle L.M., Cerhan, J., Correa, R., Eley, J.W., Gilliland, F., Hankey, B., Kolonel, L.N., Kosary, C., Ross, R., Severson, R. and West D., Prostate Cancer Trends 1973–1995. SEER Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD: National Institutes of Health Publ. No. 99–4543, 1999.

Stata/BE 6-month for students, <https://www.stata.com/order/>, Sürüm Başlangıç Tarihi: 28.12.2021.

Statistics New Zealand, *A History of Survival in New Zealand: Cohort Life Tables 1876-2004*, Wellington, 2006.

The Human Mortality Database, <https://www.mortality.org/>, Son Erişim Tarihi: 12.05.2022.

Turkson, A.J., A Closer Look at the Kaplan-Meier and Life Table Models in Survival Analysis, *Open Access Library Journal*, 8:11 (2021) 1-19.

Vanderbilt Biostatistics Datasets, <https://hbiostat.org/data/>, Son Erişim Tarihi: 26.04.2022.

Zahl, P.H. and Aalen, O.O., Adjusting and Comparing Survival Curves by Means of an Additive Risk Model, *Lifetime Data Analysis*, 4:2 (1998) 149–168.