



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI**

**SAĞDAN SANSÜRLÜ VERİLERDE İKİ GRUBUN SAĞKALIM EĞRİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASINDA KULLANILAN TESTLERİN İNCELENMESİ**

Pınar GÜNEL KARADENİZ

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2015



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

SAĞDAN SANSÜRLÜ VERİLERDE İKİ GRUBUN SAĞKALIM EĞRİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASINDA KULLANILAN TESTLERİN İNCELENMESİ

Pınar GÜNEL KARADENİZ



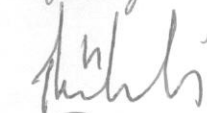


(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. İlker ERCAN

Bursa-2015

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Biyoistatistik Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Pınar GÜNEL KARADENİZ tarafından hazırlanan "Sağdan Sansürlü Verilerde İki Grubun Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılmasında Kullanılan Testlerin İncelenmesi" konulu Doktora tezi 26/03/2015 Perşembe günü, 11:00-12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. İlker ERCAN	
Üye	Prof. Dr. Berna YAZICI	
Üye	Doç. Dr. Deniz SİĞİRLİ	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Bülent EDİZ	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Metin PETEK

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
TABLOLAR DİZİNİ	III
ÖZET	IV
SUMMARY	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sağkalım Analizi	3
2.1.1. Sağkalım Süresi	3
2.1.2. Sansürlü veriler	4
2.1.3. Sağkalım Süresi Fonksiyonları	5
2.2. Sağkalım Eğrilerini Karşılaştırmak için Kullanılan Testler	11
2.2.1. Logrank Testi	14
2.2.2. Gehan Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi	15
2.2.3. Tarone-Ware Testi	16
2.2.4. Peto-Peto Testi	16
2.2.5. Modifiye Peto-Peto Testi	17
2.2.6. Fleming-Harrington Test Grubu	17
2.3. Sağkalım Verilerine Uygun Dağılımlar	19
2.3.1. Üstel Dağılım	20
2.3.2. Weibull Dağılım	25
2.3.3. Lognormal Dağılım	33
2.3.4. Ters Normal Dağılım	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Veri Türetme Algoritmaları	44
3.1.1. Birinci simülasyon çalışması	44
3.1.2. İkinci simülasyon çalışması	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
KAYNAKLAR	61
TEŞEKKÜR	65
ÖZGEÇMİŞ	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Sağkalım fonksiyonunun grafiksel gösterimi (sağkalım eğrisi)	8
Şekil-2: Hazard fonksiyonunun grafiksel gösterimi	10
Şekil-3: Farklı ölçek parametreleri için üstel dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği	21
Şekil- 4: Farklı ölçek parametreleri için üstel dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği	23
Şekil-5: Farklı ölçek parametreleri için üstel dağılımın hazard fonksiyonu grafiği	24
Şekil-6: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği.....	26
Şekil-7: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği.....	29
Şekil-8: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın hazard fonksiyonu grafiği.....	31
Şekil-9: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Lognormal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği	34
Şekil-10: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Lognormal dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği	36
Şekil-11: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Lognormal dağılımın hazard fonksiyonu grafiği	37
Şekil-12: Farklı konum ve ölçek parametreleri için ters normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği	39
Şekil-13: Farklı konum ve ölçek parametreleri için ters normal dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği	41
Şekil-14: Farklı konum ve ölçek parametreleri için ters normal dağılımın hazard fonksiyonu grafiği	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Örnek sağkalım veri seti	12
Tablo-2: t_j zaman dilimindeki gözlemlerin özeti	12
Tablo-3: Sağkalım eğrilerini karşılaştıran testler ve testlerin aldığı ağırlıklar	19
Tablo-4: Simülasyon çalışmaları veri üretme senaryoları	45
Tablo-5: Simülasyon sonucu Tip I hata oranları	48

ÖZET

Sağkalım Analizi'nde araştırmacılar bir taraftan bir topluluğun sağkalım olasılığını kestirmeyi amaçlarken diğer bir taraftan da farklı grupların sağkalım olasılıklarını karşılaştırmak isteyebilirler. Bu durumda, sağkalım bakımından gruplar arasındaki fark iki gruba ait sağkalım eğrileri çizilerek görsel olarak değerlendirilebilir ancak bu değerlendirme yalnızca kabaca bir fikir verir. Sağkalım araştırmalarında elde edilen veriler çoğunlukla sansürlü gözlemler içerdiğinden gruplar arasında sağkalım bakımından istatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için özel olarak tasarlanmış testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasında Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto testleri ile Fleming-Harrington test grubunda (p, q) değerleri; $(1, 0)$, $(0.5, 0.5)$, $(1, 1)$, $(0, 1)$ ve $(0.5, 2)$ olan testler, ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca eşit olasılıkla ve izlem süresinin başlarında, ortasında ya da sonlarında yoğun olarak yer aldığı durumlarda, sağkalım süresi verilerinin ise farklı dağılımlardan türetildiği durumlarda yürütülen simülasyon çalışması sonunda elde edilen Tip I hata oranı bakımından incelenmiştir. Simülasyon çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca eşit olasılıkla yer aldığı durumda Logrank testi için Tip I hata oranının belirlenen nominal değere eşit ya da çok yakın olduğu görülmektedir. İlgilenilen olay izlem süresi başlangıcında yoğun olarak görüldüğünde Tip I hata oranları nominal değerden düşük olma eğilimi; ilgilenilen olay izlem süresi sonunda yoğun olarak bulunduğu nominal değerden yüksek olma eğilimi göstermektedir. İlgilenilen olay izlem süresinin ortasında yoğun olarak bulunduğu ise literatürde başlangıçtaki olaylara ağırlık verdiği belirtilen Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto ve F-H(1,0) testlerinde Tip I hata oranı nominal değerden genellikle yüksek iken; diğer testlerde düşük elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sağkalım, sağkalım analizi, sağkalım eğrileri, sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması, sağdan sansürlü gözlemler

SUMMARY

EXAMINING TESTS FOR COMPARING OF SURVIVAL CURVES WITH RIGHT CENSORED DATA

In Survival Analysis, on one hand investigators intend to estimate the survival probability of a population on the other hand they may want to compare the survival experiences of different groups. In such cases, the differences can be illustrated by drawing survival curves but this will only give a rough idea. Since the data obtained from survival studies contains frequently censored observations some specially designed tests are required in order to compare groups statistically in terms of survival. In this dissertation, Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modified Peto-Peto tests and tests belonging to Fleming-Harrington test family with (p, q) values; $(1, 0)$, $(0.5, 0.5)$, $(1, 1)$, $(0, 1)$ ve $(0.5, 2)$ are examined by means of Type I error rate that obtained from simulation study which is conducted in the cases where the event takes place with equal probability along the follow-up time or takes place mostly at the beginning, in the middle or at the end of the follow-up time and where the survival time is generated from different distributions. As a result of simulation study, in the case of the event takes place with equal probability along follow-up time, Type I error rate of Logrank test is equal or too close to nominal value. When the event is seen frequently at the beginning of the follow-up time Type I error rate tends to be less than nominal value; when the event takes place mostly at the end of the follow-up time Type I error rate tends to be greater than nominal value. When the event appears mostly in the middle of the follow-up time, Type I error rate is greater than nominal value for the tests Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto ve F-H(1,0), which are stated as giving more weight the events at the beginning; and is less than nominal value for the other tests.

Keywords: Survival, survival analysis, survival curves, comparison of survival curves, right censored observations

1. GİRİŞ

Tıp alanında başta klinik çalışmalar olmak üzere birçok çalışmada yeni bir ilacın, yeni bir tedavinin, yeni bir prosedürün geçerli olan yöntemlerden daha iyi olup olmadığı araştırılır. Bu çalışmalarda, insan sağlığı için daha etkin olması beklenen yöntemin kısa dönem sonuçlarının yanı sıra, uzun dönemde ortaya çıkabilecek mortalite ve morbidite gibi sonuçları da oldukça önem taşımaktadır. Örneğin bir araştırmacı, kronik böbrek hastalığı ile ilgili bir çalışmada, diyalize devam eden ve etmeyen kronik böbrek hastalarında hayatta kalma olasılığını araştırmak isteyebilir. Böyle bir çalışmada ilgilenilen olay iki seçeneğlidir: hastaların sağ kalması ya da ölmesi. Bu gibi durumlarda araştırmacılar belirli bir tedavi ya da belirli koşullar altında hastaların hayatta kaldığı süre ile ilgilenirler. Bu tür çalışmada elde edilen veriler sağkalım verileri olarak adlandırılır (1). Sağkalım verileri için uygulanan yöntemler ise sağkalım analizi başlığı altında incelenir. Sağkalım analizi, bir başlangıç noktasından sonra belli bir izleme süresi içinde ilgilenilen olay (ölüm, hastalık, nüks vb) gerçekleşinceye kadar geçen süre içinde sağkalım olasılığını belirlemek, farklı grupları sağkalım bakımından karşılaştırmak ya da tedavi tiplerinin ve diğer faktörlerin sağkalım süresine etkilerini incelemek amacıyla geliştirilmiş yöntemleri içerir (2, 3).

Sağkalım analizinde araştırmacılar genellikle belirli bir toplulukta ilgilenilen olay gerçekleşinceye kadar geçen sürenin dağılımını tanımlama konusuyla ilgilenirler (4). Bir değişkenin dağılımını tanımlamak için genellikle birikimli dağılım fonksiyonu ve histogram kullanılır. Sağkalım verileri de birikimli dağılım fonksiyonu ile gösterilebilir ancak sağkalım analizinde, ilgilenilen olayın birikimli olasılığı yerine belirli bir t zamanına kadar veya daha fazla yaşayan bireylerin oranı ya da yüzdesi olarak ifade edilen sağkalım fonksiyonu ya da bu fonksiyonun zamana göre grafiği olan sağkalım eğrisi (2) kullanılır. Bu fonksiyonun hesaplanması ile bireylerin sağ kalma olasılıkları kestirilmiş olur.

Bir topluluktaki tüm bireyler gözlemlendiğinde sağkalım fonksiyonunu tahmin etmek oldukça kolaydır. Ancak çoğu klinik araştırma belli bir çalışma periyodu içerisinde tamamlanır ve bu periyot boyunca tüm bireyleri ilgilenilen olay gerçekleşinceye kadar gözlemek her zaman mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda sansürlü veriler olarak adlandırılan özel veri tipi karşımıza çıkar. Sansürlü verilerin varlığı durumunda sağkalım fonksiyonunu tahmin etmek için özel yöntemler geliştirilmiştir (4). Bu yöntemlerden biri

“Yaşam Tablosu Yöntemi” (2); diğeri ise, “Kaplan-Meier Tahmini” veya “Çarpım-Limit Yöntemi” (5) dir.

Sağkalım analizinde bir taraftan sağkalım olasılığını kestirmek önem taşırken diğeri bir taraftan da araştırmacılar farklı grupların sağkalım olasılıklarının karşılaştırılması ile ilgilenirler. Bir çalışmada elde edilen veriler sansürlü değilse grup kıyaslamaları uygun koşullara göre bağımsız iki örneklem testleri ile yapılabilir. Ancak sağkalım çalışmalarında araştırmacılar çoğunlukla sansürlü veri elde ettiklerinden, farklı grupları karşılaştırmak için bir çok özel test kullanılmaktadır (1). Bu özel testlerin başında Logrank testi yer alır. Logrank testi Mantel ve Haenszel (6) tarafından 1959 yılında önerilmiştir ve 1966 yılında Mantel (7) tarafından geliştirilmiştir . Daha sonra 1965’te Gehan (8), Wilcoxon sıra toplam testinin sansürlü veriler için genelleştirilmiş halini sunmuştur. Peto ve Peto (9) 1972’de, Tarone ve Ware (10) 1977’de sansürlü veriler için özel testleri önermiştir. Bunların yanında 1981 ve 1982 yıllarında Fleming ve Harrington (11, 12) ağırlıklandırılmış Logrank istatistiklerini geliştirmişlerdir.

Literatürde sağkalım eğrilerini karşılaştıran testlerin performansları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda simülasyon çalışmaları yürütülmüş ve genellikle güç bakımından kıyaslama yapmıştır, bazı çalışmalar ise Tip I hata oranını da kullanmıştır (8, 13-26). Bu simülasyon çalışmalarında sağkalım süresi verileri türetilirken yaygın olarak kullanılan üstel dağılım, Weibull dağılımı, lognormal dağılım gibi dağılımlardan faydalanılmıştır.

Bu tez çalışmasında amaç, iki grubun sağkalım eğrilerini karşılaştırmada kullanılan testlerin performanslarının Tip I hata oranı bakımından incelenmesidir. Bu sebeple, sağkalım alanında kullanılan dağılımların farklı parametrelerinden faydalanılarak ve ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca dengeli olarak dağıldığı ya da izlem süresinin farklı kısımlarında yoğun olarak bulunduğu durumlarda veri türetilmesini içeren senaryolarla bir simülasyon çalışması altında literatürde yaygın olarak kullanılan testler incelenecek ve simülasyon çalışmasının sonuçları tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sağkalım Analizi

Sağkalım analizi, belirli bir başlangıç noktasından sonra bir izleme süresi içinde;

- i.* uygulanan bir tedavi ya da tıbbi bir girişimden sonra bireylerin beklenen yaşam sürelerini kestirmek,
- ii.* sağkalım fonksiyonunu tahmin etmek ve sağkalım eğrilerini elde etmek,
- iii.* uygulanan tedavinin etkinliğini belirlemek için tedavi alan ve almayan bireyleri sağkalım bakımından karşılaştırmak, ya da farklı tedaviler alan gruplarda hangi tedavinin daha etkin olduğunu belirlemek için sağkalımlarını karşılaştırmak,
- iv.* sağkalım süresine etki eden faktörleri incelemek, amacıyla geliştirilmiş yöntemleri içerir (2, 3, 27, 28).

2.1.1. Sağkalım Süresi

Sağkalım analizinde, çalışma periyodunun başlangıcından (örneğin tanı tarihi, tedaviye başlama tarihi, tıbbi girişim tarihi vb); ölüm, tedavi başarısızlığı, hastalığın nüksü, bir hastalığın ortaya çıkması ve bazen de tedaviye yanıt, iyileşme gibi olumlu olan belirli bir olaya kadar geçen süre “**sağkalım süresi**” olarak tanımlanır (29, 30).

Sağkalım analizinde diğer süre kavramı da “izlem süresi”dir. İzlem süresi, ilgilenilen olayın gerçekleşip gerçekleşmediğini gözlemlemek için bir çalışmadaki bireylerin ne kadar takip edileceğini belirten süredir (31). Çalışma başlangıcında belirlenir. Bu süre içerisinde ilgilenilen olay gerçekleşsin ya da gerçekleşmesin, çalışma sonuna kadar kaydedilen süre ise sağkalım süresi olmaktadır.

Sağkalım süresi, tedavi ve hastalık ile ilgili olmasının yanında; tıpta bir cihazın (işitme cihazı, platin vb) ömrü, ya da diş hekimliğinde bir dolgunun, bir implantın ömrü de olabilir (2, 32). Sağkalım süresi; ilgilenilen olaya bağlı olarak yıl, ay, hafta, gün vb olabilmektedir. (28).

2.1.2. Sansürlü veriler

Sağkalım analizinde veriler tamamlanmış veya tamamlanmamış olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkabilir. Tamamlanmış veriler, belirli bir izleme süresi içinde ilgilenilen olayın tüm bireyler için gerçekleşmiş olduğu durumda elde edilir. Tamamlanmamış veriler ise, çalışma periyodu boyunca ilgilenilen olayın gözlenmediği bireylerin varlığında ya da izleme süresi sonuna kadar bilgi alınamamış bireyler varlığında ortaya çıkar (30).

Sağkalım analizinde önceden belirlenen izlem süresi sonunda ilgilenilen olayın yaşanmadığı gözlemler “sansürlü gözlemler”dir. Sansürlü gözlem içeren bir veri seti genel olarak *sansürlü veri* olarak adlandırılır (1).

Analize dahil edilecek tüm hastaların ölümü ya da belirli bir olayı yaşamasını beklemek, hangi tedavinin ya da yöntemin daha iyi sonuç verdiğini görme süresini uzatacağından, uygulamada genellikle sansürlü veri karşımıza çıkar.

Sansürlü veriler genel olarak 3 farklı sebepten kaynaklanabilir (1, 2, 28, 31). Bunlar:

1. Bireyin çalışma periyodu sonuna kadar ilgilenilen olayı yaşamamış olması,
2. Çalışma periyodu içerisinde bireyden bilgi alınamaması (lost to follow up),
3. Yan etkiler ya da ilgilenilen olay dışında başka bir olay (başka bir nedenden ölüm, ilaç reaksiyonu gibi) nedeni ile çekilmedir (withdrawing).

Genel olarak 3 tip sansürlü veri bulunur. Bunlar; sağdan sansürlü veriler, soldan sansürlü veriler ve aralık sansürlü verilerdir (27).

i. Sağdan sansürlü veriler: Araştırmaya başlandıktan sonra, başlangıçta belirlenen çalışma periyodu içerisinde ilgilenilen olayın gözlemlenmediği; ya da belli bir süreden sonra çalışmadaki bireyden bilgi alınmadığı durumda ortaya çıkan veri tipidir (27).

ii. Soldan sansürlü veriler: İlgilenilen olayın belli bir zamandan önce gerçekleştiğinin bilindiği, fakat kesin olarak zamanının bilinmediği durumda soldan sansürlü veriler ortaya çıkar. (27)

iii. Aralık sansürlü veriler: Çalışma periyodu içerisinde, ilgilenilen olayın iki zaman arasında gerçekleştiği bilindiğinde fakat kesin olarak hangi zamanda meydana geldiği bilinmediğinde ortaya çıkan veri tipidir (27, 33)

2.1.3. Sağkalım Süresi Fonksiyonları

Sağkalım sürelerini tanımlamak üzere temel olarak 3 fonksiyon kullanılmaktadır. X sağkalım süresi rasgele bir sürekli değişken olduğunda, x bu değişkenin herhangi bir değeri olmak üzere; olasılık yoğunluk fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanırlar.

i. Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

x 'in olasılık yoğunluk fonksiyonu, bir bireyin t ile $t+\Delta t$ süreleri arasında ilgilenilen olayın gerçekleşme olasılığını verir (29).

$$f(x) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(\text{Bir bireyin } t \text{ ile } t + \Delta t \text{ aralığında ilgilenilen olayı yaşaması})}{\Delta t} \quad (1)$$

Eğer veriler sansürlü gözlemler içermiyorsa olasılık yoğunluk fonksiyonu Eşitlik-2'deki gibi hesaplanabilir;

$$\hat{f}(x) = \frac{\text{Belirli bir zaman aralığında ölen bireylerin sayısı}}{\text{Aynı aralıkta gözlemlenen tüm bireyler}} \quad (2)$$

Sürekli bir $x \in \mathbb{R}$ rasgele değişkenin olasılık yoğunluk fonksiyonunun 3 özelliği vardır (29, 34, 35):

- 1) Olasılık yoğunluk fonksiyonu pozitif tanımlıdır.

$$f(x) \geq 0$$

- 2) Olasılık yoğunluk fonksiyonunun $-\infty$ ile $+\infty$ arasındaki integrali 1'e eşittir.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f(x) dx = 1$$

- 3) x rasgele değişkeninin a ve b değerleri arasında bir değere sahip olma olasılığı, bu değerler aralığında tanımlı integraline eşittir.

$$P[a < x < b] = \int_a^b f(x)dx$$

ii. Sağkalım Fonksiyonu

Sağkalım fonksiyonu, en genel tanımı ile belirli bir süreden daha fazla yaşayan bireylerin olasılığını verir (2, 30, 33). Sağkalım analizi için önemli bir fonksiyondur. Sağkalım çalışmalarında iki ya da daha fazla grubun sağkalma deneyimlerini karşılaştırmada sağkalım fonksiyonundan faydalanılabilmektedir.

Sağkalım fonksiyonunu bulabilmek için sağkalım sürelerinin nasıl dağıldığını incelemek gerekir. Sağkalım sürelerinin hangi teorik dağılıma uygun olduğu bilindiğinde sağkalım fonksiyonu tahmin edilerek yorumlanabilir. Bunun için en çok olabilirlik yöntemi gibi parametrik yöntemler kullanılabilir (29). Ancak uygulamada çoğunlukla yaşam sürelerinin hangi dağılıma uygun olduğu bilinmez ya da veriler belirli bir dağılıma uygun olmaz. Bu nedenle böyle durumlarda ise parametrik olmayan yöntemleri kullanmak yaygın bir çözümdür (30). Sağkalım süreleri teorik bir dağılıma uyduğunda, parametrik olmayan yöntemler parametrik yöntemlerden daha az etkin olduğu belirtilmiştir, ancak çoğu durumda teorik dağılım hakkında bilgi sahibi olunamadığından parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması önerilir (29).

x 'in sağkalım fonksiyonu bir bireyin t ve daha fazla süre yaşama olasılığı olarak tanımlanır (2):

$$S(x) = P(\text{Bir bireyin } t \text{ süresinden daha fazla süre hayatta kalması}) \quad (3)$$

$$S(x) = P(X > x) \quad (4)$$

Bir topluluktaki tüm bireyler gözlemlendiğinde sağkalım eğrisini tahmin etmek oldukça kolaydır (2). Eğer sağkalım verileri sansürlü gözlem içermiyorsa sağkalım fonksiyonu;

$$\hat{S}(x) = \frac{t \text{ süresinden uzun yaşayan bireyler}}{\text{Gözlemlenen tüm bireyler}} \quad (5)$$

şeklinde hesaplanır.

Hesaplanan bu sağkalım olasılıklarının zamana göre grafiği ise sağkalım eğrisini verir.

Sağkalım eğrileri aşağıdaki genel özelliklere sahiptir (27, 28, 30, 33):

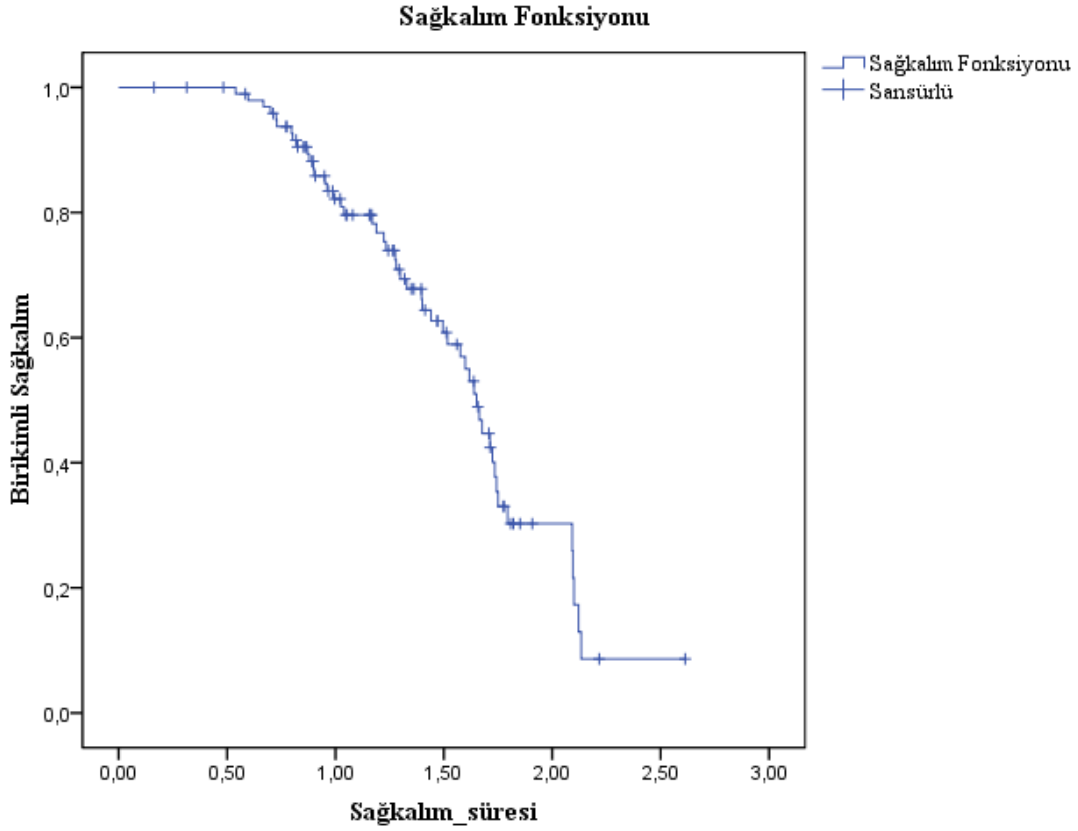
- 1) $S(x)$, monotondur.
- 2) $S(x)$ azalan bir fonksiyondur.
- 3) $t=0$ iken $S(x)=1$ 'dir.
- 4) $t \rightarrow \infty$ iken $S(x) \rightarrow 0$

Sağkalım eğrileri, uygun oldukları dağılıma bağlı olarak çeşitli şekiller alabilse de temel olarak bu dört özelliğe sahiptir.

Sağkalım verileri, tıp alanındaki imkanlar dolayısıyla kolay olması bakımından belirli ve sınırlı bir süre boyunca toplanır. Çoğu durumda bir topluluktaki tüm bireylerin tümünün ölene kadar ya da beklenen bir olay gerçekleşene kadar gözlemlenmesi mümkün olmamaktadır. Bu sebeple veriler sansürlü gözlemler içerir. Sansürlü gözlemlerin varlığı durumunda, sağkalım fonksiyonunu tahmin etmek için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri, “Yaşam Tablosu Yöntemi”; diğeri ise, “Kaplan-Meier Tahmini” veya “Çarpım-Limit Yöntemi” dir (1, 2).

Yaşam tablosu yöntemi ilk olarak 1950 yılında Berkson ve Gage (36) tarafından önerilmiştir. 1958 yılında ise Kaplan ve Meier (5) sansürlü verilerin varlığında sağkalım fonksiyonunu basit bir şekilde tahmin etme problemine çözüm getirmişlerdir (37).

Yaşam tablosu yöntemi ile Kaplan-Meier (K-M) yöntemi arasındaki fark; yaşam tablosu yönteminde tahminler araştırmacının önceden belirlediği belirli zaman aralıklarında gerçekleşen olaylara göre yapılmaktayken; K-M yönteminde, ilgilenilen olayın gerçekleştiği her noktada hesaplama yapılmasıdır. Yani her bir bireyin sağkalım süresine dayalı olarak tahmin yapma söz konusudur. Bu sayede kesin (exact) sağkalım olasılıkları kestirilebilmektedir. Bu özellik doğrultusunda, K-M yöntemi ile sağkalım eğrisi oluşturulurken ölüm gözlenen zamandaki sıçramalar dışında, eğri sabit olmaktadır (Şekil-1) (2, 29).



Şekil-1: Sağkalım fonksiyonunun grafiksel gösterimi (sağkalım eğrisi)

K-M yönteminde, sağkalım olasılığı, çalışma başından itibaren her bir zaman dilimindeki sağkalma olasılıklarının çarpımı ile elde edilir (29, 38). Bu sebeple bu yöntem “çarpım-limit yöntemi” olarak da adlandırılır.

K-M tahmini Eşitlik-6’daki gibi hesaplanır:

$$\hat{S}(x) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{r_i}\right) \quad (6)$$

Burada,

d_i , ilgili zamanda gözlenen ilgilenilen olay sayısı,

r_i , ilgili zamandaki risk altındaki birey sayısıdır.

iii. Hazard Fonksiyonu

Hazard fonksiyonu, henüz gerçekleşmemiş olan ilgilenilen olayın anlık olasılığını veren bir fonksiyondur (29). Hazard fonksiyonu; mühendislik alanında güvenilirlik çalışmalarında *koşullu başarısızlık (failure) oranı*, demografide *anlık ölüm oranı*, epidemiyolojide *yaşa özgü başarısızlık oranı* gibi isimler alır. Kısaca “hazard oranı” olarak da ifade edilir (33).

Hazard fonksiyonu Eşitlik-7’deki gibi gösterilebilir:

$$h(x) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \text{ zamanına kadar ilgili olayı yaşamamış bireyin, } t \text{ ile } t+\Delta t \text{ zaman aralığında olayı yaşaması})}{\Delta t} \quad (7)$$

Sansürlü gözlemler mevcut olmadığında hazard fonksiyonu Eşitlik-8’deki gibidir:

$$\hat{h}(x) = \frac{\text{Belirli bir zaman aralığında birim zamanda ölen bireylerin sayısı}}{t \text{ anında hayatta olan bireylerin sayısı}} \quad (8)$$

Hazard fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu gibi, sağkalım çalışmalarında kullanılan önemli bir fonksiyondur. Örneğin, farklı grupların sağkalım eğrilerini kıyaslamada bazı testlerin varsayımları için grupların hazard oranlarının irdelenmesi gerekir.

Bir sağkalım fonksiyonu, sağkalım olasılığını zamanın bir fonksiyonu olarak verirken; hazard fonksiyonu belirli bir zaman dilimine kadar ilgilenilen olayın anlık olasılığını verir (33).

Hazard fonksiyonu, sürekli bir rasgele değişken için olasılık yoğunluk fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu cinsinden ifade edilebilir (29, 35). Hazard fonksiyonu, Eşitlik-9’daki gibi, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonunun oranına eşittir:

$$h(x) = \frac{f(x)}{S(x)} \quad (9)$$

Hazard fonksiyonu zamana göre artan, azalan, sabit ya da daha karmaşık bir yapı gösterebilir.

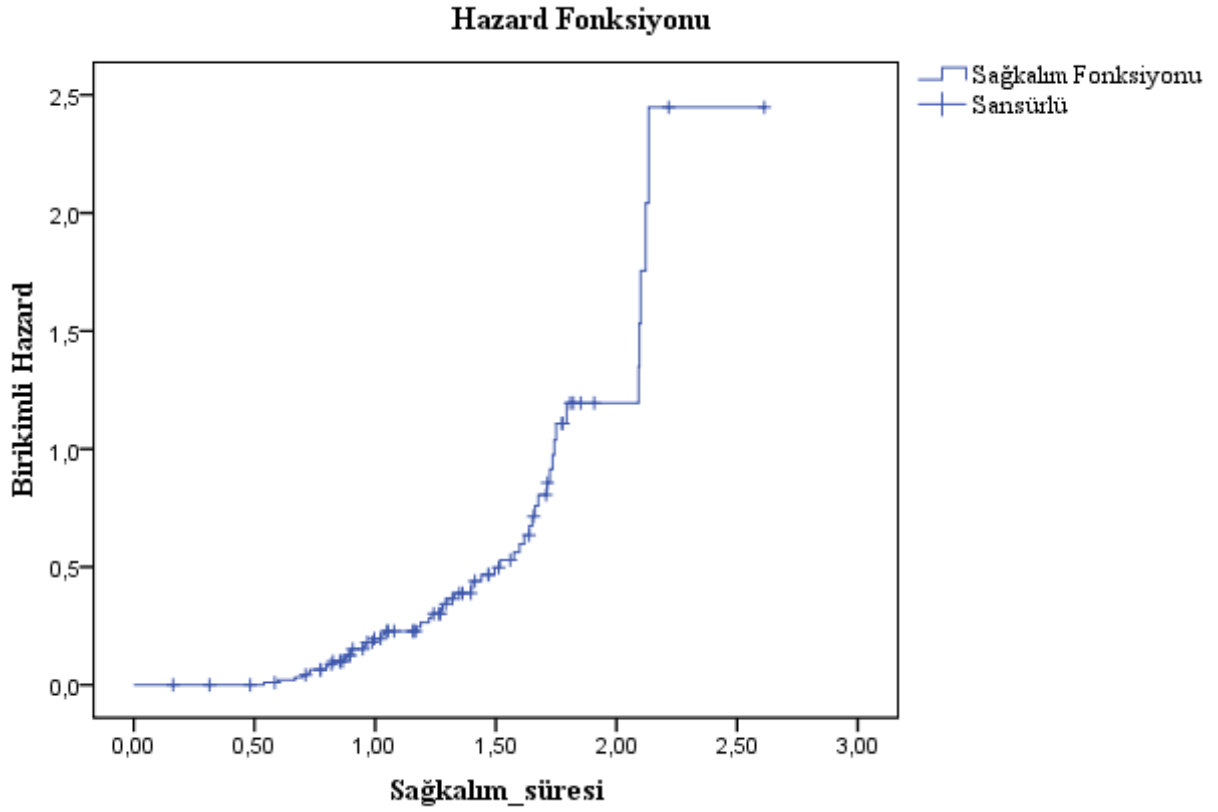
Hazard fonksiyonunun temel özellikleri şu şekildedir (28):

1) Her zaman pozitifdir veya 0'a eşittir.

$$h(x) \geq 0$$

2) Üst limiti yoktur, zaman birimlerine bağlıdır.

Şekil-1'de sağkalım fonksiyonu grafiği verilen verilere ait hazard fonksiyonunun grafiksel gösterimi Şekil-2'de verilmiştir.



Şekil-2: Hazard fonksiyonunun grafiksel gösterimi

Şekil-1 ve Şekil-2 incelendiğinde, aynı veri setine ait olan sağkalım fonksiyonu ile hazard fonksiyonu grafiklerinin zamana karşı zıt yönde değişim gösterdikleri görülmektedir.

2.2. Sağkalım Eğrilerini Karşılaştırmak için Kullanılan Testler

Tıbbi çalışmalarda, sağkalım olasılıklarının hesaplanması/sağkalım eğrilerinin çizilmesi önem taşırken aynı zamanda farklı gruplar arasındaki sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması da önemli bir konudur. Sağkalım bakımından gruplar arasındaki fark iki gruba ait K-M yöntemi ile elde edilen sağkalım eğrileri çizilerek görsel olarak değerlendirilebilir, ancak bu değerlendirme yalnızca kabaca bir fikir verir. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını ortaya çıkarmaz (29, 32).

İki gruba uygulanan tedavilerin etkinliği istatistiksel olarak kıyaslanmak istendiğinde veriler sansürlü gözlem içermiyorsa verilerin dağılımına göre uygun olan bağımsız iki örneklem testleri kullanılabilir. Ancak uygulamada sağkalım ile ilgili çalışmalarda çoğunlukla sansürlü veri elde edilir. Bu gibi durumlarda ise iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesi için özel olarak geliştirilmiş yöntemler bulunur (29).

Bu tez çalışmasında, literatürde yer alan, sansürlü verilerin varlığı durumunda iki grubun sağkalım eğrilerini karşılaştırmada kullanılan testler olan Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto, Fleming-Harrington test grubunda (p, q) değerleri; (1, 0), (0.5, 0.5), (1, 1), (0, 1) ve (0.5, 2) olmak üzere 10 test, özel olarak tanımlanan bazı durumlarda incelenecektir.

Tablo-1 gibi bir sağkalım veri seti göz önüne alınsın. Sağkalım eğrilerini karşılaştıran testlere ait genel test istatistiğini elde etmek için Tablo-1'den faydalanarak, Tablo-2 gibi 2x2'lik bir tablo elde edilebilir.

Tablo-1: Örnek sağkalım veri seti

Birey (Hasta)	Sağkalım Süresi (t_j)	Durum Değişkeni (1: İlgilenilen olay gerçekleşti 0: Sansürlü gözlem)	Grup
1	t_1	1	1
2	t_2	1	1
3	t_3	0	2
4	t_4	1	2
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
29	t_{29}	0	1
30	t_{30}	1	2

Tablo-2: t_j zaman dilimindeki gözlemlerin özeti

Grup	1	2	Toplam
İlgilenilen olayın sayısı	d_{1j}	d_{2j}	d_j
Risk altındaki birey sayısı	r_{1j}	r_{2j}	r_j

Tablo-2, hesaplamaların yapılacağı yani ilgilenilen olayın gerçekleştiği tüm zaman dilimlerinde yeniden oluşturulur (28, 39). Tablo-1'i göz önüne alırsak, ilgilenilen olayın meydana geldiği $t_1, t_2, t_4, \dots, t_{30}$ zaman dilimlerinde 2×2 'lik tablo tekrar oluşturulur. Bu tablolardan, her bir grup için beklenen ve gözlenen olaylar dikkate alınır. Genel test istatistiği, her bir gruptaki gözlenen olay sayısının, birleştirilmiş gruptaki toplam olay sayısından yola çıkarak hesaplanan beklenen olay sayısı ile karşılaştırılması şeklinde elde edilir (2, 40). Test istatistiği Eşitlik-10'daki gibi yazılabilir (27, 31).

$$Test\ istatistiği = \frac{(\sum_1^k w_j (O_{ij} - E_{ij}))^2}{var(\sum_1^k w_j (O_{ij} - E_{ij}))} \quad (10)$$

Burada,

i , grupları; j ise ilgilenilen olayın gerçekleştiği zamanı göstermektedir,

O_{ij} , i . grupta j . zamanda gözlenen olay sayısı,

E_{ij} , i . grupta j . zamanda beklenen olay sayısıdır.

O_{ij} ve E_{ij} sırasıyla Eşitlik-11 ve Eşitlik-12'deki gibi hesaplanır (17):

$$O_{ij} = \sum_{j=1}^k d_{ij} \quad (11)$$

$$E_{ij} = \sum_{j=1}^k d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \quad (12)$$

Eşitlik-11 ve Eşitlik-12, Eşitlik-10'da yerine konulduğunda genel test istatistiği, Eşitlik-13'e eşit olur (17):

$$Test\ istatistiği = \frac{\left(\sum_j w_j \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k w_j^2 \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}} \quad (13)$$

Eşitlik-13'te;

d_{ij} , i . grupta j . zamanda ilgilenilen olayın gözlemlendiği birey sayısı

d_j , j . zamanda toplam (her iki grupta) ilgilenilen olayın gözlemlendiği birey sayısı

r_{ij} , j . zamanda i . gruptaki risk altında olan birey sayısı

r_j , j . zamanda toplam risk altındaki birey sayısı

r_{1j} , j . zamanda birinci gruptaki risk altındaki birey sayısı

r_{2j} , j . zamanda ikinci gruptaki risk altındaki birey sayısı'dır.

İki grup karşılaştırıldığında test istatistiği, 1 serbestlik derecesi ile χ^2 dağılımına uyar (1, 27, 31). Sağkalım eğrilerini karşılaştıran testler, Eşitlik-13'te verilen test istatistiğindeki w_j ağırlığının farklı değerlerine göre belirlenir.

Sağkalım eğrilerini karşılaştıran testler için kullanılan hipotezler; (28, 29)

$H_0: S_1(t) = S_2(t)$ (İki grup için genel sağkalım olasılıkları eşittir.)

$H_1: S_1(t) \neq S_2(t)$ (İki grup için genel sağkalım olasılıkları farklıdır.) veya

$H_1: S_1(t) < S_2(t)$ (Birinci grubun sağkalım olasılığı ikinci grubun sağkalım olasılığından küçüktür.) veya

$H_1: S_1(t) > S_2(t)$ (Birinci grubun sağkalım olasılığı ikinci grubun sağkalım olasılığından büyüktür.)

şeklinde kurulur.

2.2.1. Logrank Testi

Logrank testi 1959 yılında Mantel ve Haenszel tarafından önerilmiştir. 1966 yılında Mantel tarafından geliştirilmiştir (6, 7). Literatürde Mantel Logrank testi olarak da bilinen bu test, sansürlü verilerin varlığı durumunda sağkalım eğrilerini karşılaştırmak için en çok kullanılan testtir.

Logrank testi, tüm zaman dilimlerinde meydana gelen ilgilenilen olayı dikkate alır, erken ve geç dönemde gerçekleşen olaylara eşit ağırlık verir (27, 41). Logrank test istatistiği ilgili olayın gerçekleştiği zaman diliminin sıralarına (ranklarına) dayalıdır. Logrank adındaki "rank" buradan gelir. "Log" ifadesi ise; gözlemlere atanan skorlara yapılan logaritmik yaklaşımdan gelmektedir (29).

Logrank testi, Eşitlik-13'teki test istatistiğinde $w_j=1$ ağırlığını alır. Test istatistiği Eşitlik-14'teki ifadeye dönüşür:

$$\text{Logrank test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j}\right)\right)^2}{\sum_{j=1}^k \frac{r_{1j}r_{2j}d_j(r_j - d_j)}{r_j^2(r_j - 1)}} \quad (14)$$

Logrank testinde, iki grubun hazard fonksiyonlarının paralel olması yani hazard oranlarının izlem süresi boyunca tüm zaman dilimlerinde sabit olması varsayımı vardır. (1, 27). İki grubun hazard oranlarının paralel olup olmadığı, testi uygulamadan önce iki gruba ait sağkalım eğrileri çizilerek görülebilmektedir (13).

2.2.2. Gehan Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi

Gehan 1965'te Wilcoxon sıra toplam testini modifiye ederek (8, 20), sansürlü veriler için iki bağımsız grubun sağkalım eğrilerini kıyaslamada kullanılan genelleştirilmiş bir Wilcoxon testi önermiştir (8, 32, 42). Kısaca Gehan-Wilcoxon testi olarak isimlendirilebilmektedir.

Gehan-Wilcoxon testi, t_j zaman diliminde gözlenen ilgili olay ile beklenen olayın karşılaştırılmasında gruplardaki toplam risk altındaki birey sayısı ile ağırlıklandırılması şeklinde elde edilir; yani Eşitlik-13'te, $w_j=r_j$ 'dir.

Bir çalışmada genellikle erken dönemdeki risk altında bulunan bireyler daha fazladır. Zaman ilerledikçe meydana gelen yeni olaylardan dolayı risk altında bulunan birey sayısı azalır. Gehan-Wilcoxon testinde de ağırlık risk altında bulunan birey sayısı olduğundan başlangıçta gerçekleşen olaylara daha fazla ağırlık vermeyi sağlar (2, 10, 28).

Test istatistiği Eşitlik-15'teki gibidir.

$$\text{Gehan - Wilcoxon test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j r_j \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j}\right)\right)^2}{\sum_{j=1}^k r_j^2 \frac{r_{1j}r_{2j}d_j(r_j - d_j)}{r_j^2(r_j - 1)}} \quad (15)$$

Logrank testindeki aksine, iki grubun hazard fonksiyonlarının paralel olması varsayımı yoktur. Bu varsayım mevcut olmadığında güçlü bir testtir (1, 27).

2.2.3. Tarone-Ware Testi

Tarone ve Ware 1977’de (10) erken dönemde meydana gelen olaylara yoğunlaşarak, Logrank testi ve Gehan-Wilcoxon testi arasında uzlaşma sağlayan bir test önermiştir. Gehan-Wilcoxon testi gibi ağırlık olarak risk altında bulunan birey sayısını dikkate aldığından başlangıçtaki ölümlere ağırlık vermektedir (28, 40).

Tarone-Ware testi, ilgili zaman dilimindeki risk altında bulunan birey sayısının karekökünü ağırlık olarak kullanmaktadır. $w_j = \sqrt{r_j}$ ’dir (10, 41). Bu da göstermektedir ki; bireysel olaylara verdiği ağırlık Logrank testinden fazla, Gehan-Wilcoxon testinden daha azdır.

Tarone-Ware testinin test istatistiği Eşitlik-16’daki gibidir.

$$\text{Tarone - Ware test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j \sqrt{r_j} \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k r_j \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}} \quad (16)$$

2.2.4. Peto-Peto Testi

Peto ve Peto 1972’de, sansürlü veriler mevcut olduğunda iki grubun sağkalım bakımından kıyaslanması için sıra sabiti test prosedürünü geliştirmiştir (9, 42).

Peto-Peto testi, erken dönemde gerçekleşen olaylara daha fazla ağırlık verme avantajına sahiptir. Sağkalım eğrisinin sağ kuyruğunda yani geç dönemdeki olaylara verilen ağırlık azalmaktadır (43). Grupların hazard oranları sabit olmadığında tercih edilen bir testtir (27).

Peto-Peto testi ağırlık olarak sağkalım fonksiyonunun bir tahminini kullanır. $w_j = \tilde{S}(t)$ ’dir. Buradaki sağkalım fonksiyonu, K-M tahmininin modifiye edilmiş bir halidir (41). Test istatistiği Eşitlik-17’deki gibidir:

$$Peto - Peto \text{ test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j \tilde{S}(t_j) \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k \tilde{S}(t_j)^2 \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}} \quad (17)$$

Burada,

$$\tilde{S}(t) = \prod_{t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{r_j + 1} \right) \quad (18)$$

şeklinde hesaplanır.

2.2.5. Modifiye Peto-Peto Testi

Modifiye Peto-Peto testi, Peto-Peto testine çok yakın bir testtir (41). Peto-Peto testi gibi başlangıçtaki zaman diliminde gerçekleşen olaylara daha fazla ağırlık verir (44).

Modifiye Peto-Peto testi için test istatistiği hesaplanırken sağkalım fonksiyonunun tahmini ile birlikte risk altında bulunan birey sayısı da göz önünde bulundurulur (44). $w_j = \tilde{S}(t_j) r_j / (r_j + 1)$ 'dir.

Test istatistiği Eşitlik-19'daki gibidir:

$$Modifiye Peto - Peto \text{ test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j \tilde{S}(t_j) r_j / (r_j + 1) \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k [\tilde{S}(t_j) r_j / (r_j + 1)]^2 \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}} \quad (19)$$

2.2.6. Fleming-Harrington Test Grubu

Fleming-Harrington (F-H) test grubu, 1981 ve 1982 yıllarında Fleming ve Harrington tarafından (11, 12) önerilen ağırlıklandırılmış Logrank testlerini içerir. Bu test grubu da Logrank ve diğer testler gibi grupların sağkalım eğrilerinin eşit olup olmadığı hipotezini test etmek üzere tasarlanmıştır (45).

F-H testi ağırlık olarak $p \geq 0$ ve $q \geq 0$ olmak üzere;

$w_j = \hat{S}(t_{j-1})^p [1 - \hat{S}(t_{j-1})]^q$ ifadesini kullanılmaktadır. Burada $\hat{S}(t)$, Eşitlik-6'da verilen sağkalım fonksiyonunun K-M tahminidir. Test istatistiği genel olarak Eşitlik-20 gibi ifade edilir:

$$F - H \text{ test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j \hat{S}(t_{j-1})^p [1 - \hat{S}(t_{j-1})]^q \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k [\hat{S}(t_{j-1})^p [1 - \hat{S}(t_{j-1})]^q]^2 \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}} \quad (20)$$

F-H testlerinde p ve q'nun seçimi erken, orta ve geç zaman dilimlerinde meydana gelen olaylara ağırlık vermeyi sağlamaktadır (46, 47). Örneğin bir tedavinin klinik olarak erken dönemde etkisi olduğu bekleniyorsa q=0 seçilir ve p'nin artan değerleri erken dönemdeki olaylara daha fazla ağırlık verilmesini sağlar. p ve q eşit seçildiğinde tüm zaman periyodunun orta kısmında yer alan olaylara; p=0 olduğunda ise q'nun artan değerleri geç dönemde meydana gelen olaylara daha fazla ağırlık vermeyi sağlayacaktır (47, 48). p ve q'nun birlikte 0 değerini aldığı durumlarda test, Logrank testine eşdeğer olmaktadır; p=1 ve q=0 değerleri içinse Peto-Peto testine yakın bir test olmaktadır (12).

F-H testinde ağırlıkların seçimi yalnızca klinik beklentiler göz önünde bulundurularak veriler henüz incelenmeden yapılmalıdır (40, 47).

Tüm testlerin ağırlıkları için Tablo-3'te özet bir tablo verilmiştir (19, 28).

Tablo-3: Sağkalım eğrilerini karşılaştıran testler ve testlerin aldığı ağırlıklar

TEST	AĞIRLIK (w_j)	
LOGRANK	1	Tüm olaylara eşit ağırlık
GEHAN-WILCOXON	r_j	Başlangıçtaki olaylara daha fazla ağırlık
TARONE-WARE	$\sqrt{r_j}$	Başlangıçtaki olaylara daha fazla ağırlık
PETO-PETO	$\tilde{S}(t) = \prod_{t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{r_j + 1}\right)$	Başlangıçtaki olaylara daha fazla ağırlık
MODİFİYE PETO-PETO	$\tilde{S}(t) = \prod_{t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{r_j + 1}\right)$	Başlangıçtaki olaylara daha fazla ağırlık
F-H (1,0)	$\hat{S}(t_{j-1})$	Başlangıçtaki olaylara daha fazla ağırlık
F-H (0.5,0.5)	$\hat{S}(t_{j-1})^{0.5} [1 - \hat{S}(t_{j-1})]^{0.5}$	Ortadaki olaylara daha fazla ağırlık
F-H (1,1)	$\hat{S}(t_{j-1})[1 - \hat{S}(t_{j-1})]$	Ortadaki olaylara daha fazla ağırlık
F-H (0,1)	$1 - \hat{S}(t_{j-1})$	Sondaki olaylara daha fazla ağırlık
F-H (0.5,2)	$\hat{S}(t_{j-1})^{0.5} [1 - \hat{S}(t_{j-1})]^2$	Sondaki olaylara daha fazla ağırlık

2.3. Sağkalım Verilerine Uygun Dağılımlar

Yaşam ve insana ait istatistiksel veriler genellikle sağa çarpık, negatif olmayan ölçümlerden oluşur (49). Bu nedenle sağkalım analizi söz konusu olduğunda verilerin dağılımının üstel dağılım ailesine ait olması beklenir.

Uygulamada çoğu kez dağılım hakkında fikir sahibi olunamasa da literatürde sağkalım analizi çalışmalarında yaygın olarak kullanılan teorik dağılımlar bulunmaktadır (10, 17, 22, 38, 42, 48, 50, 51).

Sağkalım süresi verileri için literatürde en sık kullanılan dağılımların başında üstel dağılım ve Weibull dağılımı gelmektedir (29, 52). Çoğu durumda bu iki dağılımın yeterli olduğu görünse de, sağkalım süresi verilerinin sahip olduğu farklı olasılık yoğunluk fonksiyonu ya da hazard fonksiyonu gereği başka dağılımların kullanılması da söz konusu olur. Üstel ve Weibull dağılım dışında en yaygın olan dağılımlar lognormal dağılım ve ters normal dağılımdır (20, 28, 38).

2.3.1. Üstel Dağılım

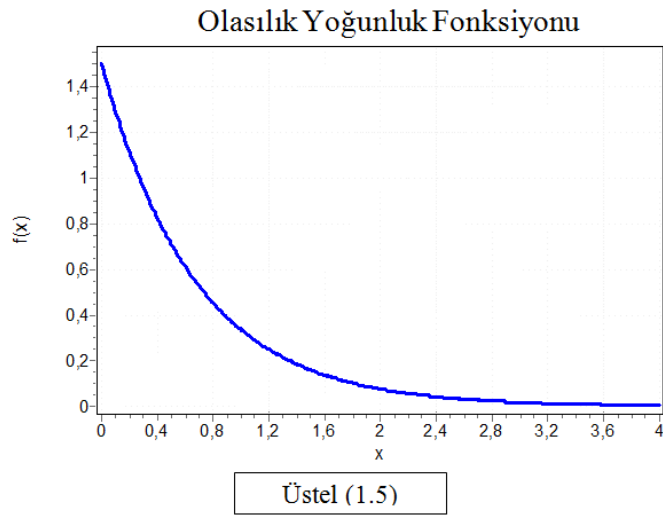
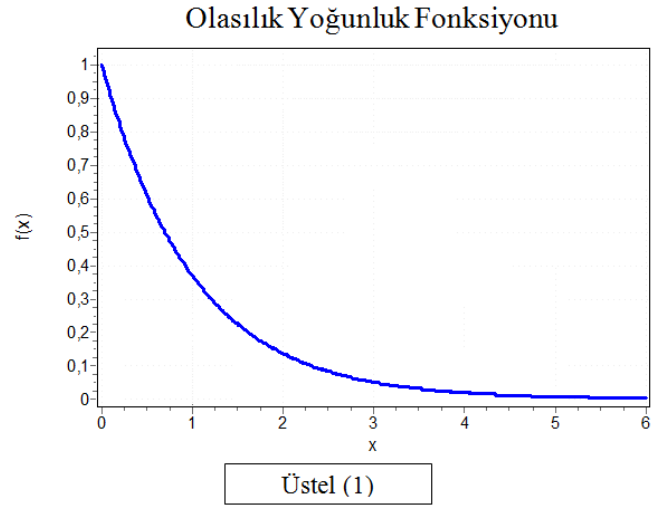
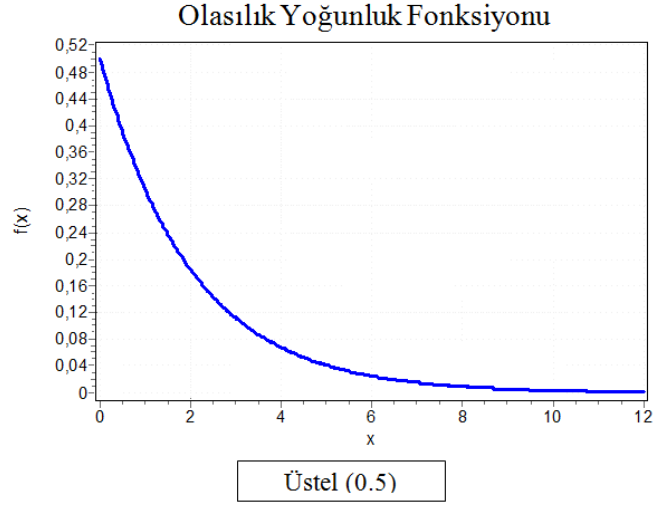
Üstel dağılım, sağkalım süresi verilerini modellemek için çok yaygın kullanılan bir dağılımdır. 1940'ların sonlarında elektronik sistemlerin yaşam yapılarını tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. Davis 1952'de banka hesap durumu ve hesap defteri hatası, maaş bordrosu kontrol hatası, otomatik hesaplama makinesi hatası ve radar ayar bileşenleri hatası gibi üstel dağılımın kullanıldığı bir çok örnek vermiştir. Epstein ve Sobel 1953'te sağkalım alanında sansürlü veriler için parametre tahmininde üstel dağılımı kullanmışlardır. Epstein 1958'de üstel dağılımın varsayımı için bir düzeltme önermiştir ve bu tarihten beri sağkalım çalışmalarında önemli rol oynamaktadır (29).

Üstel dağılım, ilgilenilen bir olayın meydana gelme olasılığının belirlenen zaman periyodu içerisinde değişmediği koşullarda zamanın bir dağılımıdır. Yani, hazard fonksiyonu tüm zaman dilimlerinde aynı kalmaktadır. Bu özelliği ile üstel dağılımda, anlık hazard oranı zamandan bağımsızdır yani ilgilenilen olayın zamandan bağımsız rasgele bir olaydır. Dolayısıyla belirlenen bir zaman aralığında riskin koşullu olasılığı, bireyin çalışmada ne kadar kaldığına bakmaksızın aynıdır. Bu, üstel dağılımın “unutkanlık (memoryless)” özelliği olarak bilinir (29, 35, 53, 54).

$0 \leq x < +\infty$ aralığında tanımlı x rasgele değişkeni için üstel dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, λ ölçek parametresi olmak üzere Eşitlik-21'deki gibidir:

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{\lambda} e^{\left(\frac{-x}{\lambda}\right)}, & x \geq 0, \lambda > 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \quad (21)$$

Üstel dağılımın farklı parametreler için olasılık yoğunluk fonksiyonu grafikleri Şekil 3'teki gibidir (55).



Şekil-3: Farklı ölçek parametreleri için üstel dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği

Üstel dağılımın sağkalım ve hazard fonksiyonları sırasıyla Eşitlik-22 ve Eşitlik-23'deki gibidir (54):

$$S(x) = e^{\left(\frac{-x}{\lambda}\right)} \quad (22)$$

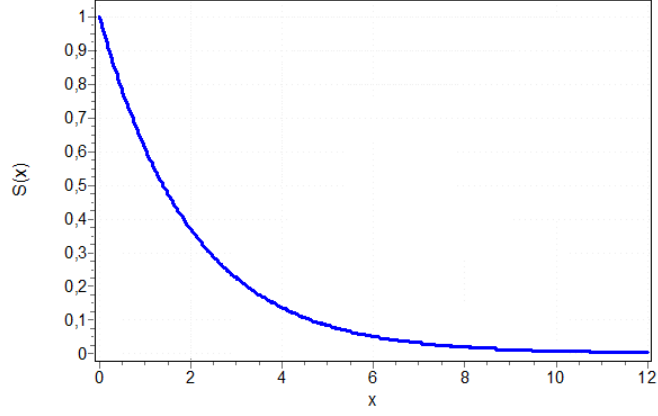
$$h(x) = \frac{f(x)}{S(x)} = \frac{\frac{1}{\lambda} e^{\left(\frac{-x}{\lambda}\right)}}{e^{\left(\frac{-x}{\lambda}\right)}} = \frac{1}{\lambda} \quad (23)$$

Üstel dağılımda, $\frac{1}{\lambda}$ hazard oranının büyük olması riskin yüksek, sağkalımın düşük olduğu durumları gösterir. λ büyüdükçe risk düşecektir (29).

Üstel dağılım, sabit hazard oranı sayesinde matematiksel hesaplamalarda kolaylık sağlayan bir dağılımdır. Ancak yine de birçok sağkalım verisini tanımlamada yeterli olamamaktadır.

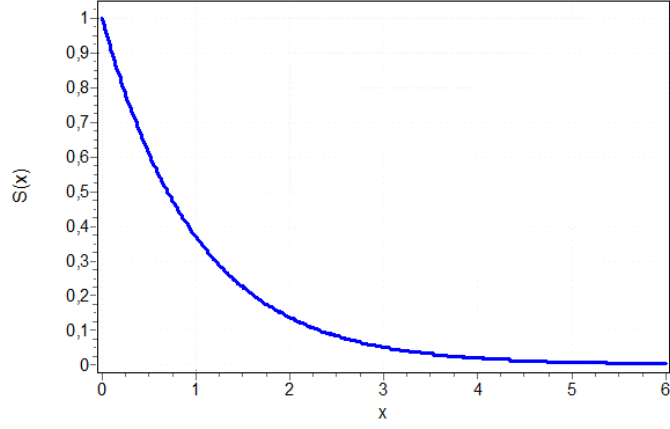
Üstel dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği ve hazard fonksiyonu grafiği sırasıyla Şekil-4 ve Şekil 5'te verilmiştir (55).

Sağkalım Fonksiyonu



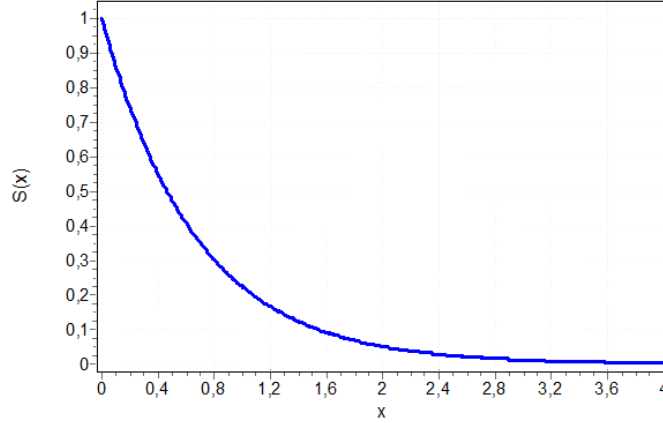
Üstel (0.5)

Sağkalım Fonksiyonu



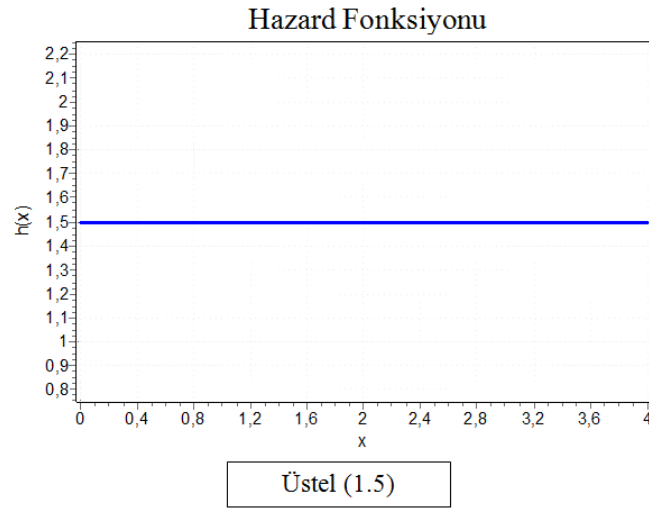
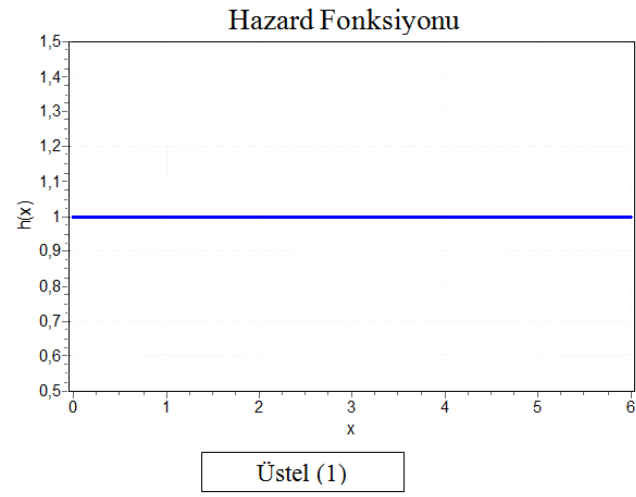
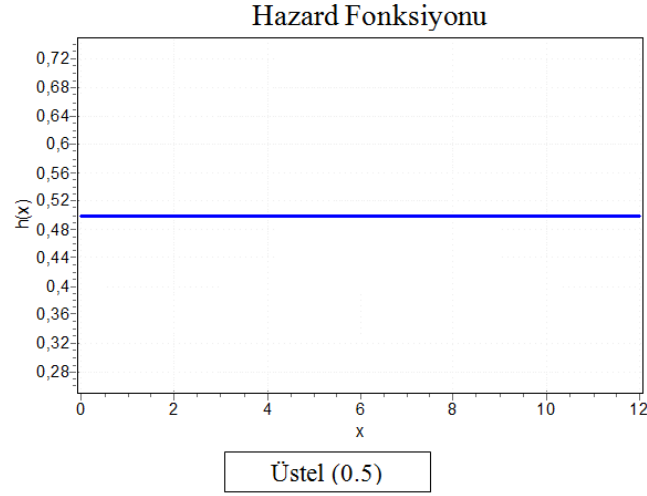
Üstel (1)

Sağkalım Fonksiyonu



Üstel (1.5)

Şekil- 4: Farklı ölçek parametreleri için üstel dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği



Şekil-5: Farklı ölçek parametreleri için üstel dağılımın hazard fonksiyonu grafiği

2.3.2. Weibull Dağılım

Weibull dağılımı çok çeşitli alanlarda kullanılan bir dağılımdır. 1939 yılında Waloddi Weibull tarafından önerilmiştir. 1951 yılında yine Weibull tarafından çeşitli başarısızlık durumları için mühendislik alanında popülerize edilmesinden sonra bu isim verilmiştir. Bu tarihten beri mühendislikte güvenilirlik alanında, tıpta ise sağkalım alanında oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (29, 35).

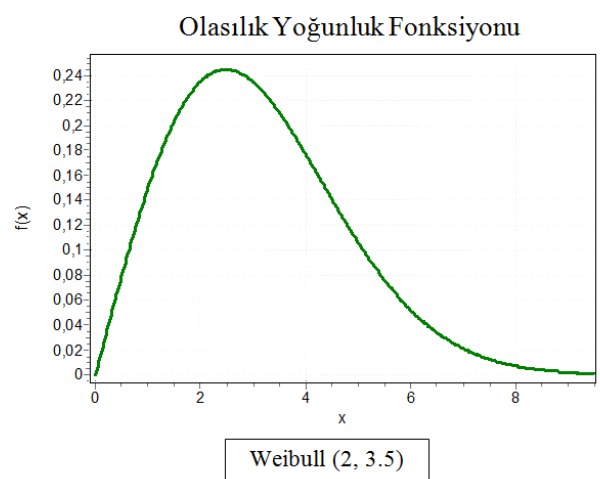
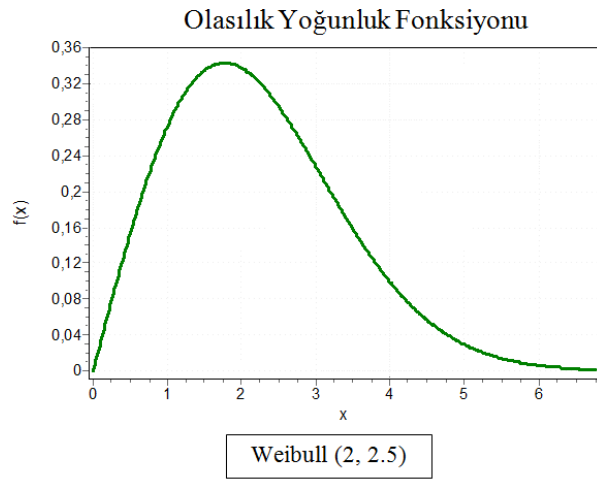
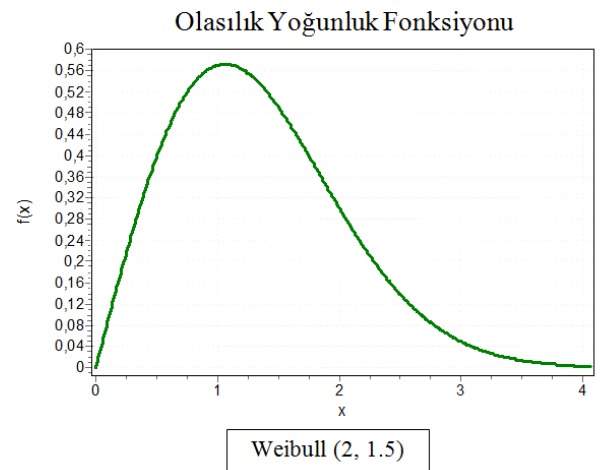
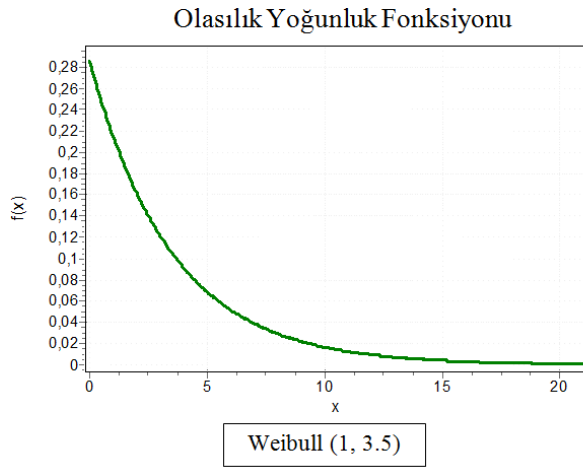
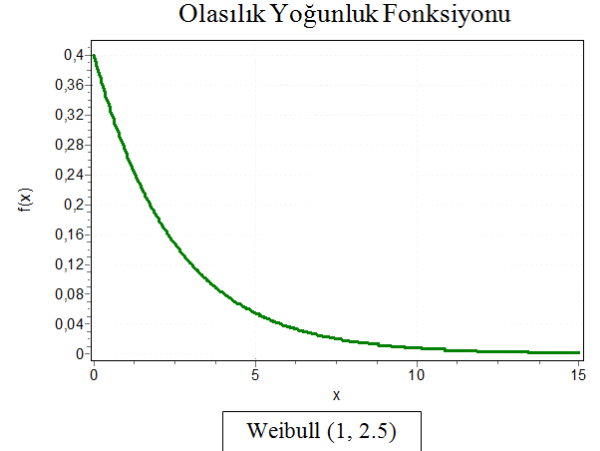
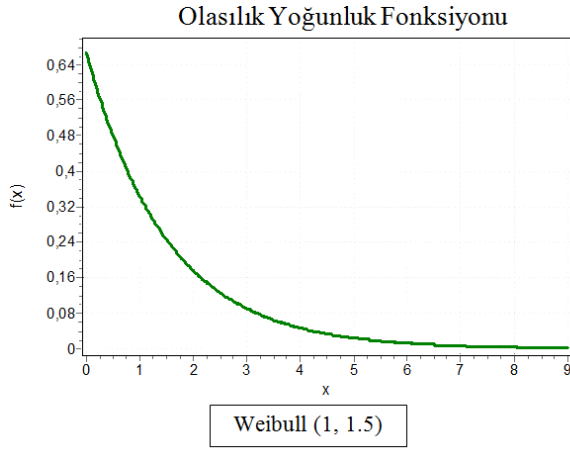
Sabit olmayan hazard gösteren durumlarda üstel dağılımın yeterli olamaması sebebiyle Weibull dağılım gibi hazard fonksiyonunun zamana göre değişebildiği daha genel ve esnek bir dağılıma ihtiyaç duyulur.

Weibull dağılım hem artan, hem azalan ve hem de sabit risk gösteren bir anakütlenin sağkalım dağılımını modellemek için kullanılabilir. Yani, bu dağılım üstel dağılımın, riskin zamana bağlılığına izin veren genelleştirilmiş bir halidir (54). Ampirik olarak çok çeşitli veriye uyar (35).

$0 \leq x < +\infty$ aralığında tanımlı x rasgele değişkeni için Weibull dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, β ölçek parametresi ve α şekil parametresi olmak üzere Eşitlik-24'deki gibidir (53):

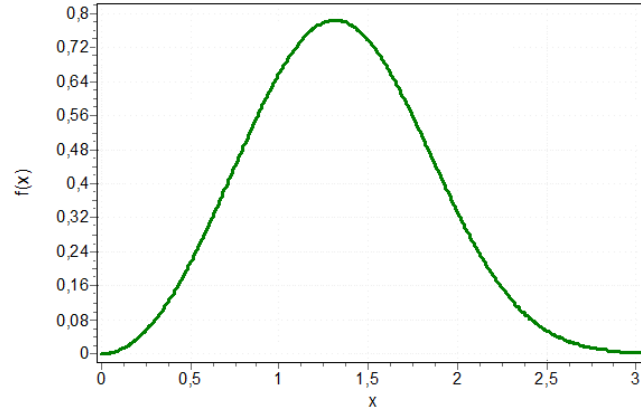
$$f(x) = \begin{cases} \left(\frac{\alpha x^{\alpha-1}}{\beta^\alpha} \right) e^{-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha}, & x \geq 0, \beta > 0, \alpha > 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \quad (24)$$

Çeşitli ölçek ve şekil parametrelerine sahip Weibull dağılımına ait olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği Şekil-6'da verilmiştir (55).



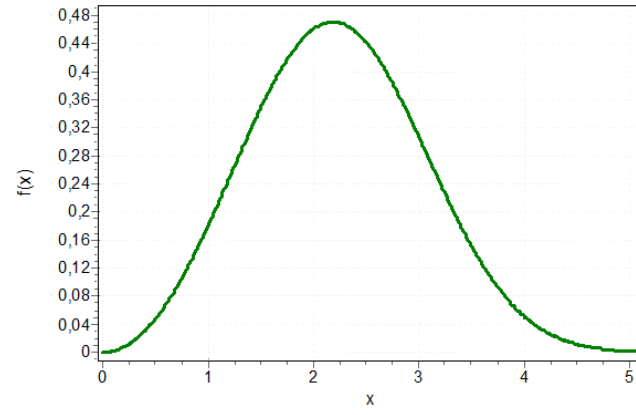
Şekil-6: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu



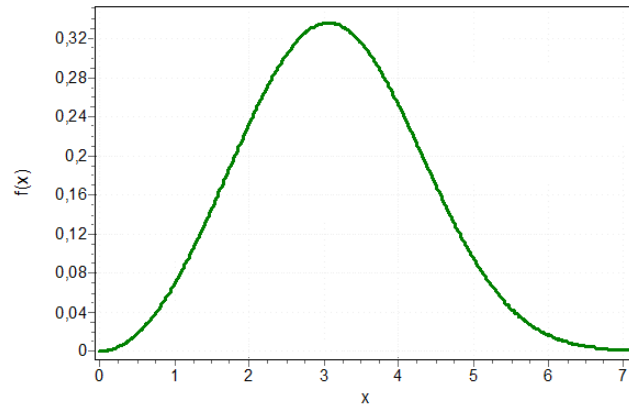
Weibull (3, 1.5)

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu



Weibull (3, 2.5)

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu



Weibull (3, 3.5)

Şekil-6: (devam) Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği

Şekil-6'dan görüldüğü üzere, α şekil parametresi 1 olduğunda Weibull dağılımı üstel dağılıma dönüşür. $3 \leq \alpha \leq 4$ aralığında ise normal dağılıma yakındır (35).

Weibull dağılımının sağkalım ve hazard fonksiyonları Eşitlik-25 ve Eşitlik-26'daki gibidir (54):

$$S(x) = e^{-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha} \quad (25)$$

$$h(x) = \frac{\alpha x^{\alpha-1}}{\beta^\alpha} \quad (26)$$

şeklinde ifade edilir.

Weibull dağılımının hazard fonksiyonu, şekil parametresinin farklı değerleri için aşağıdaki gibi değişir (29, 54):

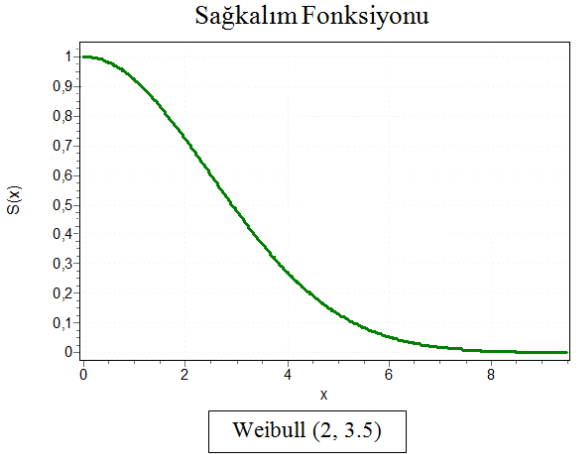
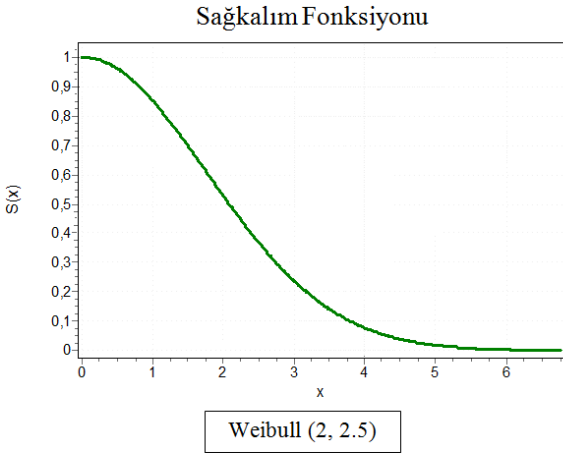
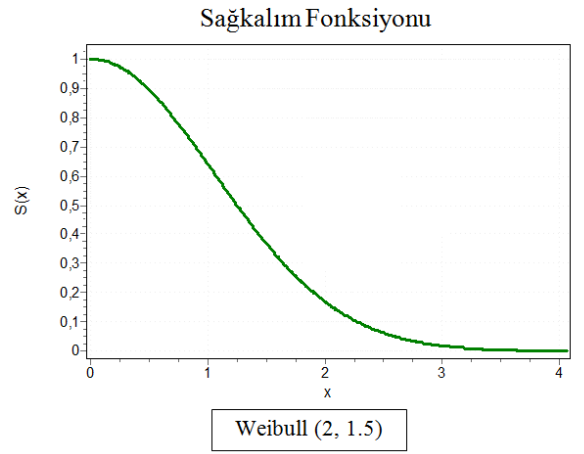
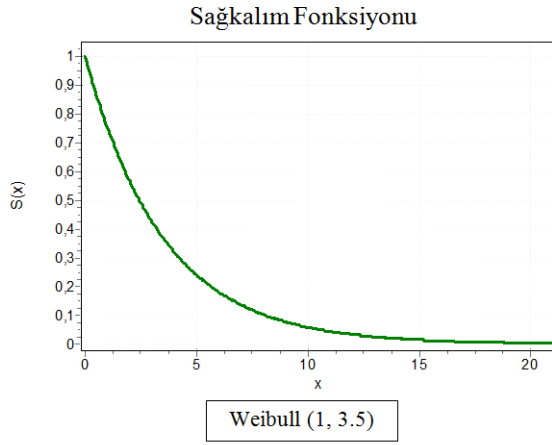
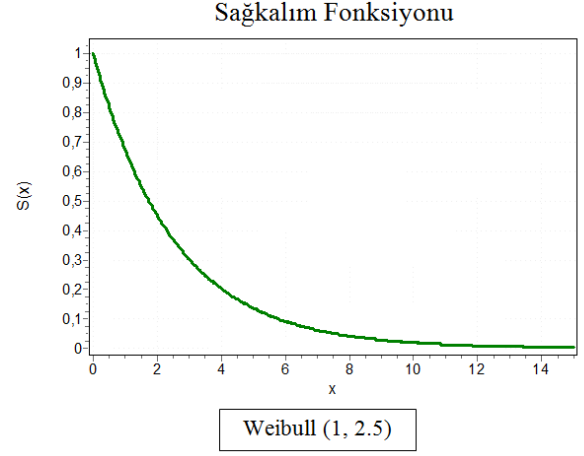
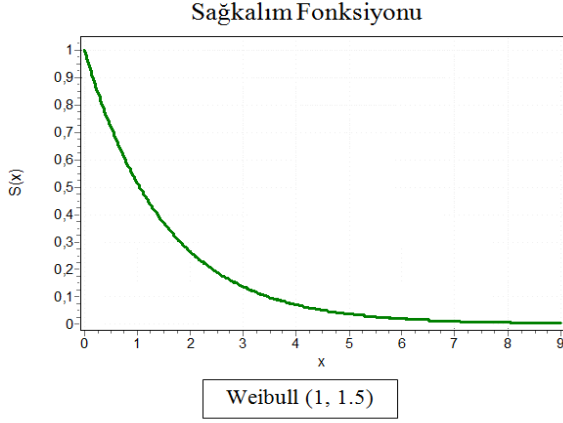
$\alpha < 1$ olduğunda hazard fonksiyonu monoton azalandır.

$\alpha = 1$ olduğunda hazard fonksiyonu sabittir. Weibull dağılımı, üstel dağılıma dönüşür.

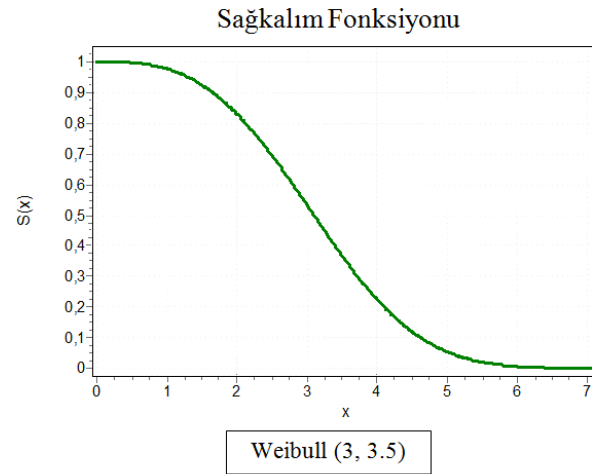
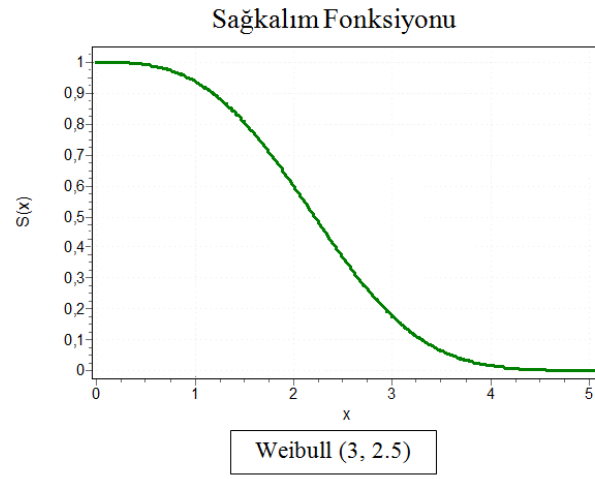
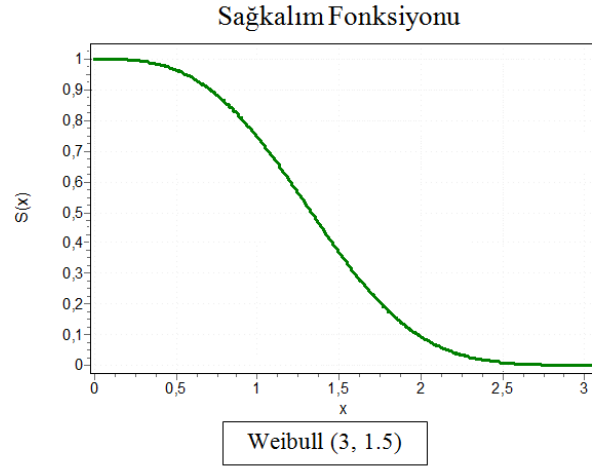
$\alpha > 1$ olduğunda hazard fonksiyonu monoton artandır.

Bu özellikleri ile, çok çeşitli hazard fonksiyonlarına sahip veriler için kullanılabilen esnek bir dağılımdır.

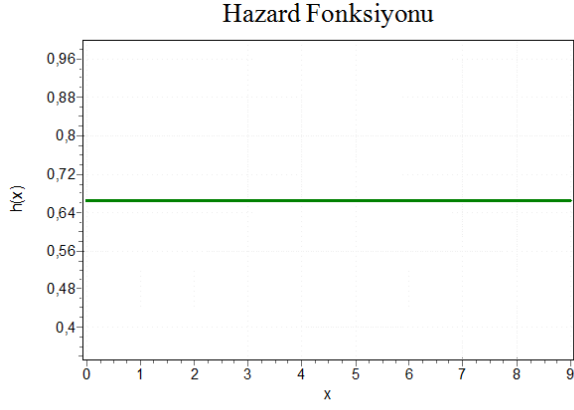
Weibull dağılımının sağkalım ve hazard fonksiyonu grafikleri sırasıyla Şekil-7 ve Şekil-8'de verilmiştir (55).



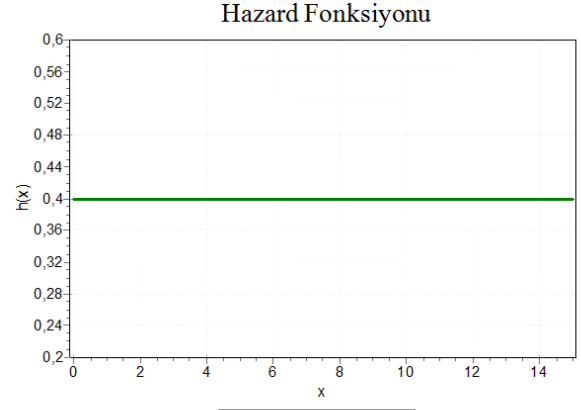
Şekil-7: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği



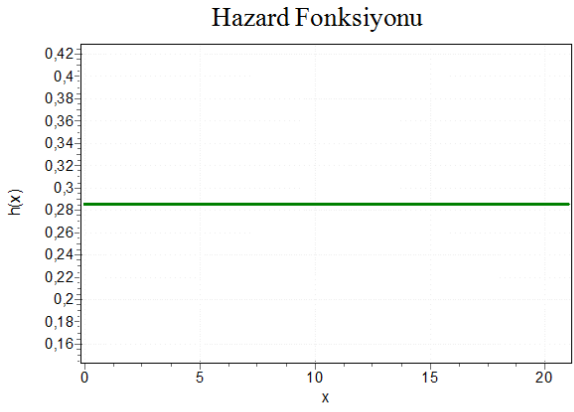
Şekil-7: (devam) Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği



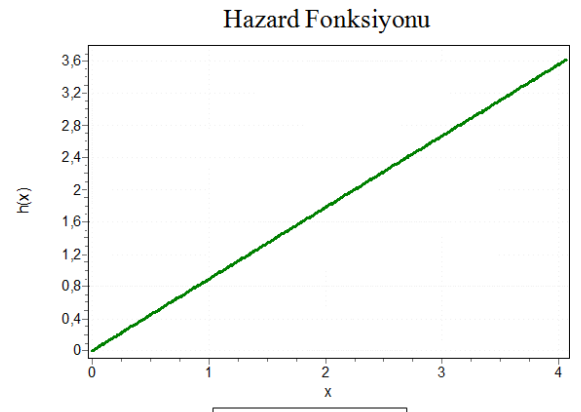
Weibull (1, 1.5)



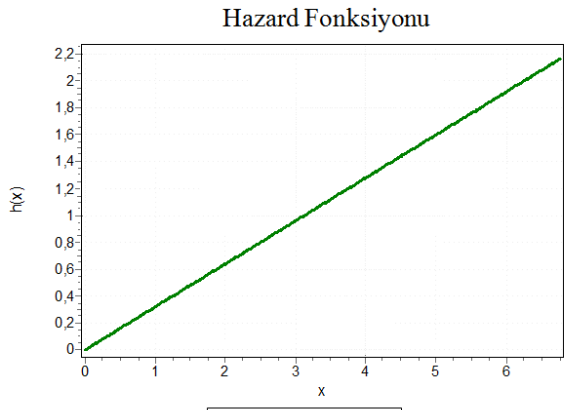
Weibull (1, 2.5)



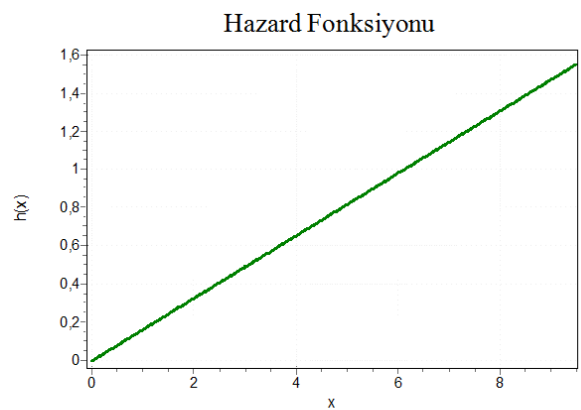
Weibull (1, 3.5)



Weibull (2, 1.5)

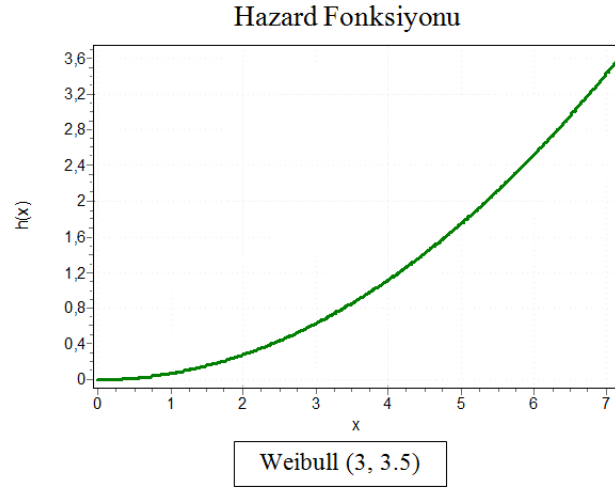
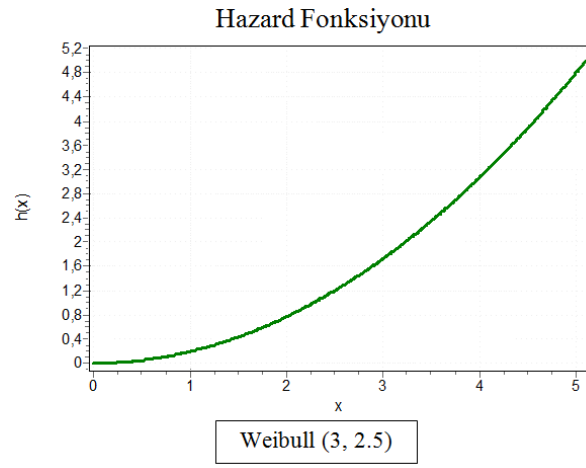
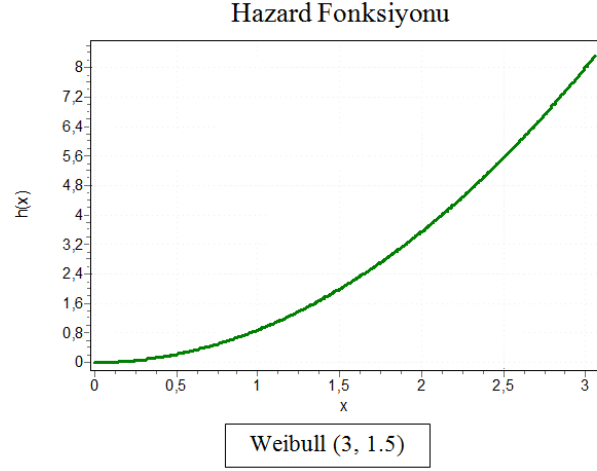


Weibull (2, 2.5)



Weibull (2, 3.5)

Şekil-8: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımının hazard fonksiyonu grafiği



Şekil-8: (devam) Farklı ölçek ve şekil parametreleri için Weibull dağılımın hazard fonksiyonu grafiği

2.3.3. Lognormal Dağılım

En genel ifade ile logaritması normal dağılım gösteren bir değişkenin dağılımı olarak tanımlanabilir (29). Normal dağılımla olan ilişkisi sebebiyle popüler bir dağılımdır.

1879'da McAlister, dağılımın teorisini detaylı bir şekilde tanımlamıştır. 1945'te Gaddum, dağılımın biyoloji alanındaki uygulamasına ilişkin bir araştırma sunmuştur. Bunu 1949'daki Boag'ın kanser üzerine yaptığı araştırmalar izlemiştir. 1957'de Aithchison ve Brown tarafından ekonomideki kullanımı tartışılmıştır. Daha sonraları literatürde Alzheimer ve Hodgkin hastalığı, kronik lösemi gibi hastalıkların sağkalım süresi dağılımının lognormal dağılıma uygun olduğu gösterilmiştir (29).

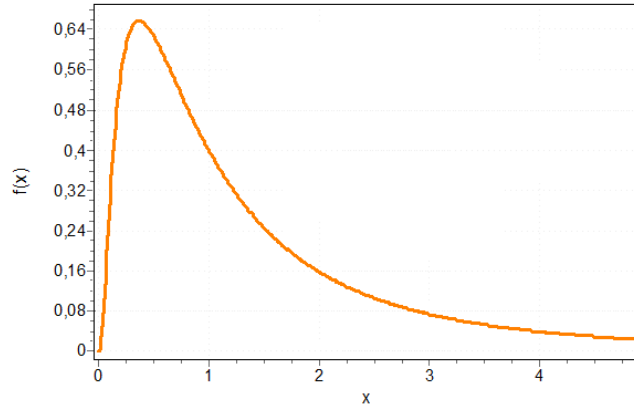
Lognormal dağılım, asimetrik ve sağa çarpık bir dağılımdır (29). Monoton olmayan hazard oranı gösteren veriler için uygun olduğu Chikkara ve Folks tarafından gösterilmiştir (56).

$0 \leq x < +\infty$ aralığında tanımlı x rasgele değişkeni için lognormal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, $m = e^{\mu}$ ölçek parametresi ve σ şekil parametresi olmak üzere Eşitlik-27'deki gibidir (53):

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\left(\frac{-[\ln(x/m)]^2}{2\sigma^2}\right)}, & x > 0, m > 0, \sigma > 0 \\ 0, & x \leq 0 \end{cases} \quad (27)$$

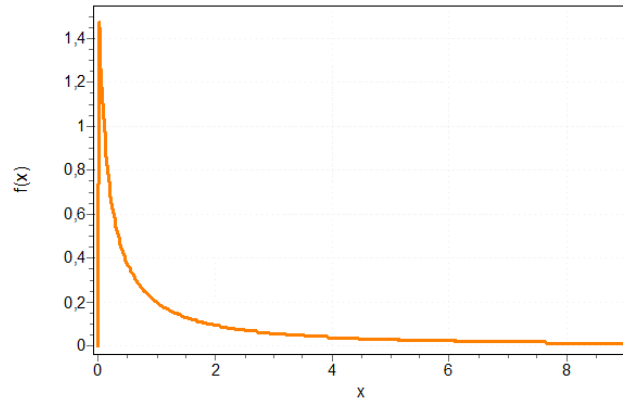
Lognormal dağılımın farklı ölçek ve şekil parametrelerine sahip olasılık yoğunluk fonksiyonu grafikleri Şekil-9'da verilmiştir (55).

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu



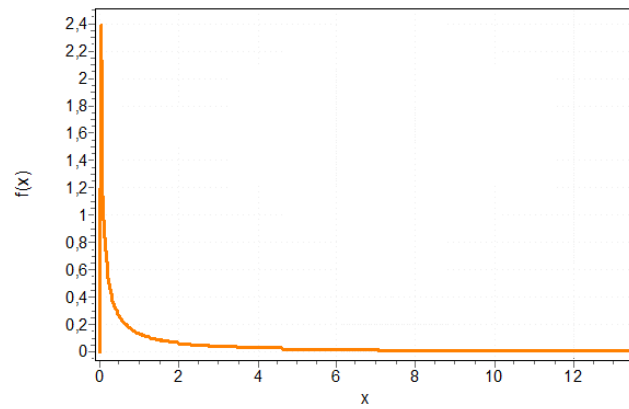
Lognormal (0, 1)

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu



Lognormal (0, 2)

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu



Lognormal (0, 3)

Şekil-9: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için lognormal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği

Lognormal dağılımın sağkalım ve hazard fonksiyonları Eşitlik-28 ve Eşitlik-29'daki gibidir (54):

$$S(x) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln x - \mu}{\sigma}\right) \quad (28)$$

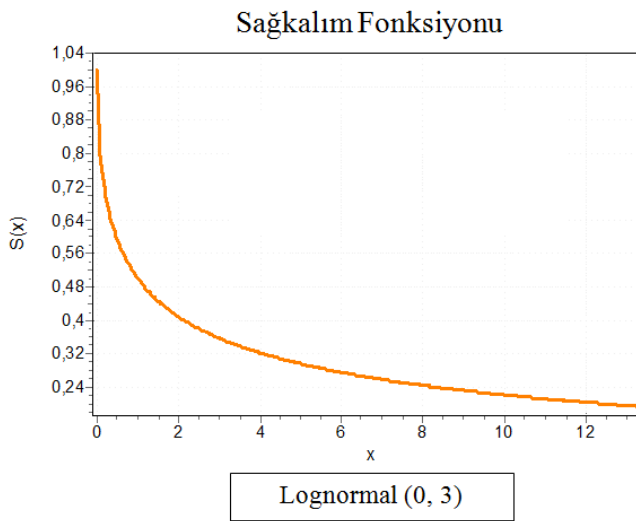
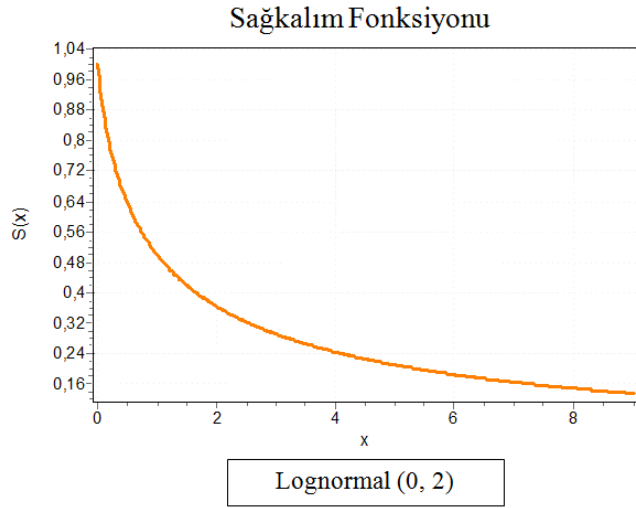
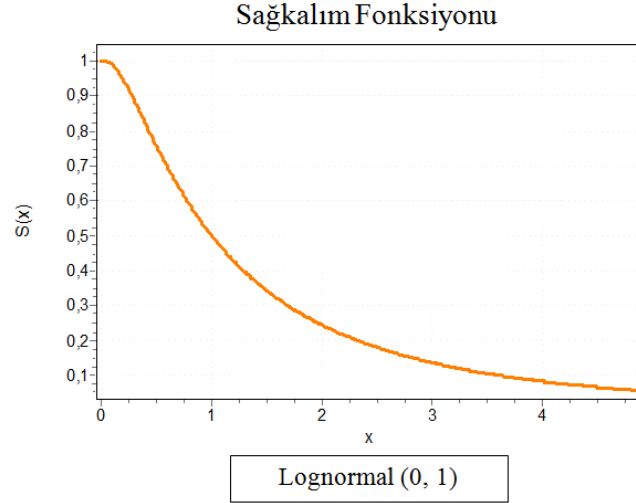
$$h(x) = \frac{f(x)}{S(x)} = \frac{\frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\left(\frac{-(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)}}{1 - \Phi\left(\frac{\ln x - \mu}{\sigma}\right)} \quad (29)$$

Burada $\Phi(x)$, standart normal dağılımın dağılım fonksiyonudur. Eşitlik-30'daki gibi ifade edilir (34).

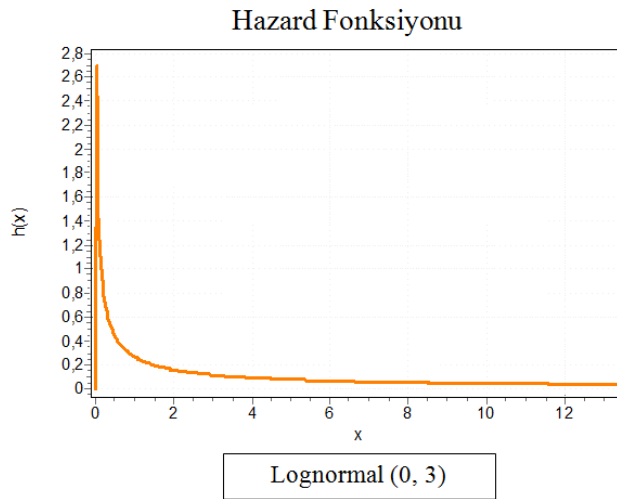
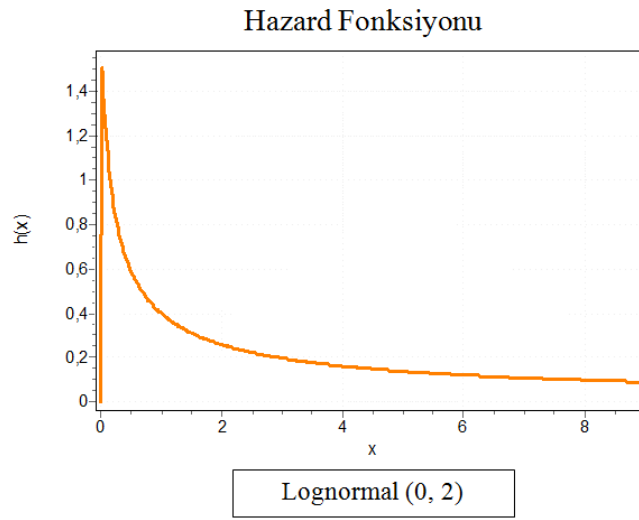
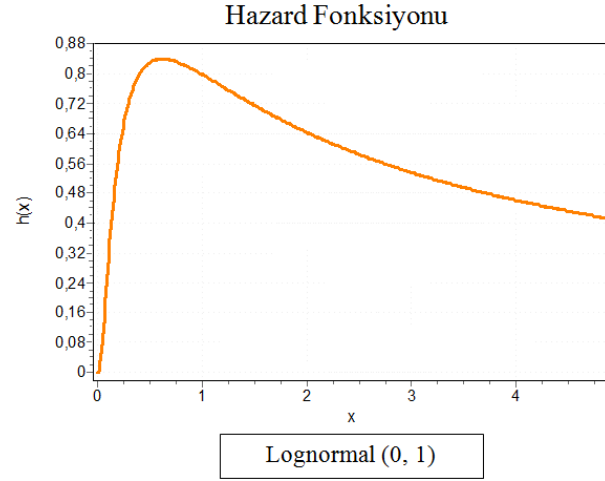
$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-u^2/2} du \quad (30)$$

Şekil-11'de görüldüğü gibi lognormal dağılımda $t=0$ anında hazard fonksiyonu 0 değerine sahiptir. Daha sonra ilk dönemde yükselerek bir maksimuma ulaşır ve daha sonra düşmeye başlar. t arttıkça sifıra yaklaşır (29, 54, 57). Bu durumda bir zaman periyodu içinde belli bir döneme kadar ilgilenilen olayın gerçekleşme ihtimali yüksektir. Eğer bu döneme kadar ilgilenilen olay gerçekleşmemişse, o olayın gerçekleşme olasılığı düşmeye başlar ve zaman periyodu sonunda sıfır olur. Dolayısıyla, ilk anda yükselen, daha sonra düşen hazard oranı gösteren sağkalım modeline uygun bir dağılımdır (29, 50).

Lognormal dağılımın farklı ölçek ve şekil parametrelerine sahip sağkalım ve hazard fonksiyonu grafikleri sırasıyla Şekil-10 ve Şekil-11'de verilmiştir (55).



Şekil-10: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için lognormal dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği



Şekil-11: Farklı ölçek ve şekil parametreleri için lognormal dağılımın hazard fonksiyonu grafiği

2.3.4. Ters Normal Dağılım

Ters normal dağılımın temelleri 1915'te Schrödinger ve Smoluchowsky tarafından atılmıştır. 1941 yılında Tweedie henüz adı belirlenmemiş olan bu dağılımı istatistiksel bakış açısıyla incelemiştir; 1945'te ise normal dağılım ile ilişkisini göstermiş ve dağılımın adını ters normal dağılım olarak önermiştir. 1947'de Wald, dağılımın standardize edilmiş şeklini sunmuştur. 1977'de Chhikara ve Folks (56) yaşam süresi dağılımı olarak incelenebileceğini göstermişlerdir (58-60).

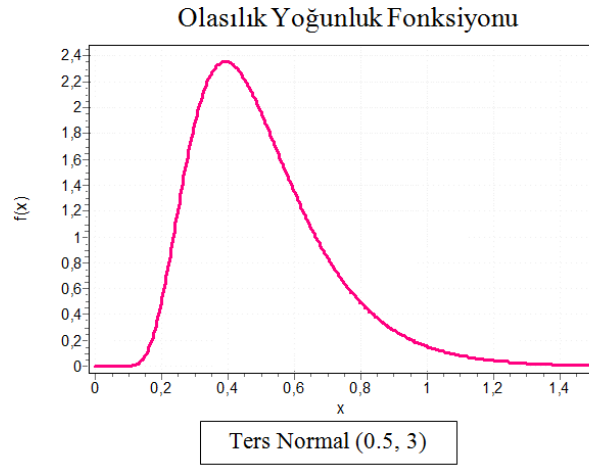
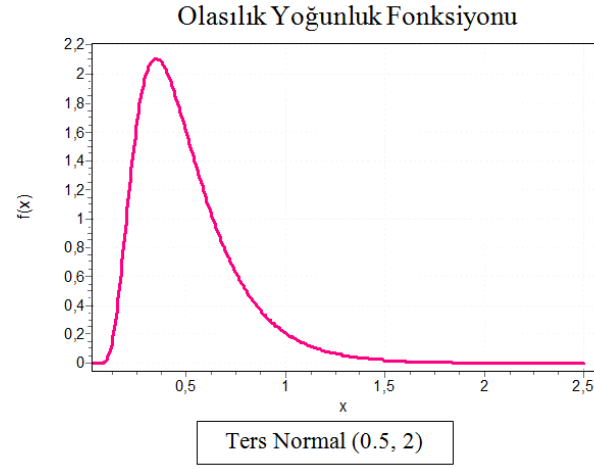
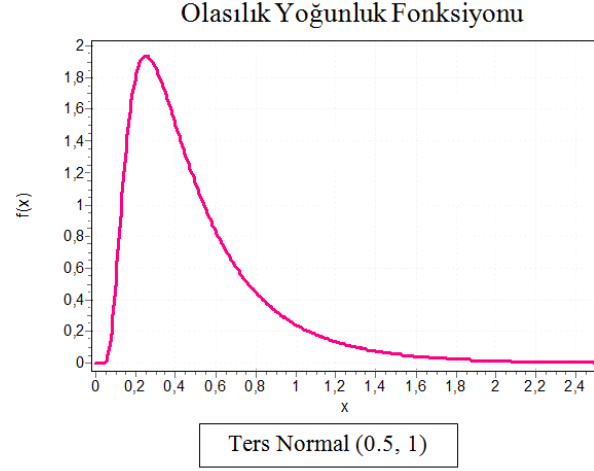
Ters normal dağılım çok çeşitli alanlarda uygulama imkanına sahip bir dağılımdır. Sağa çarpık ve monoton olmayan hazard fonksiyonuna sahip veriler için uygundur (56).

$0 \leq x < +\infty$ aralığında tanımlı x rasgele değişkeni için ters normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, λ ölçek parametresi, μ konum parametresi olmak üzere Eşitlik-31'deki gibidir (56):

$$f(x) = \begin{cases} \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi x^3}} e^{-\frac{\lambda(x-\mu)^2}{2\mu^3 x}}, & x > 0, \mu > 0, \lambda > 0 \\ 0, & x \leq 0 \end{cases} \quad (31)$$

Ters normal dağılımın şekil parametresi ise $\theta = \frac{\lambda}{\mu}$ 'dir.

Farklı konum ve ölçek parametrelerine sahip ters normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği Şekil-12'de verilmiştir (55).



Şekil-12: Farklı konum ve ölçek parametreleri için ters normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği

Ters normal dağılımın sağkalım ve hazard fonksiyonları Eşitlik-32 ve Eşitlik-33'deki gibidir (57):

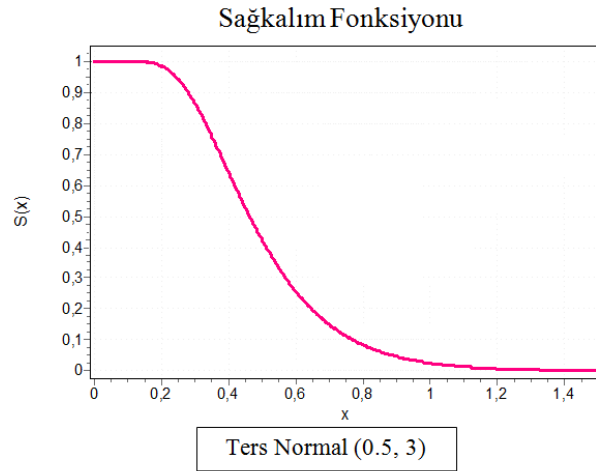
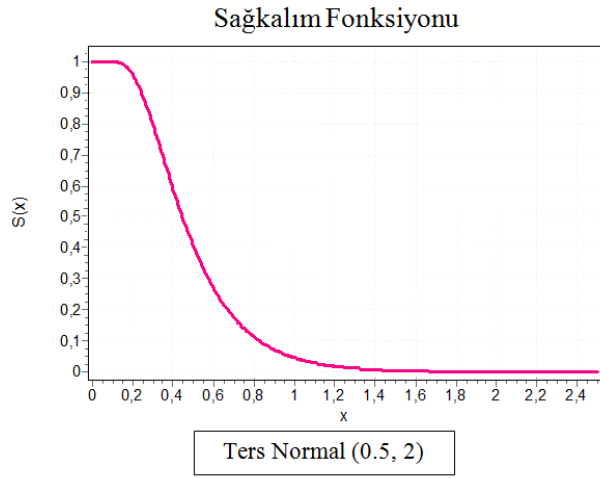
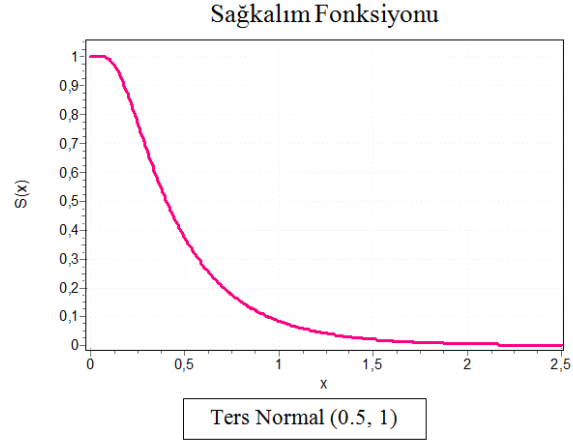
$$S(x) = 1 - \Phi\left(\sqrt{\frac{\lambda}{x}}\left(\frac{x}{\mu} - 1\right)\right) + e^{\left(\frac{2\lambda}{\mu}\right)}\Phi\left(-\sqrt{\frac{\lambda}{x}}\left(\frac{x}{\mu} + 1\right)\right) \quad (32)$$

$$h(x) = \frac{f(x)}{S(x)} = \frac{\sqrt{\frac{\lambda}{2\pi x^3}} e^{-\frac{\lambda(x-\mu)^2}{2\mu^2 x}}}{1 - \Phi\left(\sqrt{\frac{\lambda}{x}}\left(\frac{x}{\mu} - 1\right)\right) + e^{\left(\frac{2\lambda}{\mu}\right)}\Phi\left(-\sqrt{\frac{\lambda}{x}}\left(\frac{x}{\mu} + 1\right)\right)} \quad (33)$$

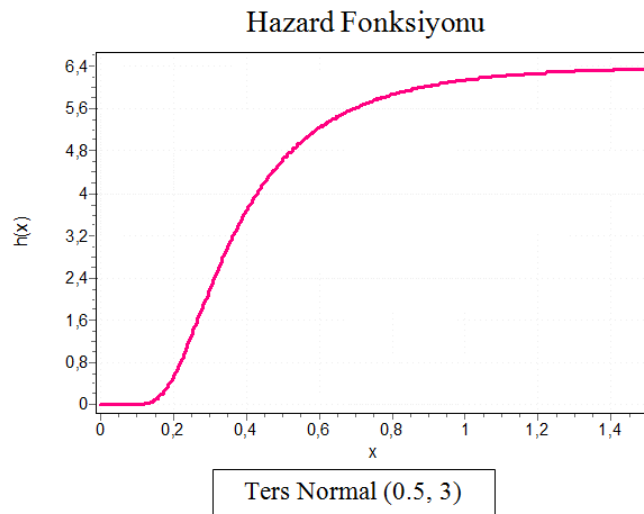
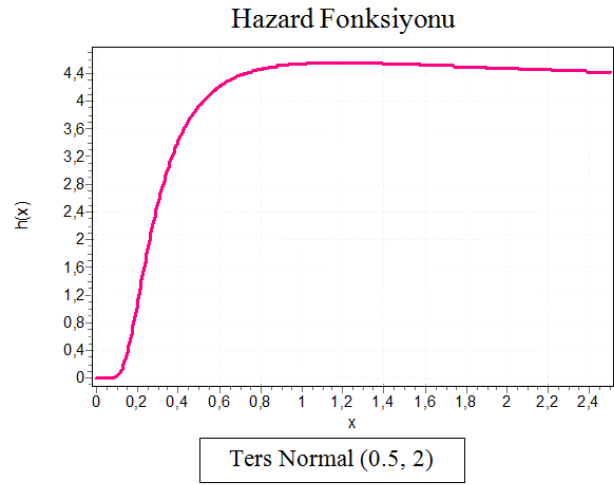
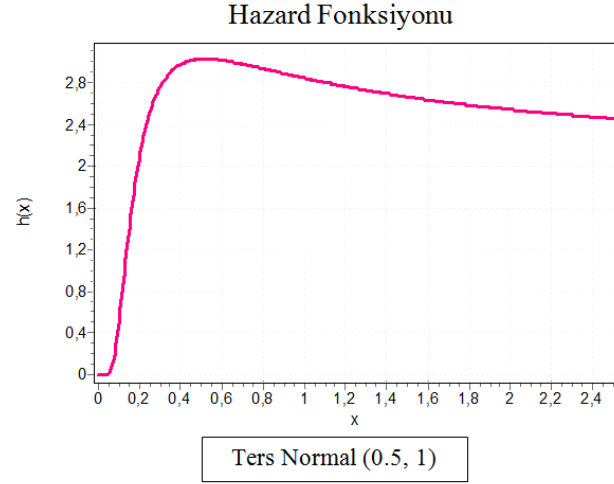
Burada $\Phi(x)$, Eşitlik-30'da verilen standart normal dağılımın dağılım fonksiyonudur.

Ters normal dağılımın hazard fonksiyonu, lognormal dağılım gibi ilk dönemlerde yükselerek bir maksimuma ulaşır ve t süresi sonsuza gittikçe $\frac{\lambda}{2\mu^2}$ gibi 0 olmayan bir değere yakınsar (56). Hazard fonksiyonu bakımından lognormal dağılımdan ayıran en önemli özelliği kavuşmazda 0 olmayan bir değere yakınsamasıdır (56).

Ters normal dağılımın farklı konum ve ölçek parametrelerine sahip sağkalım ve hazard fonksiyonu grafikleri sırasıyla Şekil-13 ve Şekil-14'te verilmiştir (55).



Şekil-13: Farklı konum ve ölçek parametreleri için ters normal dağılımın sağkalım fonksiyonu grafiği



Şekil-14: Farklı konum ve ölçek parametreleri için ters normal dağılımın hazard fonksiyonu grafiği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Simülasyon çalışmaları, istatistiksel yöntemlerin performans, özellik ve yeterliliğini araştırmada önemli rol oynamaktadır. Bu tez çalışmasında, sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında yaygın olarak kullanılan testleri incelemek amacıyla, farklı senaryolar altında yürütülen 500 tekrarlı simülasyon çalışması ele alınmaktadır. Sağkalım eğrilerini karşılaştıran testlerle ilgili olan literatürdeki simülasyon çalışmaları incelendiğinde, genellikle farklı örneklem büyüklüklerinde güç incelenmiştir (13-24). Bunun yanında Tip I hata oranını inceleyen çalışmalar ise daha azdır (15, 18, 25, 26, 45). Bu tez çalışmasında, simülasyon çalışmasıyla testlerin Tip I hata oranları incelenmiştir.

Çalışmamızda iki farklı simülasyon yürütülmüştür:

i. Bunlardan biri; her iki grup için, $n=10, 30, 50, 100$ olmak üzere 4 farklı örneklem büyüklüğünde, ilgilenilen olayın izlem süresi içinde eşit olasılıkla dağıldığı ve sağkalım sürelerinin, farklı dağılımların farklı parametrelerinden elde edildiği durumları kapsamaktadır.

ii. Diğeri ise; her iki grup için, $n=10, 30, 50, 100$ olmak üzere 4 farklı örneklem büyüklüğünde, ilgilenilen olayın, çalışmanın

- a) izlem süresi başlarında,
- b) izlem süresi içinde ortada ve
- c) izlem süresi sonlarında

olmak üzere farklı zamanlarda yoğun olarak konumlandırıldığı ve sağkalım sürelerinin farklı dağılımların farklı parametrelerinden türetildiği durumları kapsamaktadır.

Bu iki simülasyon çalışmasına ait veri türetme algoritmaları ve detaylar aşağıda açıklanmaktadır.

Bu algoritmalar doğrultusunda elde edilen veriler; Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto, Flaming-Harrington test grubundan (p, q) değerleri; (1, 0), (0.5, 0.5), (1, 1), (0, 1) ve (0.5, 2) olmak üzere 10 adet testin uygulanmasında

kullanılmaktadır. Sonuçların etkinliği Tip I hata oranı bakımından incelenmektedir. Nominal değer $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.1. Veri Türetme Algoritmaları

3.1.1. Birinci simülasyon çalışması

Bu simülasyon çalışması, ilgilenilen olayın tüm zaman periyodu içerisinde eşit olasılıkla dağıldığı durumları kapsamaktadır.

Sağkalım süresi verileri, literatürde yaygın olarak kullanılan yaşam süresi dağılımlarından; Weibull dağılımı için şekil parametresi $\alpha= 1, 2, 3$ ve ölçek parametresi $\beta= 1.5, 2.5, 3.5$; lognormal dağılım için şekil parametresi $\sigma= 1, 2, 3$ ve ölçek parametresi $m= 0$; üstel dağılım için ölçek parametresi $\beta= 0.5, 1, 1.5$; ters normal dağılım için konum parametresi $\mu= 0.5$ ve ölçek parametresi $\lambda= 1, 2, 3$ olmak üzere türetilmiştir.

Durum değişkeni ise $p=0.50$ olasılıkla binom dağılımdan, 0 sansürlü verileri ve 1 ilgilenilen olayı göstermek üzere rasgele bir şekilde türetilmiştir.

3.1.2. İkinci simülasyon çalışması

Bu simülasyon çalışmasında izlem süreleri birinci simülasyon çalışmasındaki gibi; Weibull dağılımı için şekil parametresi $\alpha= 1, 2, 3$ ve ölçek parametresi $\beta= 1.5, 2.5, 3.5$; lognormal dağılım için şekil parametresi $\sigma= 1, 2, 3$ ve ölçek parametresi $m= 0$; üstel dağılım için ölçek parametresi $\beta= 0.5, 1, 1.5$; ters normal dağılım için konum parametresi $\mu= 0.5$ ve ölçek parametresi $\lambda= 1, 2, 3$ olmak üzere rasgele türetilmiştir.

Durum değişkeni ise $n=10, 30, 50, 100$ olarak 4 farklı örneklem büyüklüğünde;

- i.* ilgilenilen olayın başlangıçta yoğun olması durumu için, örneklem büyüklüğünün başta bulunan 3'te biri $p=0.75$ binom olasılıklı, geri kalan 3'te ikisi $p=0.25$ binom olasılıklı olmak üzere,
- ii.* ilgilenilen olayın ortada yoğun olması durumu için, örneklem büyüklüğünün başta bulunan 3'te biri $p=0.25$ binom olasılıklı, ortada bulunan 3'te biri $p=0.75$ binom olasılıklı, sonda bulunan 3'te biri $p=0.25$ binom olasılıklı olmak üzere,

iii. ilgilenilen olayın sonda yoğun olması durumu için, örneklem büyüklüğünün başta bulunan 3'te ikisi $p=0.25$ binom olasılıklı, sonda bulunan 3'te biri $p=0.75$ binom olasılıklı olmak üzere türetilmiştir.

Her iki simülasyon çalışmasına ait veri türetme senaryoları Tablo-4'te özet olarak verilmiştir.

Tablo-4: Simülasyon çalışmaları veri türetme senaryoları

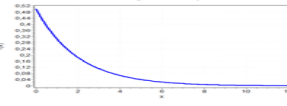
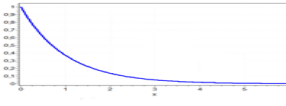
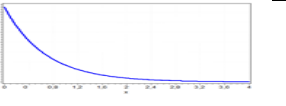
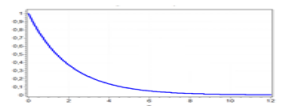
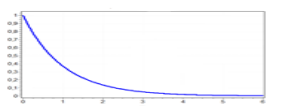
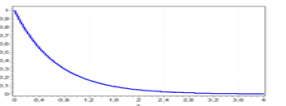
			Durum Değişkeni					
			İlgilenilen olay izlem boyunca;					
Dağılım	Parametre	Örnek Büyüklüğü (n)	Eşit	Başlangıçta yoğun	Ortada yoğun	Sonda yoğun		
Üstel Dağılım	$\beta= 0.5$ $\beta= 1$ $\beta= 1.5$	10	<u>Binom Dağılım</u> Tüm gözlemler için $p=0.50$	<u>Binom Dağılım</u> Baştaki n/3 için $p=0.75$	<u>Binom Dağılım</u> Baştaki n/3 için $p=0.25$	<u>Binom Dağılım</u> Baştaki n-n/3 için $p=0.25$		
		30						
		50						
		100						
Weibull Dağılım	$\alpha= 1, \beta= 1.5$ $\alpha= 1, \beta= 2.5$ $\alpha= 1, \beta= 3.5$ $\alpha= 2, \beta= 1.5$ $\alpha= 2, \beta= 2.5$ $\alpha= 2, \beta= 3.5$ $\alpha= 3, \beta= 1.5$ $\alpha= 3, \beta= 2.5$ $\alpha= 3, \beta= 3.5$	10	Sondaki n-n/3 için $p=0.25$	Ortadaki n/3 için $p=0.75$	Sondaki n/3 için $p=0.25$	Sondaki n/3 için $p=0.75$		
		30						
		50						
		100						
		Lognormal Dağılım					$\sigma= 1, m= 0$ $\sigma= 2, m= 0$ $\sigma= 3, m= 0$	10
								30
								50
Ters Normal Dağılım	$\mu= 0.5, \lambda= 1$ $\mu= 0.5, \lambda= 2$ $\mu= 0.5, \lambda= 3$	10						
		30						
		50						
		100						

Simülasyon çalışması, R yazılım programı 3.0.3 versiyonunda türetilen veriler (61), WinAutomation 5.0.1 otomasyon programı (62) kullanılarak, NCSS 07.1.5 (63) paket programında 500 tekrar ile sağkalım eğrilerini karşılaştırmada kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Simülasyon çalışması sonucu $n=10$, $n=30$, $n=50$ ve $n=100$ örneklem büyüklükleri için elde edilen Tip I hata oranları Tablo 5'deki gibidir.

Tablo-5: Simülasyon sonucu Tip I hata oranları

	Üstel (0.5)				Üstel (1)				Üstel (1.5)			
Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu												
Sağkalım Fonksiyonu												
İlgilenilen Olay Eşit Olasılıkla Dağıldığında												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0420	0.0560	0.0560	0.0520	0.0760	0.0420	0.0520	0.0620	0.0600	0.0720	0.0480	0.0500
Gehan-Wilcoxon	0.0360	0.0540	0.0620	0.0320	0.0600	0.0480	0.0460	0.0520	0.0560	0.0520	0.0500	0.0540
Tarone-Ware	0.0440	0.0560	0.0600	0.0460	0.0620	0.0460	0.0460	0.0520	0.0540	0.0680	0.0500	0.0520
Peto-Peto	0.0400	0.0560	0.0560	0.0440	0.0680	0.0440	0.0480	0.0520	0.0500	0.0620	0.0520	0.0520
Mod. Peto-Peto	0.0420	0.0560	0.0580	0.0440	0.0660	0.0460	0.0460	0.0520	0.0500	0.0600	0.0520	0.0520
F-H (1, 0)	0.0400	0.0540	0.0580	0.0440	0.0680	0.0440	0.0500	0.0520	0.0500	0.0640	0.0500	0.0520
F-H (0.5, 0.5)	0.0480	0.0460	0.0520	0.0620	0.0860	0.0360	0.0600	0.0640	0.0440	0.0500	0.0500	0.0480
F-H (1, 1)	0.0500	0.0480	0.0620	0.0560	0.0800	0.0420	0.0640	0.0620	0.0500	0.0480	0.0460	0.0420
F-H (0, 1)	0.0580	0.0760	0.0640	0.0620	0.0860	0.0580	0.0700	0.0680	0.0580	0.0620	0.0420	0.0540
F-H (0.5, 2)	0.0640	0.0860	0.0620	0.0680	0.0840	0.0620	0.0700	0.0640	0.0560	0.0800	0.0480	0.0500
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Başta İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0260	0.0120	0.0120	0.0180	0.0160	0.0140	0.0240	0.0040	0.0100	0.0060	0.0060	0.0080
Gehan-Wilcoxon	0.0100	0.0000	0.0100	0.0100	0.0120	0.0160	0.0120	0.0020	0.0040	0.0080	0.0060	0.0080
Tarone-Ware	0.0160	0.0040	0.0100	0.0120	0.0100	0.0140	0.0100	0.0060	0.0060	0.0080	0.0080	0.0080
Peto-Peto	0.0200	0.0020	0.0100	0.0120	0.0120	0.0160	0.0140	0.0080	0.0060	0.0060	0.0080	0.0100
Mod. Peto-Peto	0.0200	0.0020	0.0100	0.0120	0.0120	0.0160	0.0140	0.0080	0.0060	0.0060	0.0080	0.0100
F-H (1, 0)	0.0240	0.0020	0.0100	0.0120	0.0120	0.0160	0.0140	0.0080	0.0080	0.0060	0.0080	0.0100
F-H (0.5, 0.5)	0.0360	0.0240	0.0200	0.0260	0.0300	0.0240	0.0280	0.0200	0.0220	0.0180	0.0140	0.0300
F-H (1, 1)	0.0480	0.0340	0.0240	0.0380	0.0360	0.0400	0.0320	0.0320	0.0300	0.0240	0.0260	0.0360
F-H (0, 1)	0.0500	0.0420	0.0360	0.0380	0.0380	0.0440	0.0500	0.0420	0.0260	0.0240	0.0320	0.0420
F-H (0.5, 2)	0.0540	0.0600	0.0560	0.0420	0.0600	0.0480	0.0580	0.0460	0.0280	0.0340	0.0420	0.0380
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Ortada İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0340	0.0200	0.0200	0.0360	0.0380	0.0240	0.0280	0.0320	0.0420	0.0360	0.0480	0.0360
Gehan-Wilcoxon	0.0540	0.0540	0.0520	0.0800	0.0580	0.0660	0.0660	0.0780	0.0620	0.0520	0.0920	0.0720
Tarone-Ware	0.0520	0.0340	0.0420	0.0620	0.0460	0.0460	0.0420	0.0540	0.0520	0.0420	0.0760	0.0520
Peto-Peto	0.0520	0.0440	0.0460	0.0700	0.0480	0.0480	0.0440	0.0640	0.0520	0.0440	0.0820	0.0600
Mod. Peto-Peto	0.0540	0.0480	0.0460	0.0700	0.0520	0.0500	0.0440	0.0640	0.0540	0.0440	0.0840	0.0600
F-H (1, 0)	0.0500	0.0440	0.0460	0.0720	0.0480	0.0500	0.0460	0.0620	0.0500	0.0420	0.0800	0.0580
F-H (0.5, 0.5)	0.0200	0.0120	0.0100	0.0120	0.0200	0.0100	0.0160	0.0160	0.0400	0.0240	0.0180	0.0100
F-H (1, 1)	0.0200	0.0140	0.0100	0.0100	0.0240	0.0100	0.0180	0.0120	0.0280	0.0180	0.0120	0.0060
F-H (0, 1)	0.0180	0.0180	0.0180	0.0200	0.0260	0.0180	0.0180	0.0200	0.0280	0.0240	0.0200	0.0120
F-H (0.5, 2)	0.0180	0.0220	0.0260	0.0300	0.0260	0.0300	0.0200	0.0380	0.0240	0.0340	0.0360	0.0300
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Sonda İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.1160	0.0880	0.0940	0.0840	0.1140	0.0720	0.0840	0.0940	0.1220	0.0860	0.1000	0.0960
Gehan-Wilcoxon	0.0780	0.0540	0.0920	0.0700	0.0840	0.0840	0.0720	0.0800	0.0880	0.0760	0.0800	0.0960
Tarone-Ware	0.1020	0.0660	0.0920	0.0860	0.1000	0.0920	0.0780	0.0860	0.1040	0.0880	0.0940	0.1100
Peto-Peto	0.1020	0.0680	0.0980	0.1020	0.1040	0.0820	0.0920	0.1000	0.1080	0.0980	0.1080	0.1140
Mod. Peto-Peto	0.0980	0.0680	0.1000	0.1000	0.0980	0.0920	0.0900	0.1000	0.0960	0.0980	0.1060	0.1100
F-H (1, 0)	0.1040	0.0700	0.0980	0.1020	0.1040	0.0860	0.0900	0.1000	0.1100	0.0980	0.1080	0.1140
F-H (0.5, 0.5)	0.1380	0.1080	0.0960	0.0860	0.1340	0.0880	0.0840	0.0940	0.1380	0.0920	0.0980	0.0900
F-H (1, 1)	0.1420	0.1040	0.0840	0.0720	0.1320	0.0880	0.0800	0.0880	0.1380	0.0920	0.0960	0.0800
F-H (0, 1)	0.1420	0.1140	0.0640	0.0660	0.1300	0.0900	0.0600	0.0620	0.1500	0.0920	0.0860	0.0620
F-H (0.5, 2)	0.1460	0.1080	0.0580	0.0540	0.1220	0.0940	0.0700	0.0560	0.1540	0.0780	0.0820	0.0500

Tablo-5: (devam) Simülasyon sonucu Tip I hata oranları

	Weibull (1, 1.5)				Weibull (1, 2.5)				Weibull (1, 3.5)			
Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu												
Sağkalım Fonksiyonu												
Testler	İlgilenilen Olay Eşit Olasılıkla Dağıldığında											
	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0440	0.0520	0.0440	0.0520	0.0620	0.0600	0.0520	0.0480	0.0620	0.0520	0.0620	0.0480
Gehan-Wilcoxon	0.0320	0.0480	0.0340	0.0520	0.0520	0.0580	0.0440	0.0500	0.0480	0.0440	0.0680	0.0400
Tarone-Ware	0.0340	0.0520	0.0280	0.0460	0.0540	0.0480	0.0420	0.0540	0.0560	0.0420	0.0760	0.0400
Peto-Peto	0.0340	0.0520	0.0280	0.0460	0.0580	0.0500	0.0440	0.0500	0.0500	0.0400	0.0720	0.0440
Mod. Peto-Peto	0.0340	0.0540	0.0260	0.0460	0.0580	0.0480	0.0440	0.0520	0.0520	0.0400	0.0760	0.0440
F-H (1, 0)	0.0320	0.0460	0.0280	0.0460	0.0560	0.0480	0.0440	0.0500	0.0540	0.0380	0.0720	0.0440
F-H (0.5, 0.5)	0.0560	0.0520	0.0560	0.0560	0.0800	0.0700	0.0540	0.0480	0.0640	0.0620	0.0480	0.0500
F-H (1, 1)	0.0660	0.0420	0.0560	0.0620	0.0820	0.0580	0.0560	0.0480	0.0700	0.0560	0.0480	0.0580
F-H (0, 1)	0.0740	0.0580	0.0580	0.0620	0.0860	0.0540	0.0660	0.0680	0.0760	0.0600	0.0400	0.0580
F-H (0.5, 2)	0.0740	0.0700	0.0600	0.0560	0.0920	0.0540	0.0580	0.0640	0.0740	0.0580	0.0460	0.0560
Testler	İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Başta İzlendiğinde											
	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0180	0.0220	0.0200	0.0180	0.0080	0.0120	0.0160	0.0120	0.0280	0.0120	0.0160	0.0200
Gehan-Wilcoxon	0.0120	0.0120	0.0180	0.0100	0.0080	0.0060	0.0140	0.0100	0.0140	0.0080	0.0080	0.0080
Tarone-Ware	0.0100	0.0180	0.0160	0.0160	0.0080	0.0080	0.0140	0.0100	0.0180	0.0060	0.0100	0.0120
Peto-Peto	0.0120	0.0180	0.0180	0.0140	0.0100	0.0080	0.0160	0.0120	0.0200	0.0060	0.0120	0.0180
Mod. Peto-Peto	0.0120	0.0180	0.0180	0.0140	0.0100	0.0060	0.0140	0.0120	0.0180	0.0060	0.0120	0.0180
F-H (1, 0)	0.0120	0.0180	0.0180	0.0140	0.0080	0.0100	0.0160	0.0120	0.0220	0.0040	0.0120	0.0180
F-H (0.5, 0.5)	0.0280	0.0420	0.0160	0.0320	0.0120	0.0180	0.0180	0.0240	0.0320	0.0400	0.0160	0.0340
F-H (1, 1)	0.0300	0.0520	0.0240	0.0400	0.0100	0.0260	0.0320	0.0320	0.0300	0.0480	0.0200	0.0380
F-H (0, 1)	0.0340	0.0520	0.0280	0.0480	0.0240	0.0240	0.0500	0.0380	0.0360	0.0700	0.0260	0.0560
F-H (0.5, 2)	0.0360	0.0660	0.0400	0.0620	0.0220	0.0280	0.0580	0.0400	0.0400	0.0760	0.0320	0.0700
Testler	İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Ortada İzlendiğinde											
	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0260	0.0320	0.0300	0.0280	0.0300	0.0300	0.0400	0.0260	0.0540	0.0280	0.0380	0.0440
Gehan-Wilcoxon	0.0580	0.0540	0.0520	0.0760	0.0460	0.0760	0.0820	0.0580	0.0680	0.0580	0.0660	0.0580
Tarone-Ware	0.0400	0.0460	0.0320	0.0520	0.0380	0.0460	0.0600	0.0460	0.0640	0.0360	0.0520	0.0520
Peto-Peto	0.0380	0.0520	0.0380	0.0600	0.0380	0.0460	0.0720	0.0480	0.0600	0.0420	0.0580	0.0580
Mod. Peto-Peto	0.0440	0.0520	0.0360	0.0620	0.0380	0.0480	0.0700	0.0460	0.0640	0.0440	0.0580	0.0580
F-H (1, 0)	0.0380	0.0520	0.0380	0.0600	0.0360	0.0460	0.0720	0.0480	0.0600	0.0400	0.0560	0.0580
F-H (0.5, 0.5)	0.0280	0.0140	0.0160	0.0140	0.0180	0.0100	0.0180	0.0140	0.0280	0.0060	0.0120	0.0200
F-H (1, 1)	0.0260	0.0160	0.0120	0.0120	0.0140	0.0140	0.0100	0.0140	0.0200	0.0100	0.0180	0.0200
F-H (0, 1)	0.0260	0.0180	0.0260	0.0180	0.0200	0.0200	0.0200	0.0240	0.0220	0.0160	0.0200	0.0240
F-H (0.5, 2)	0.0220	0.0220	0.0320	0.0300	0.0220	0.0280	0.0300	0.0320	0.0240	0.0220	0.0340	0.0420
Testler	İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Sonda İzlendiğinde											
	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.2800	0.1160	0.1000	0.0920	0.1060	0.1180	0.1180	0.0780	0.0500	0.0860	0.1060	0.1000
Gehan-Wilcoxon	0.1800	0.1020	0.0780	0.0740	0.0720	0.0820	0.0900	0.0940	0.0400	0.0820	0.0960	0.0740
Tarone-Ware	0.2200	0.1120	0.0840	0.0880	0.0860	0.1000	0.1100	0.0860	0.0420	0.0900	0.1120	0.0900
Peto-Peto	0.2450	0.1160	0.0900	0.1000	0.0820	0.1100	0.1160	0.0960	0.0420	0.0980	0.1140	0.1040
Mod. Peto-Peto	0.2300	0.1180	0.0960	0.1020	0.0860	0.1080	0.1160	0.0960	0.0420	0.0980	0.1120	0.1060
F-H (1, 0)	0.2450	0.1180	0.0920	0.1000	0.0820	0.1100	0.1160	0.0960	0.0420	0.0940	0.1140	0.1040
F-H (0.5, 0.5)	0.3150	0.1080	0.1040	0.0960	0.1200	0.1140	0.1060	0.0680	0.0560	0.0940	0.1020	0.1180
F-H (1, 1)	0.3100	0.1020	0.0920	0.0900	0.1340	0.1100	0.0920	0.0680	0.0460	0.0860	0.0880	0.1180
F-H (0, 1)	0.3450	0.0980	0.0960	0.0940	0.1380	0.1140	0.0840	0.0620	0.0460	0.0880	0.0760	0.0860
F-H (0.5, 2)	0.3250	0.0960	0.0820	0.0860	0.1300	0.1060	0.0780	0.0620	0.0520	0.0820	0.0660	0.0740

Tablo-5: (devam) Simülasyon sonucu Tip I hata oranları

	Weibull (2, 1.5)				Weibull (2, 2.5)				Weibull (2, 3.5)			
Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu												
Sağkalım Fonksiyonu												
İlgilenilen Olay Eşit Olasılıkla Dağıldığında												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0660	0.0600	0.0600	0.0480	0.0480	0.0560	0.0500	0.0400	0.0540	0.0560	0.0440	0.0500
Gehan-Wilcoxon	0.0520	0.0500	0.0520	0.0420	0.0280	0.0520	0.0460	0.0400	0.0640	0.0700	0.0420	0.0580
Tarone-Ware	0.0640	0.0620	0.0640	0.0480	0.0380	0.0560	0.0380	0.0400	0.0580	0.0640	0.0480	0.0560
Peto-Peto	0.0640	0.0620	0.0620	0.0420	0.0400	0.0560	0.0400	0.0400	0.0580	0.0720	0.0480	0.0560
Mod. Peto-Peto	0.0620	0.0580	0.0620	0.0420	0.0360	0.0560	0.0400	0.0400	0.0560	0.0720	0.0480	0.0540
F-H (1, 0)	0.0620	0.0620	0.0620	0.0420	0.0380	0.0560	0.0400	0.0400	0.0580	0.0700	0.0480	0.0560
F-H (0.5, 0.5)	0.0760	0.0740	0.0540	0.0560	0.0480	0.0560	0.0480	0.0520	0.0600	0.0620	0.0580	0.0620
F-H (1, 1)	0.0880	0.0640	0.0580	0.0600	0.0460	0.0560	0.0520	0.0400	0.0660	0.0480	0.0580	0.0540
F-H (0, 1)	0.0980	0.0700	0.0660	0.0540	0.0540	0.0660	0.0680	0.0460	0.0760	0.0560	0.0620	0.0540
F-H (0.5, 2)	0.0920	0.0760	0.0620	0.0560	0.0560	0.0720	0.0680	0.0520	0.0820	0.0560	0.0580	0.0540
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Başta İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0120	0.0180	0.0160	0.0140	0.0160	0.0360	0.0120	0.0160	0.0260	0.0220	0.0160	0.0080
Gehan-Wilcoxon	0.0140	0.0080	0.0080	0.0100	0.0100	0.0160	0.0120	0.0200	0.0060	0.0180	0.0120	0.0080
Tarone-Ware	0.0140	0.0080	0.0120	0.0100	0.0160	0.0200	0.0100	0.0080	0.0140	0.0240	0.0100	0.0080
Peto-Peto	0.0140	0.0100	0.0100	0.0120	0.0160	0.0220	0.0120	0.0080	0.0160	0.0260	0.0120	0.0100
Mod. Peto-Peto	0.0140	0.0080	0.0100	0.0100	0.0140	0.0220	0.0120	0.0060	0.0160	0.0260	0.0120	0.0100
F-H (1, 0)	0.0140	0.0100	0.0100	0.0120	0.0180	0.0220	0.0120	0.0080	0.0160	0.0260	0.0120	0.0100
F-H (0.5, 0.5)	0.0240	0.0200	0.0240	0.0180	0.0280	0.0520	0.0160	0.0160	0.0340	0.0260	0.0220	0.0080
F-H (1, 1)	0.0340	0.0200	0.0360	0.0260	0.0400	0.0620	0.0180	0.0320	0.0440	0.0420	0.0360	0.0200
F-H (0, 1)	0.0360	0.0300	0.0540	0.0320	0.0380	0.0640	0.0320	0.0380	0.0460	0.0540	0.0440	0.0260
F-H (0.5, 2)	0.0420	0.0440	0.0600	0.0400	0.0320	0.0800	0.0340	0.0440	0.0420	0.0580	0.0560	0.0400
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Ortada İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0380	0.0360	0.0240	0.0340	0.0440	0.0360	0.0240	0.0280	0.0360	0.0320	0.0220	0.0320
Gehan-Wilcoxon	0.0520	0.0780	0.0700	0.0780	0.0640	0.0700	0.0820	0.0660	0.0460	0.0840	0.0540	0.0640
Tarone-Ware	0.0440	0.0580	0.0520	0.0620	0.0540	0.0540	0.0460	0.0480	0.0420	0.0540	0.0320	0.0440
Peto-Peto	0.0480	0.0640	0.0580	0.0660	0.0540	0.0560	0.0500	0.0520	0.0440	0.0640	0.0360	0.0440
Mod. Peto-Peto	0.0460	0.0620	0.0580	0.0660	0.0540	0.0560	0.0500	0.0540	0.0440	0.0640	0.0360	0.0460
F-H (1, 0)	0.0460	0.0620	0.0540	0.0680	0.0540	0.0580	0.0480	0.0540	0.0440	0.0640	0.0360	0.0440
F-H (0.5, 0.5)	0.0280	0.0160	0.0100	0.0080	0.0320	0.0260	0.0160	0.0060	0.0320	0.0180	0.0100	0.0160
F-H (1, 1)	0.0240	0.0100	0.0120	0.0080	0.0260	0.0220	0.0120	0.0040	0.0300	0.0160	0.0080	0.0140
F-H (0, 1)	0.0180	0.0180	0.0300	0.0180	0.0240	0.0260	0.0140	0.0140	0.0360	0.0200	0.0180	0.0240
F-H (0.5, 2)	0.0240	0.0280	0.0360	0.0280	0.0200	0.0320	0.0260	0.0200	0.0340	0.0320	0.0200	0.0360
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Sonda İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.1040	0.1080	0.0960	0.0980	0.0900	0.1140	0.1300	0.0900	0.1240	0.1040	0.0940	0.0960
Gehan-Wilcoxon	0.0780	0.0700	0.1020	0.0840	0.0480	0.0860	0.0920	0.0780	0.0760	0.0960	0.0880	0.0780
Tarone-Ware	0.0900	0.0840	0.1000	0.0980	0.0740	0.1180	0.1040	0.0860	0.0880	0.1100	0.1080	0.0960
Peto-Peto	0.0940	0.0920	0.1040	0.1080	0.0720	0.1220	0.1120	0.0960	0.0920	0.1160	0.1160	0.1080
Mod. Peto-Peto	0.0900	0.0900	0.0980	0.1100	0.0620	0.1240	0.1120	0.0980	0.0880	0.1160	0.1160	0.1100
F-H (1, 0)	0.0940	0.0920	0.1040	0.1080	0.0720	0.1220	0.1120	0.0980	0.0940	0.1180	0.1160	0.1080
F-H (0.5, 0.5)	0.1100	0.1100	0.1000	0.0920	0.1040	0.1240	0.1200	0.0860	0.1480	0.1080	0.0880	0.1000
F-H (1, 1)	0.1280	0.1080	0.0840	0.0900	0.1200	0.1200	0.1100	0.0800	0.1600	0.0980	0.0820	0.1060
F-H (0, 1)	0.1320	0.1220	0.0780	0.0580	0.1300	0.1280	0.0920	0.0740	0.1660	0.0940	0.0760	0.0540
F-H (0.5, 2)	0.1320	0.1100	0.0660	0.0540	0.1240	0.1100	0.0840	0.0640	0.1780	0.0900	0.0660	0.0560

Tablo-5: (devam) Simülasyon sonucu Tip I hata oranları

	Weibull (3, 1.5)				Weibull (3, 2.5)				Weibull (3, 3.5)			
Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu												
Sağkalım Fonksiyonu												
İlgilenilen Olay Eşit Olasılıkla Dağıldığında												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0540	0.0460	0.0540	0.0500	0.0500	0.0560	0.0600	0.0560	0.0480	0.0560	0.0440	0.0380
Gehan-Wilcoxon	0.0600	0.0440	0.0540	0.0520	0.0440	0.0400	0.0500	0.0500	0.0480	0.0520	0.0340	0.0440
Tarone-Ware	0.0580	0.0420	0.0500	0.0540	0.0380	0.0500	0.0360	0.0420	0.0500	0.0480	0.0280	0.0360
Peto-Peto	0.0580	0.0440	0.0540	0.0520	0.0400	0.0480	0.0400	0.0420	0.0480	0.0460	0.0340	0.0360
Mod. Peto-Peto	0.0580	0.0420	0.0500	0.0520	0.0420	0.0480	0.0400	0.0400	0.0480	0.0500	0.0340	0.0360
F-H (1, 0)	0.0580	0.0420	0.0540	0.0500	0.0400	0.0500	0.0400	0.0420	0.0440	0.0460	0.0340	0.0360
F-H (0.5, 0.5)	0.0540	0.0440	0.0580	0.0420	0.0580	0.0720	0.0600	0.0580	0.0580	0.0460	0.0520	0.0380
F-H (1, 1)	0.0580	0.0420	0.0600	0.0400	0.0680	0.0680	0.0500	0.0600	0.0660	0.0460	0.0400	0.0480
F-H (0, 1)	0.0640	0.0560	0.0580	0.0480	0.0820	0.0880	0.0580	0.0500	0.0800	0.0580	0.0580	0.0560
F-H (0.5, 2)	0.0740	0.0580	0.0540	0.0520	0.0820	0.0800	0.0560	0.0460	0.0700	0.0580	0.0680	0.0520
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Başta İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0260	0.0100	0.0200	0.0100	0.0120	0.0200	0.0140	0.0100	0.0100	0.0280	0.0180	0.0120
Gehan-Wilcoxon	0.0100	0.0100	0.0140	0.0080	0.0080	0.0160	0.0040	0.0040	0.0060	0.0160	0.0120	0.0060
Tarone-Ware	0.0160	0.0120	0.0160	0.0040	0.0100	0.0140	0.0080	0.0060	0.0040	0.0180	0.0160	0.0040
Peto-Peto	0.0160	0.0120	0.0160	0.0060	0.0080	0.0160	0.0100	0.0080	0.0040	0.0240	0.0180	0.0060
Mod. Peto-Peto	0.0140	0.0120	0.0160	0.0060	0.0080	0.0160	0.0100	0.0080	0.0060	0.0240	0.0180	0.0060
F-H (1, 0)	0.0180	0.0100	0.0200	0.0060	0.0080	0.0160	0.0100	0.0060	0.0040	0.0240	0.0180	0.0060
F-H (0.5, 0.5)	0.0340	0.0140	0.0180	0.0120	0.0220	0.0220	0.0280	0.0140	0.0240	0.0420	0.0160	0.0160
F-H (1, 1)	0.0380	0.0220	0.0220	0.0200	0.0240	0.0280	0.0400	0.0220	0.0300	0.0480	0.0220	0.0140
F-H (0, 1)	0.0400	0.0280	0.0340	0.0260	0.0300	0.0420	0.0500	0.0400	0.0360	0.0480	0.0360	0.0200
F-H (0.5, 2)	0.0360	0.0420	0.0360	0.0380	0.0380	0.0540	0.0640	0.0500	0.0380	0.0420	0.0420	0.0340
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Ortada İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0400	0.0400	0.0300	0.0380	0.0320	0.0160	0.0220	0.0440	0.0360	0.0260	0.0340	0.0380
Gehan-Wilcoxon	0.0600	0.0700	0.0620	0.0820	0.0500	0.0540	0.0560	0.0960	0.0560	0.0640	0.0660	0.0720
Tarone-Ware	0.0480	0.0540	0.0380	0.0640	0.0400	0.0280	0.0320	0.0600	0.0420	0.0420	0.0480	0.0640
Peto-Peto	0.0500	0.0620	0.0400	0.0660	0.0360	0.0260	0.0380	0.0700	0.0420	0.0440	0.0540	0.0680
Mod. Peto-Peto	0.0580	0.0620	0.0440	0.0660	0.0440	0.0260	0.0380	0.0700	0.0480	0.0480	0.0560	0.0680
F-H (1, 0)	0.0500	0.0580	0.0420	0.0680	0.0340	0.0280	0.0380	0.0700	0.0420	0.0460	0.0560	0.0680
F-H (0.5, 0.5)	0.0240	0.0280	0.0260	0.0220	0.0220	0.0080	0.0180	0.0220	0.0300	0.0140	0.0220	0.0180
F-H (1, 1)	0.0180	0.0160	0.0280	0.0220	0.0220	0.0080	0.0180	0.0140	0.0260	0.0100	0.0120	0.0200
F-H (0, 1)	0.0160	0.0160	0.0300	0.0380	0.0220	0.0240	0.0240	0.0140	0.0200	0.0100	0.0140	0.0300
F-H (0.5, 2)	0.0160	0.0220	0.0380	0.0400	0.0200	0.0280	0.0280	0.0180	0.0160	0.0100	0.0220	0.0400
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Sonda İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.1020	0.0960	0.0840	0.0920	0.1120	0.0380	0.1040	0.0960	0.0960	0.0940	0.1000	0.0820
Gehan-Wilcoxon	0.0760	0.0740	0.0800	0.0640	0.0780	0.0280	0.0900	0.0840	0.0660	0.0800	0.0880	0.0840
Tarone-Ware	0.0940	0.0840	0.0920	0.0700	0.0920	0.0320	0.1080	0.0900	0.0780	0.0820	0.0960	0.0980
Peto-Peto	0.0960	0.0800	0.0960	0.0780	0.0940	0.0320	0.1140	0.1000	0.0800	0.0920	0.1140	0.1060
Mod. Peto-Peto	0.0900	0.0800	0.0980	0.0780	0.0920	0.0300	0.1120	0.1000	0.0780	0.0880	0.1140	0.1060
F-H (1, 0)	0.0960	0.0820	0.0960	0.0800	0.0980	0.0320	0.1160	0.1000	0.0800	0.0940	0.1100	0.1060
F-H (0.5, 0.5)	0.1320	0.1040	0.1080	0.1080	0.1240	0.0400	0.1080	0.0880	0.1420	0.0940	0.1080	0.0960
F-H (1, 1)	0.1380	0.1080	0.0960	0.0960	0.1420	0.0340	0.0980	0.0900	0.1600	0.0940	0.0940	0.0940
F-H (0, 1)	0.1400	0.1020	0.0840	0.0760	0.1540	0.0420	0.0800	0.0740	0.1680	0.0920	0.0900	0.0880
F-H (0.5, 2)	0.1340	0.1020	0.0760	0.0600	0.1340	0.0360	0.0600	0.0720	0.1780	0.0840	0.0840	0.0800

Tablo-5: (devam) Simülasyon sonucu Tip I hata oranları

	Lognormal (0, 1)				Lognormal (0, 2)				Lognormal (0, 3)			
Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu												
Sağkalm Fonksiyonu												
İlgilenilen Olay Eşit Olasılıkla Dağıldığında												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0580	0.0560	0.0540	0.0620	0.0700	0.0640	0.0640	0.0540	0.0520	0.0520	0.0440	0.0560
Gehan-Wilcoxon	0.0420	0.0500	0.0480	0.0520	0.0640	0.0460	0.0560	0.0520	0.0520	0.0480	0.0540	0.0400
Tarone-Ware	0.0500	0.0580	0.0540	0.0540	0.0700	0.0600	0.0620	0.0500	0.0460	0.0540	0.0480	0.0520
Peto-Peto	0.0480	0.0500	0.0520	0.0540	0.0680	0.0600	0.0600	0.0500	0.0480	0.0540	0.0460	0.0500
Mod. Peto-Peto	0.0500	0.0500	0.0500	0.0520	0.0700	0.0600	0.0620	0.0500	0.0480	0.0540	0.0440	0.0520
F-H (1, 0)	0.0440	0.0520	0.0480	0.0560	0.0680	0.0600	0.0620	0.0500	0.0520	0.0540	0.0480	0.0500
F-H (0.5, 0.5)	0.0600	0.0600	0.0540	0.0520	0.0540	0.0560	0.0600	0.0400	0.0520	0.0520	0.0480	0.0500
F-H (1, 1)	0.0580	0.0580	0.0540	0.0520	0.0620	0.0600	0.0540	0.0380	0.0600	0.0540	0.0500	0.0520
F-H (0, 1)	0.0640	0.0660	0.0720	0.0760	0.0720	0.0660	0.0480	0.0320	0.0700	0.0640	0.0500	0.0380
F-H (0.5, 2)	0.0720	0.0680	0.0680	0.0740	0.0700	0.0600	0.0460	0.0420	0.0680	0.0780	0.0620	0.0320
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Başta İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0160	0.0200	0.0140	0.0140	0.0180	0.0200	0.0200	0.0120	0.0200	0.0180	0.0140	0.0180
Gehan-Wilcoxon	0.0120	0.0100	0.0140	0.0100	0.0100	0.0100	0.0120	0.0080	0.0100	0.0140	0.0060	0.0140
Tarone-Ware	0.0180	0.0120	0.0140	0.0080	0.0120	0.0180	0.0140	0.0100	0.0120	0.0140	0.0040	0.0140
Peto-Peto	0.0160	0.0120	0.0160	0.0100	0.0140	0.0200	0.0160	0.0100	0.0140	0.0180	0.0040	0.0140
Mod. Peto-Peto	0.0180	0.0120	0.0160	0.0100	0.0120	0.0180	0.0160	0.0100	0.0120	0.0160	0.0040	0.0160
F-H (1, 0)	0.0160	0.0120	0.0140	0.0100	0.0140	0.0200	0.0160	0.0100	0.0140	0.0200	0.0060	0.0140
F-H (0.5, 0.5)	0.0320	0.0240	0.0240	0.0160	0.0220	0.0280	0.0220	0.0260	0.0220	0.0240	0.0160	0.0280
F-H (1, 1)	0.0320	0.0380	0.0280	0.0260	0.0260	0.0360	0.0260	0.0340	0.0280	0.0320	0.0240	0.0420
F-H (0, 1)	0.0380	0.0520	0.0380	0.0280	0.0340	0.0460	0.0420	0.0400	0.0360	0.0360	0.0380	0.0460
F-H (0.5, 2)	0.0400	0.0660	0.0440	0.0480	0.0280	0.0560	0.0600	0.0520	0.0360	0.0500	0.0500	0.0440
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Ortada İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0120	0.0280	0.0340	0.0200	0.0300	0.0300	0.0300	0.0400	0.0520	0.0280	0.0380	0.0240
Gehan-Wilcoxon	0.0300	0.0600	0.0720	0.0620	0.0400	0.0600	0.0640	0.0740	0.0760	0.0760	0.0820	0.0560
Tarone-Ware	0.0240	0.0380	0.0520	0.0380	0.0380	0.0400	0.0520	0.0540	0.0620	0.0520	0.0560	0.0360
Peto-Peto	0.0240	0.0480	0.0560	0.0480	0.0380	0.0440	0.0620	0.0560	0.0680	0.0560	0.0600	0.0400
Mod. Peto-Peto	0.0240	0.0460	0.0560	0.0480	0.0360	0.0440	0.0620	0.0600	0.0680	0.0560	0.0600	0.0420
F-H (1, 0)	0.0180	0.0460	0.0540	0.0440	0.0360	0.0440	0.0620	0.0560	0.0680	0.0560	0.0600	0.0380
F-H (0.5, 0.5)	0.0220	0.0100	0.0180	0.0120	0.0180	0.0300	0.0180	0.0160	0.0260	0.0120	0.0180	0.0140
F-H (1, 1)	0.0200	0.0060	0.0160	0.0180	0.0180	0.0200	0.0100	0.0160	0.0240	0.0120	0.0160	0.0120
F-H (0, 1)	0.0200	0.0160	0.0160	0.0240	0.0220	0.0300	0.0200	0.0260	0.0280	0.0280	0.0260	0.0140
F-H (0.5, 2)	0.0160	0.0240	0.0280	0.0400	0.0300	0.0240	0.0400	0.0280	0.0260	0.0320	0.0300	0.0280
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Sonda İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.1460	0.0980	0.0860	0.1080	0.0980	0.0840	0.1000	0.1260	0.1100	0.0800	0.1120	0.1260
Gehan-Wilcoxon	0.1080	0.0820	0.0920	0.0960	0.0660	0.0860	0.0840	0.1020	0.0820	0.0780	0.1320	0.0920
Tarone-Ware	0.1220	0.0960	0.0980	0.1280	0.0860	0.1000	0.1040	0.1220	0.0960	0.0920	0.1340	0.1100
Peto-Peto	0.1260	0.1040	0.1060	0.1320	0.0880	0.1020	0.1220	0.1260	0.1000	0.0840	0.1380	0.1100
Mod. Peto-Peto	0.1300	0.1040	0.1060	0.1320	0.0800	0.1000	0.1220	0.1280	0.0940	0.0900	0.1380	0.1120
F-H (1, 0)	0.1280	0.1040	0.1040	0.1320	0.0860	0.0980	0.1240	0.1260	0.0980	0.0840	0.1400	0.1100
F-H (0.5, 0.5)	0.1580	0.0980	0.0880	0.0880	0.1100	0.0860	0.0980	0.1120	0.1420	0.0820	0.1100	0.1260
F-H (1, 1)	0.1740	0.0880	0.0920	0.0860	0.1200	0.0840	0.0940	0.1080	0.1420	0.0820	0.0960	0.1180
F-H (0, 1)	0.1720	0.1080	0.0820	0.0720	0.1240	0.0900	0.0840	0.0860	0.1380	0.0840	0.0780	0.0860
F-H (0.5, 2)	0.1620	0.1100	0.0720	0.0680	0.1280	0.0940	0.0760	0.0640	0.1460	0.0780	0.0700	0.0860

Tablo-5: (devam) Simülasyon sonucu Tip I hata oranları

	Ters Normal (0.5, 1)				Ters Normal (0.5, 2)				Ters Normal (0.5, 3)			
Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu												
Sağkalm Fonksiyonu												
İlgilenilen Olay Eşit Olasılıkla Dağıldığında												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0400	0.0560	0.0600	0.0560	0.0600	0.0460	0.0520	0.0480	0.0540	0.0740	0.0360	0.0380
Gehan-Wilcoxon	0.0420	0.0580	0.0500	0.0600	0.0440	0.0480	0.0360	0.0520	0.0580	0.0620	0.0400	0.0420
Tarone-Ware	0.0360	0.0580	0.0520	0.0520	0.0540	0.0520	0.0520	0.0500	0.0580	0.0660	0.0340	0.0400
Peto-Peto	0.0380	0.0540	0.0520	0.0560	0.0500	0.0500	0.0480	0.0500	0.0540	0.0680	0.0340	0.0400
Mod. Peto-Peto	0.0400	0.0520	0.0500	0.0540	0.0500	0.0540	0.0480	0.0480	0.0540	0.0680	0.0360	0.0400
F-H (1, 0)	0.0360	0.0520	0.0500	0.0560	0.0500	0.0500	0.0480	0.0480	0.0540	0.0680	0.0320	0.0400
F-H (0.5, 0.5)	0.0460	0.0480	0.0600	0.0580	0.0640	0.0500	0.0460	0.0420	0.0620	0.0640	0.0380	0.0300
F-H (1, 1)	0.0500	0.0560	0.0520	0.0600	0.0660	0.0500	0.0460	0.0400	0.0660	0.0560	0.0320	0.0320
F-H (0, 1)	0.0600	0.0420	0.0560	0.0460	0.0700	0.0580	0.0520	0.0500	0.0720	0.0680	0.0420	0.0500
F-H (0.5, 2)	0.0640	0.0480	0.0540	0.0460	0.0720	0.0640	0.0500	0.0520	0.0720	0.0680	0.0460	0.0460
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Başta İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0160	0.0160	0.0080	0.0140	0.0220	0.0100	0.0180	0.0240	0.0180	0.0140	0.0060	0.0160
Gehan-Wilcoxon	0.0160	0.0180	0.0080	0.0140	0.0200	0.0120	0.0120	0.0160	0.0120	0.0140	0.0100	0.0060
Tarone-Ware	0.0180	0.0140	0.0060	0.0140	0.0220	0.0120	0.0120	0.0180	0.0140	0.0140	0.0080	0.0060
Peto-Peto	0.0180	0.0180	0.0060	0.0140	0.0240	0.0120	0.0180	0.0180	0.0180	0.0140	0.0080	0.0100
Mod. Peto-Peto	0.0160	0.0140	0.0060	0.0140	0.0240	0.0120	0.0160	0.0180	0.0160	0.0140	0.0080	0.0120
F-H (1, 0)	0.0180	0.0180	0.0040	0.0140	0.0240	0.0120	0.0180	0.0180	0.0180	0.0140	0.0080	0.0100
F-H (0.5, 0.5)	0.0260	0.0140	0.0140	0.0300	0.0300	0.0180	0.0140	0.0280	0.0100	0.0140	0.0100	0.0240
F-H (1, 1)	0.0340	0.0200	0.0240	0.0480	0.0360	0.0300	0.0220	0.0340	0.0160	0.0240	0.0100	0.0320
F-H (0, 1)	0.0480	0.0240	0.0360	0.0540	0.0420	0.0360	0.0400	0.0440	0.0280	0.0340	0.0200	0.0340
F-H (0.5, 2)	0.0500	0.0320	0.0460	0.0680	0.0440	0.0480	0.0600	0.0420	0.0340	0.0420	0.0260	0.0420
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Ortada İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.0360	0.0400	0.0260	0.0380	0.0340	0.0260	0.0200	0.0280	0.0280	0.0380	0.0360	0.0340
Gehan-Wilcoxon	0.0580	0.0700	0.0680	0.0700	0.0440	0.0620	0.0660	0.0440	0.0540	0.0560	0.0660	0.0880
Tarone-Ware	0.0420	0.0680	0.0400	0.0460	0.0400	0.0420	0.0400	0.0380	0.0420	0.0460	0.0480	0.0660
Peto-Peto	0.0460	0.0700	0.0440	0.0600	0.0420	0.0440	0.0460	0.0380	0.0480	0.0460	0.0480	0.0740
Mod. Peto-Peto	0.0460	0.0700	0.0460	0.0600	0.0460	0.0460	0.0480	0.0380	0.0520	0.0440	0.0500	0.0760
F-H (1, 0)	0.0420	0.0720	0.0440	0.0580	0.0440	0.0420	0.0480	0.0380	0.0480	0.0460	0.0480	0.0720
F-H (0.5, 0.5)	0.0220	0.0360	0.0240	0.0140	0.0220	0.0160	0.0140	0.0140	0.0160	0.0220	0.0100	0.0100
F-H (1, 1)	0.0200	0.0300	0.0180	0.0140	0.0160	0.0120	0.0140	0.0180	0.0180	0.0180	0.0100	0.0060
F-H (0, 1)	0.0200	0.0280	0.0280	0.0200	0.0180	0.0200	0.0160	0.0140	0.0140	0.0340	0.0140	0.0120
F-H (0.5, 2)	0.0200	0.0220	0.0380	0.0280	0.0200	0.0160	0.0360	0.0240	0.0120	0.0360	0.0180	0.0300
İlgilenilen Olay Yoğun Olarak Sonda İzlendiğinde												
Testler	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100	n=10	n=30	n=50	n=100
Logrank	0.1140	0.1020	0.0920	0.1080	0.1140	0.1100	0.0840	0.1120	0.1100	0.1020	0.0840	0.1100
Gehan-Wilcoxon	0.0740	0.0840	0.0820	0.0880	0.0920	0.0880	0.0820	0.0920	0.0740	0.0840	0.0800	0.0980
Tarone-Ware	0.0980	0.0920	0.0880	0.0920	0.0980	0.1100	0.0940	0.0960	0.0920	0.0960	0.0940	0.1020
Peto-Peto	0.0960	0.1000	0.0980	0.1040	0.1080	0.1120	0.0940	0.1100	0.0940	0.1100	0.1020	0.1180
Mod. Peto-Peto	0.0960	0.0940	0.0960	0.1060	0.1060	0.1140	0.0960	0.1120	0.0960	0.1040	0.1040	0.1180
F-H (1, 0)	0.0920	0.1000	0.1000	0.1040	0.1080	0.1160	0.0960	0.1140	0.0960	0.1080	0.1020	0.1180
F-H (0.5, 0.5)	0.1400	0.0980	0.0940	0.1080	0.1380	0.1040	0.0840	0.1160	0.1420	0.1000	0.0840	0.1060
F-H (1, 1)	0.1540	0.0920	0.0880	0.1180	0.1480	0.1020	0.0840	0.1040	0.1540	0.0980	0.0720	0.1080
F-H (0, 1)	0.1520	0.0820	0.0660	0.0800	0.1640	0.0900	0.0980	0.0740	0.1460	0.0940	0.0720	0.0900
F-H (0.5, 2)	0.1400	0.0860	0.1350	0.0740	0.1740	0.0820	0.0880	0.0680	0.1400	0.0840	0.0600	0.0740

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tıp bilimlerinde araştırmacılar, sağkalım analizinde çoğunlukla sağkalım olasılığını kestirmek ister ancak bunun yanında farklı grupların sağkalım bakımından nasıl farklılık gösterdikleriyle de ilgilenirler. Sağkalım konusunda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler çoğunlukla sansürlü veriler olduğundan grupları sağkalım bakımından karşılaştırmak için uygun yöntemler geliştirilmesi söz konusu olmuştur. Sansürlü verilerin varlığında farklı grupları karşılaştırılmak için literatürde en sık kullanılan testler Logrank ve Gehan-Wilcoxon testleridir (13, 43, 48). Bunların yanında kullanılan diğer testler; Tarone-Ware, Peto-Peto ve Fleming-Harrington test grubuna ait testler Logrank test istatistiğinin varyasyonlarıdır (28). Literatürde, sağkalım eğrilerini karşılaştıran bu testler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır.

İlk olarak Cox 1953 yılında veriler sansürlü gözlem içerse de içermese de, sağkalım süresi üstel dağılıma uygun olduğunda, sağkalım bakımından gruplar arasındaki farkı test etmek için bir F testinin kullanılabileceğini göstermiştir (42). Daha sonra Mantel ve Haenszel 1959'da (6) orijinal ağırlıklandırılmamış Logrank testini önermişlerdir ve Mantel 1966'da (7) bu testi geliştirerek uygulamaya sokmuştur. Daha sonra sırasıyla, 1965'te Gehan (8), 1972'de Peto ve Peto (9), 1977'de Tarone ve Ware (10), 1981 ve 1982'de Fleming ve Harrington (11, 12) tarafından sansürlü veriler için grupların sağkalım eğrilerini karşılaştıran testler önerilmiştir.

Bu testlerin performanslarını incelemek ve karşılaştırmak üzere çalışmalar yapılmıştır. 1975'te Lee, Desu ve Gehan (42) üstel ve Weibull dağılımdan türetilmiş sansürlü ve sansürlü olmayan gözlem içeren küçük örneklemeleri kullanarak testleri güç bakımından kıyaslamıştır. Bunu yaparken iki grubun sansürleme oranları ve örneklem büyüklükleri aynı olacak şekilde düzenlemişlerdir. Latta 1981'de (20) bu simülasyon çalışmasını Lognormal dağılımı içerecek şekilde genişletmiştir. 1987'de Fleming ve arkadaşları (23) doğrusal sıra istatistiklerine dayalı testi çalışmışlardır. 1989'da Beltangady ve Franskowski (64) gruplarda eşit olmayan sansürleme oranı bulunması durumuna odaklanmıştır. 2001 ve 2005 yıllarında Leton ve Zuluaga (17, 22), gruplar arası erken ve geç dönemdeki farklılıklara göre Logrank ve genelleştirilmiş Wilcoxon testlerinin çeşitli versiyonlarının performansını kıyaslamıştır. 2009'da Akbar ve Pasha (38) sansürleme oranı düşük ve yüksek olduğunda büyük ve küçük örneklem varlığında Logrank ve genelleştirilmiş Wilcoxon testlerinin karşılaştırılmasını

çalışmışlardır. 2011’de Jurkiewicz ve Wycinka (19) küçük örneklerde Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto ve F-H testlerini kıyaslamıştır.

Literatürde, bir çalışmada tüm izlem süresi boyunca gerçekleşen olaylara eşit ağırlık verilmek isteniyorsa Logrank testi tercih edilmesi önerilmiştir (29). Ancak bu test için grupların hazard fonksiyonlarının ilgilenilen zaman periyodu boyunca oransal olma varsayımı bulunmaktadır (23, 48, 65). Yalnızca iki grubun hazard oranları sabit olduğu sürece Logrank güçlü bir test olmaktadır. Oransal hazard varsayımından ödün verildiğinde yani grupların hazard fonksiyonları çakıştığına Logrank testi güç kaybeder ve Gehan-Wilcoxon ve Tarone-Ware testleri daha güçlü olur (10, 26). Aynı şekilde Peto-Peto testi de oransal hazard varsayımı sağlanmadığı durumda daha etkindir. F-H test grubuna bakıldığında, F-H testleri ağırlıkların seçiminde en fazla esneklik sağlayan testlerdir (28). F-H testleri çakışan hazard fonksiyonları olması durumunda duyarlı olan testler üzerine yoğunlaşmışlardır (26).

Tüm bunların yanında erken ya da geç dönemde gerçekleşen olaylara daha fazla ağırlık verilmek istendiğinde de Logrank testi yeterli olmayabilir (40). Bazı durumlarda, örneğin bir tedavinin, riski ilk periyotta düşüreceği beklendiğinde sonraki zaman dilimlerindeki risk önemsiz olur ve göz ardı edilebilir. Bu gibi durumlarda başlangıçta gerçekleşen olaylara ağırlık veren testlerin gereği doğar (26). Dolayısıyla, başlangıçta meydana gelen olaylara daha fazla ağırlık veren Gehan-Wilcoxon ve Tarone-Ware testleri (28, 40) kullanılabilir. Aynı şekilde Peto-Peto testi ve F-H grubunun F-H(1,0) testi de başlangıçtaki olaylara ağırlık vermektedir. F-H grubunda (p,q) değerleri; (0,5,0,5), (1,1) olan testler ortada meydana gelen olaylara; (0,1) ve (0,5,2) olan testler ise izlem süresinin sonlarında meydana gelen olaylara ağırlık vermektedir.

Testler literatürde sansürleme oranı bakımından incelendiğinde; Gehan-Wilcoxon testi, sansürleme oranı az olduğunda Logrank testinden daha güçlü bir testtir (13, 27). Ancak sansürleme oranı fazla olduğunda Gehan-Wilcoxon testinin daha düşük güce sahip olduğu gösterilmiştir (13, 27). Ayrıca, hem Gehan-Wilcoxon hem de Peto-Peto testi için hipotez oluşturulurken karşılaştırılan gruplarda sansürleme dağılımının aynı olması varsayımı bulunmaktadır. Efron (66), eğer bu varsayım sağlanmıyorsa Peto-Peto testinin Gehan-Wilcoxon testinden biraz daha iyi performansa sahip olduğunu söylemiştir. Logrank testi ise, grupların sansürleme oranları farklı olduğunda da geçerli bir test olmaktadır (15).

Uygulamada her zaman iki grubun sansürleme oranları aynı olmadığından, Logrank testi bu özelliğiyle bir avantaja sahip olmaktadır.

Bu tez çalışmasında sağkalım eğrilerini karşılaştıran testlerin performanslarını incelemek üzere çeşitli senaryolar altında yürütülen simülasyon sonucunda testlere ait Tip I hata oranları incelenmiştir. Bu senaryolar 4 farklı örneklem büyüklüğünde sağkalım sürelerinin farklı dağılımların farklı parametrelerinden türetildiği ve durum değişkenin; ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca eşit olasılıkla dağıldığı, ya da izlem süresinin başında, ortasında ve sonlarında yoğun olarak dağıldığı durumları içermektedir.

Simülasyon çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca eşit olasılıkla dağıldığı koşullarda ve sağkalım sürelerinin türetildiği tüm dağılımlarda Logrank testi için Tip I hata oranının nominal değer olan 0.05'e eşit ya da çok yakın olduğu görülmektedir. Bu sonuç Lee ve Wang'ın kitabında (29) belirtilen "logrank testi tüm izlem süresi boyunca gerçekleşen olaylara eşit ağırlık vermektedir" ifadesi ile uyusmaktadır. Ayrıca örneklem büyüklüğü arttıkça hemen hemen tüm dağılımlarda ve tüm testlerde Tip I hata oranının nominal değere yaklaştığı görülmektedir. Üstel dağılımda tüm testler için en iyi sonuçlar, ölçek parametresinin 1.5 olduğu durumda elde edilmiştir. Üstel dağılımın ölçek parametresi 0.5 olduğunda ise en iyi sonuç Logrank testinde; nominal değere en uzak sonuçlar F-H grubunun ortada ve sonda gerçekleşen olaylara ağırlık veren testlerinde elde edilmiştir. Üstel dağılımın ölçek parametresi 1 olduğunda nominal değere en yakın Tip I hata oranı değerine sahip testler, başlangıçta gerçekleşen olaylara ağırlık veren testler olan Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto ve F-H (1,0) testleridir. Ortadaki ve sondaki olaylara ağırlık veren F-H testleri (F-H (0.5,0.5), (1,1), (0,1), (0.5,2)); üstel dağılım 0.5 ve 1 parametreleri ile dağılan verilerde nominal değerden yüksek olma eğilimi göstermiştir. Sağkalım verileri Weibull dağılımdan türetildiğinde ve Weibull dağılımın tüm parametrelerinde Logrank testi Tip I hata oranı nominal değere eşit ya da çok yakın elde edilmiştir. Weibull dağılımın şekil parametresi 1 olduğunda, üstel dağılım sonuçları ile tüm testlerde Tip I hata oranı değerleri birbirine çok yakın elde edilmiştir. Bu sonuç, literatürde belirtilen Weibull dağılımın şekil parametresi 1 olduğunda üstel dağılıma eş değer bir dağılım olduğu bilgisini desteklemektedir (54). Weibull dağılımın şekil parametresi 2 olduğunda, hemen hemen tüm testler için Tip I hata oranı nominal değere yakın elde edilmiştir. Weibull dağılımın şekil parametresi 3 olduğunda yani dağılım normal dağılıma yakın olduğunda tüm

testler için Tip I hata oranı 0.05'e yakın bulunmuştur, yalnızca şekil parametresi 3, ölçek parametresi 3.5 olduğunda Tip I hata oranı 0.05'ten küçük olma eğilimindedir; bu parametrelere sahip dağılımda en iyi sonucu ise, F-H (0.5, 2) testi vermiştir. Lee ve ark (42) çalışmalarında sağkalım verilerinin üstel ve Weibull dağılıma uygun olduğu bilindiğinde Logrank testinin en iyi sonuç verdiği gösterilmiştir, simülasyon sonuçlarımız bu bilgi ile paralellik göstermektedir.

Simülasyon çalışmamızda ilgilenilen olayın eşit olasılıkla dağıldığı koşulda ve sağkalım sürelerinin lognormal dağılımın farklı parametrelerinden türetildiği koşullarda Gehan-Wilcoxon ve Peto-Peto testlerinin Tip I hata oranı değerleri nominal değere eşit ya da çok yakın elde edilmiştir . Latta (20) çalışmasında sağkalım verileri lognormal dağıldığında Gehan-Wilcoxon ve Peto-Peto testlerinin en iyi test olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu sonuç, literatürle örtüşmektedir. Aynı zamanda benzer şekilde başlangıçta gerçekleşen olaylara ağırlık veren diğer testler olan Tarone-ware, Modifiye Peto-Peto ve F-H (1,0) testlerinde de Tip I hata değerleri 0.05'e yakın elde edilmiştir. Lognormal dağılım için, Logrank testinde ise Tip I hata oranının nominal değerden daha büyük olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Lognormal dağılım ve ters normal dağılımın olasılık yoğunluk ve hazard fonksiyonları bakımından benzerlikleri dikkate alındığında, ters normal dağılım gösteren verilerde de yakın sonuçlar elde edilmiştir ve Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware ve Peto-Peto testleri Tip I hata oranı bakımından iyi sonuçlar göstermiştir.

Klinikte, ilgilenilen olay her zaman izlem süresi boyunca eşit olarak dağılmaz. Üzerinde araştırma yapılan hastalığa bağlı olarak ilgilenilen olay izlem süresinin farklı zaman dilimlerinde yoğun olarak bulunabilir. Bu sebeple bu tez çalışmasında ilgilenilen olayın izlem süresinin başlangıcında, ortasında ya da sonlarında yoğun olarak yer aldığı durumları göz önünde bulundurmak için ikinci simülasyon çalışması bu doğrultuda yürütülmüştür.

İlgilenilen olayın başlangıçta yoğun olduğu koşullarda simülasyon sonuçları incelendiğinde; çalışmamızda incelenen dağılımların ve testlerin tamamına yakınında Tip I hata oranı nominal değerden daha düşük elde edilmiştir. Bu testlerden F-H grubu testlerin sonlarda gerçekleşen olaylara ağırlık vermesinden dolayı bu test grubu için sonuçların bu şekilde elde edilmesi normal karşılanabilir (12, 48). Ancak Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto ve F-H(1,0) gibi başlangıçtaki olaylara ağırlık verdiği bilinen

testler için Harrington ve Fleming (12) ve Lee'nin (48) makalelerinde belirtilenin aksine Tip I hata oranı çalışmamızda nominal değerden düşük bulunmuştur.

İlgili olayın yoğun olarak izlem süresinin ortasında bulunduğu koşulda simülasyon sonuçları incelendiğinde; Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto ve F-H(1,0) dışındaki testler için Tip I hata oranı belirlenen nominal değerden düşük olma eğilimindedir. Simülasyon çalışmamızda, literatürde p ve q değerlerinin eşit olması durumunda izlem süresinin ortasında bulunan olaylara ağırlık verdiği bilinen F-H testlerinde de Tip I hata oranları nominal değerden düşük elde edilmiştir (47, 48).

İlgilenilen olayın yoğun olarak izlem süresinin sonlarında bulunduğu koşulda simülasyon sonuçlarını incelediğimizde; hemen hemen tüm dağılımlarda ve tüm testlerde Tip I hata oranları nominal değerden yüksek elde edilmiştir. Lee (48) çalışmasında F-H testlerinde p ve q ağırlıkları için $p < q$ olduğunda sonlarda gerçekleşen olaylara daha fazla ağırlık verildiği söylenmektedir. Simülasyon çalışmamızda bu bilgiyi destekleyici sonuçlar Tip I hata bakımından yalnızca, üstel dağılımda F-H(.5,2) testinde, (2, 1.5) parametrelili ve (2, 3.5) parametrelili Weibull dağılımda F-H(0,1) ve F-H(.5,2) testlerinde elde edilmiştir.

Simülasyon sonuçları, ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca farklı şekillerde bulunması bakımından incelendiğinde; Tip I hata oranı bakımından nominal değere en yakın sonuçlar ilgilenilen olayın eşit olasılıkla dağıldığı senaryolarda elde edilmiştir. İlgilenilen olay izlem süresi başlangıcında yoğun olarak görüldüğünde Tip I hata oranları nominal değerden düşük olma eğilimi; ilgilenilen olay izlem süresi sonunda yoğun olarak bulunduğu nominal değerden yüksek olma eğilimi göstermektedir. İlgilenilen olay izlem süresinin ortasında yoğun olarak dağıldığında ise literatürde (10, 12, 29, 48) başlangıçta gerçekleşen olaylara ağırlık verdiği belirtilen Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto, Modifiye Peto-Peto ve F-H(1,0) testlerinde Tip I hata oranı nominal değerden genellikle yüksek iken; diğer testlerde düşük elde edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ölümlerin başlangıçta, ortada ve sonlarda yoğun olarak gözlemlendiği olaylar için testlerin yeniden gözden geçirilmesi, yeni simülasyon çalışmalarının yürütülmesi ve gerekirse bu durumları karşılayabilecek yeni testler geliştirilmesi önerilmektedir.

Simülasyon sonuçlarını dağılımlar bazında incelediğimizde, ilgilenilen olayın tüm zaman dilimlerinde eşit dağılması durumunda tüm dağılımlarda Tip I hata oranı nominal değere yakın elde edilmekle birlikte en iyi sonuçlar sırasıyla üstel dağılım, lognormal dağılım,

ters normal dağılım ve Weibull dağılımda görülmüştür. Ölümler başlangıçta yoğun olarak görüldüğünde tüm dağılımlarda Tip I hata oranı nominal değerden düşük; ölümler sonda yoğun olduğunda ise tüm dağılımlarda Tip I hata oranı nominal değerden büyük olma eğilimindedir. Ölümler ortada yoğun olarak dağıldığında ise nominal değere en yakın olan Tip I hata oranları Weibull dağılımda görülmüştür. Bunun nedeni Weibull dağılımın sağkalım alanında pek çok veriye uygunluk sağlayan esnek bir dağılım olması şeklinde açıklanabilir. Uygulamada sağkalım verilerinin her zaman hangi dağılıma uygun olduğu bilinemez ya da veriler belirli bir dağılıma uygun olmayabilir. Bu sebeple parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması tercih edilir ve bu yöntemler için dağılımın bilinmesine gerek olmadığı söylenmektedir (39), fakat çalışma sonucumuz dikkate alındığında, parametrik olmayan bu yöntemler kullanırken de verilerin dağılımının önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Simülasyon sonuçlarını testler bakımından incelediğimizde; ilgilenilen olayın izlem süresinin farklı bölümlerinde yoğun olduğu durumların çoğunda ve sağkalım verilerinin türetildiği tüm dağılımlarda nominal değere yakın Tip I hata oranı elde edilen testler sırasıyla; F-H (.5,2) testi, Tarone-Ware testi, Peto-Peto ve Peto-Peto testine eş değer olan F-H(1,0) testidir. Bunun yanında, özellikle ölümler izlem süresi boyunca eşit dağılmıyor ise, Logrank testi her durumda çok iyi performans göstermemektedir. Bu da sağkalım çalışmalarında sağkalım eğrilerini karşılaştırmada çok sık kullanılan Logrank testinin dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiğini vurgulayan bir sonuçtur.

Bu tez çalışması, literatürde çok fazla çalışılmayan ters normal dağılım da dahil olmak üzere çok çeşitli dağılımları çok çeşitli parametreleri ile simülasyona dahil ettiğinden ve literatürde sağkalım eğrilerini karşılaştırmak için kullanılan hemen hemen tüm testleri incelediğinden ve ayrıca ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca eşit olasılıkla dağılması ya da izlem süresinin başlangıcında, ortasında, sonlarında yoğun olarak bulunması durumlarını ayrı ayrı incelediğinden önemli bir çalışmadır.

Bu tez çalışmasındaki tüm sonuçlara ek olarak, literatürde belirtildiği gibi sağkalım bakımından karşılaştırılan iki örneklemin hazard oranlarının da incelenmesi gerektiği unutulmamalıdır. İki grubun hazard oranlarının birbirine göre nasıl bir durum gösterdiği konusunda bir ön değerlendirme yapmak için iki gruba ait sağkalım eğrileri çizilebileceği önerilmiştir (13). Eğer hazard oranları izlem süresi boyunca paralel ise Logrank testi, eğer bir grubun hazard oranı zamanla daha fazla değişme eğilimindeyse sırasıyla Tarone-Ware, Peto-

Peto ve Gehan-Wilcoxon testi daha etkindir (9, 12, 42). Ayrıca hazard oranlarının çakışması durumunda F-H testleri de, ağırlık istenildiği gibi ayarlanabildiğinden avantajlı testler sayılırlar.

Sonuç olarak sağkalım eğrileri karşılaştırılmak istendiğinde öncelikle hangi testin seçileceği ile ilgili ilk değerlendirmenin klinik beklentiler göz önünde bulundurularak yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda test seçimi yapılırken oransal hazard fonksiyonu varsayımı, sansürleme oranı, örneklem büyüklüğü, sağkalım süresi verilerinin dağılımı ve ilgilenilen olayın izlem süresi boyunca nasıl dağıldığı dikkate alınmalıdır. Testin seçimi mutlaka analizden önce yapılmalıdır, aksi takdirde sonuçlar yanılı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. DAWSON B, TRAP RG. Basic&clinical biostatistics, 3rd edition, McGraw Hill, Boston, page 211-228, 2001.
2. FISHER LD, BELLE GV. Biostatistics, a methodology for the health sciences, John Wiley&Sons Inc, New York, page 786-807, 1993.
3. DIŞÇI R. Temel ve klinik biyoistatistik, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., İstanbul, sayfa 221, 2008.
4. DiCASOLI CM. Bayesian regression methods for crossing survival curves, UMI Dissertation Publishing, North Carolina, page 1, 2009.
5. KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association, 53(282):457-481, 1958.
6. MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. Journal of National Cancer Institute, 22(4):719-748, 1959.
7. MANTEL N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemotherapy Reports, 50(3):163-170, 1966.
8. GEHAN EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples. Biometrika, 52:203-223, 1965.
9. PETO R, PETO J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. Journal of the Royal Statistical Society, 135(2):185-207, 1972.
10. TARONE RE, WARE J. On distribution-free tests for equality of survival distributions. Biometrika, 64:156-160, 1977.
11. FLEMING TR, HARRINGTON DP. A class of hypothesis tests for one and two samples censored survival data. Communications in Statistics, 10:763-794, 1981.
12. HARRINGTON DP, FLEMING TR. A class of rank test procedures for censored survival data. Biometrika, 69(3):553-566, 1982.
13. MARTINEZ RLMC, NARANJO JD. A pretest for choosing between logrank and Wilcoxon tests in the two-sample problem. Metron: International Journal of Statistics, 68(2):111-125, 2010.
14. CHI Y, SU PF. The simultaneous use of weighted logrank and weighted Kaplan-Meier statistics with clustered right-censored data. Statistics in Medicine, 29:130-141, 2010.
15. WANG R, LAGAKOS SW, GRAY RJ. Testing and interval estimation for two-sample survival comparisons with small sample sizes and unequal censoring. Biostatistics, 11(4):676-692, 2010.
16. KIM J, KANG DR, NAM CM. Logrank-type tests for comparing survival curves with interval-censored data. Computational Statistics & Data Analysis, 50(11):3165-3178, 2006.
17. LETON E, ZULUAGA P. Relationships among tests for censored data. Biometrical Journal, 47(3):377-387, 2005.
18. XIE J, LIU C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. Statistics in Medicine, 24(20):3089-3110, 2005.
19. JURKIEWICZ T, WYCINKA E. Significance tests of differences between two crossing survival curves for small samples. Acta Universitatis Lodziensis Folia Oeconomica, 255:114, 2011.

20. LATTA RB. A monte carlo study of some two-sample rank tests with censored data. *Journal of American Statistical Association*, 76(375):713-719, 1981.
21. HEINZE G, GNANT M, SCHEMPER M. Exact log-rank tests for unequal follow-up. *Biometrics*, 59:1151-1157, 2003.
22. LETON E, ZULUAGA P. Equivalence between score and weighted tests for survival curves. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 30(4):591-608, 2001.
23. FLEMING TR, HARRINGTON DP, O'SULLIVAN M. Supremum Versions of the Log-Rank and Generalized Wilcoxon Statistics. *Journal of the American Statistical Association*, 82(397):312-320, 1987.
24. LETON E, ZULUAGA P. Survival Tests for r Groups. *Biometrical Journal*, 44:15-27, 2002.
25. GRAVES TS, PAZDAN JL. A permutation test analogue to Tarone's test for trend in survival analysis. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 53:79-89, 1995.
26. PEPE MS, FLEMING TR. Weighted Kaplan-Meier statistics: a class of distance tests for censored survival data. *Biometrics*, 45:497-507, 1989.
27. STEVENSON M. An introduction to survival analysis, EpiCentre, IVABS, Massey University, Massey, page 3-15, 2009.
28. KLEINBAUM DG, KLEIN M. Survival analysis a self-learning text, 2nd edition, Springer, New York, page 45-82, 2005.
29. LEE ET, WANG JW. Statistical methods for survival data analysis, 3rd edition, John Wiley&Sons Inc, New Jersey, page 106-160, 2003.
30. ZHAO G. Nonparametric and parametric survival analysis of censored data with possible violation of method assumptions, Faculty of The Graduate School at The University of North Carolina, North Carolina, page 1-18, 2008.
31. ALTMAN DG. Practical statistics for medical research, Chapman&Hall, London, page 365-385, 1991.
32. KIM JS, DAILEY RJ. Biostatistics for oral healthcare, Blackwell Publishing Company, Iowa, page 287-291, 2008.
33. KLEIN JP, MOESCHBERGER ML. Statistics for biology and health survival analysis techniques for censored and truncated data, 2nd edition, Springer, New York, page 21-50, 70-72, 2003.
34. BENER A. Matematiksel istatistik cilt 1, Yıldız Teknik Üniversitesi Basım-Yayın Merkezi, İstanbul, sayfa 55, 172, 2002.
35. NELSON W. Applied life data analysis, John Wiley&Sons Inc, New York, page 15-39, 1982.
36. BERKSON J, GAGE RP. Calculation of survival rates for cancer. *Proceedings of Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 25:270-286, 1950.
37. ZHANG PH. Exact bias and variance of the product limit estimator. *Sankhya:The Indian Journal of Statistics*, 61:413-421, 1999.
38. AKBAR A, PASHA GR. Properties of Kaplan-Meier estimator: group comparison of survival curves. *European Journal of Scientific Research*, 32(3):391-397, 2009.
39. BLAND JM, ALTMAN DG. The logrank test. *British Medical Journal*, 328:1073, 2004.
40. KLEIN JP, RIZZO JD, ZHANG MJ, KEIDING N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: Unadjusted analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 28:909-915, 2001.

41. ALLISON PD. Survival analysis using SAS: a practical guide, 2nd edition, SAS Press, North Carolina, page 29-69, 2010.
42. LEE ET, DESU MM, GEHAN EA. A Monte Carlo study of the power of some two-sample tests. *Biometrika*, 62(2):425-432, 1975.
43. PRENTICE RL, MAREK P. A qualitative discrepancy between censored data rank tests. *Biometrics*, 35(4): 861-867, 1979.
44. NCSS User Guide HINTZE JL. NCSS user guide V tabulation, item analysis, proportions, diagnostic tests, and survival / reliability, Published by NCSS, Kaysville, Utah, page 555, 2007.
45. LOGAN BR, KLEIN JP, ZHANG MJ. Comparing treatments in the presence of crossing survival curves: an application to aone marrow transplantation. *Biometrics*, 64(3):733-740, 2008.
46. OLLER R, GOMEZ G. A generalized Fleming and Harrington's class of tests for interval-censored data. *The Canadian Journal of Statistics*, 40(3):501-516, 2012.
47. GOMEZ G, CALLE ML, OLLER R, LANGOHR K. Tutorial on methods for interval-censored data and their implementation in R. *Statistical Modelling*, 9(4):259-297, 2009.
48. LEE JW. Some versatile tests based on the simultaneous use of weighted log-rank statistics. *Biometrics*, 52(2):721-725, 1996.
49. NATARAJAN R, MUDHOLKAR GS. Moment-based goodness-of-fit tests for the Inverse Gaussian distribution. *Technometrics*, 46(3):339-347, 2004.
50. CHHIKARA RS, FOLKS JL. The inverse Gaussian distribution, theory, methodology and applications, Marcel Dekker, New York, page 1-15, 1989.
51. FOLKS JL, CHHIKARA RS. The Inverse Gaussian distribution and its statistical application-a review. *Journal of the Royal Statistical Society*, 40(3):263-289, 1978.
52. BENDER R, AUGUSTIN T, BLETNER M. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine*, 24(11):1713-1723, 2005.
53. EVANS M, HASTINGS N, PEACOCK B. *Statistical distributions*, 3rd edition, John Wiley&Sons Inc, New York, page 12-203, 2000.
54. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, 2nd edition, John Wiley&Sons Inc, New York, page 31-39, 2002.
55. EASYFIT Statistical Software. EasyFit MathWave Technologies, 2010.
56. CHHIKARA RS, FOLKS JL. The Inverse Gaussian distribution as a lifetime model. *Technometrics*, 19(4):461-468, 1977.
57. MARSHALL AW, OLKIN I. *Life distributions: structure of nonparametric, semiparametric and parametric families*, Springer, New York, page 427-466, 2007.
58. SEHADRI V. *The inverse Gaussian distribution, a case study in exponential families*, Oxford University Pres Inc, New York, page 1-30,1993.
59. SESHADRI V. *The inverse Gaussian distribution, statistical theory and applications*. Editor: BICKEL P, DIGGLE P, FIENBERG S, KRICKEBERG K, OLKIN I, WERMUTH N, ZEGER S. *Lecture notes in statistics*, Springer, New York, page 1, 1999.
60. TWEEDIE MC. Statistical properties of Inverse Gaussian distributions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 28(2):362-377, 1957.
61. R Development Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, Vienna, Austria, 2014.

62. WinAutomation Software Solutions, Softotomotive Ltd, Athens, 2014.
63. NCCS Statistical Software. NCCS. Kaysville, 2007.
64. BELTANGADY MS, FRANKOWSKI RF. Effect of unequal censoring on the size and power of the logrank and Wilcoxon types of tests for survival data. *Statistics in Medicine*, 8(8):937-945, 1989.
65. BUYSKE S, FAGERSTROM R, YING Z. A class of weighted log-rank tests for survival data when the event is rare. *Journal of the American Statistical Association*, 95(449):249-258, 2000.
66. LATTA RB. Generalized Wilcoxon statistics for the two-sample problem with censored data. *Biometrika*, 64(3):633-635, 1977.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez aşamasında ilgisini ve desteğini benden hiç esirgemeyen değerli danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlker ERCAN'a güveni ve sabrı için teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca, tezin değerlendirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan sayın tez izleme jürisi hocalarıma çok teşekkür ederim.

WinAutomation programı konusunda yardımcı olarak tez çalışmama katkıda bulunan arkadaşım Ömer Uğur DOĞAN'a teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında göstermiş olduğu destek ve sabrından dolayı eşime ve tüm aileme teşekkür ederim.

Ayrıca doktora eğitimim esnasında sağlamış olduğu yurtiçi doktora bursundan dolayı TÜBİTAK'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

13 Ekim 1982 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlkokulu Tabiiyeci Mehmet Emin Ergun İlkokulu'nda bitirdim. Orta öğrenimimi Ortaköy Gazi Osman Paşa Ortaokulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi Kabataş Erkek Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik bölümünü kazandım. 2004 yılında bu bölümden mezun oldum. Üç yıl özel sektörde çalıştıktan sonra 2007 yılında Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda doktora programına kabul edildim. 2012-2013 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda öğretim görevlisi olarak çalıştım.