

# Orantısız Hazardlar İçin Tabakalandırılmış Cox Regresyon Modeli ve Meme Kanseri Hastaları Üzerine Bir Uygulama

## Stratified Cox Regression Model for Non-Proportional Hazards and an Application on Breast Cancer Patients

Nihal ATA,<sup>a</sup>  
Dr. Durdu KARASOY,<sup>a</sup>  
Dr. M. Tekin SÖZER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İstatistik Bölümü,  
<sup>b</sup>Aktüerya Bilimleri Bölümü  
Hacettepe Üniversitesi,  
Fen Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 30.07.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nihal ATA  
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,  
İstatistik Bölümü, Ankara  
TÜRKİYE/TURKEY  
nihalata@hacettepe.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Yaşam çözümlemesinde kullanılan temel modelleme yöntemlerinden biri Cox regresyon modelidir. Cox regresyon modelinin kullanılabilmesi için orantılı hazard varsayımının sağlanması gerekmektedir. Ancak çoğu kez yapılan çalışmalarda bu varsayım incelenmeden Cox regresyon modeli kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, orantısız hazardların varlığında kullanılabilir yaşam modellerinden tabakalandırılmış Cox regresyon modellerini incelemek ve meme kanseri verilerini kullanarak bu modelin uygulanabilirliğini göstermektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 124 meme kanseri hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaşam sürelerini etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon modeli ve tabakalandırılmış Cox regresyon modeli kullanılmıştır. **Bulgular:** Tedavi türü değişkeni orantılı hazard varsayımını sağlamamaktadır. Bu durumda tabakalandırılmış Cox regresyon modelinin, Cox regresyon modeline göre daha uygun bir model olduğu görülmüştür. Tabakalandırılmış Cox regresyon modeli ile tümör boyutu değişkeni hastaların yaşam sürelerini etkileyen önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir. **Sonuç:** Orantılı hazard varsayımının sağlanmadığı durumda tabakalandırılmış Cox regresyon modelinin yaşam verisi için daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam çözümlemesi; regresyon analizi; meme kanseri

**ABSTRACT Objective:** The main modeling method used in survival analysis is the Cox regression model. Checking the proportionality of hazards should be an integral part of the Cox regression model. However, in most of the studies Cox regression model is used without investigating this assumption. Thus, the aim of this study was to investigate the methods which may be used in case of nonproportional hazards and show the feasibility of these models by using breast cancer data. **Material and Methods:** 124 patients with breast cancer were included in this study. Cox regression model and stratified Cox regression models were used to determine the prognostic factors that affect survival time of patients. **Results:** Treatment type does not satisfy the proportional hazard assumption. In that case, stratified Cox regression model was more appropriate than Cox regression model. Using the stratified Cox regression model, tumor size was an important risk factor that influenced survival time of the patients. **Conclusion:** It was concluded that the stratified Cox regression model was more suitable for the survival data when the proportional hazard assumption did not hold.

**Key Words:** Survival analysis; regression analysis; breast neoplasms

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:327-332

İnsan ve çevresindeki birimlerin başarısızlık ya da ölüm zamanının istatistiksel çözümlemesine ilişkin çalışmalar yaşam tablosu yardımıyla başlamıştır. Bu çalışmalar daha sonra geliştirilerek başarısızlık modeli ya da hazard modeli olarak adlandırılmıştır. Yaşam çözümlemesinde başarısızlık süresini etkileyen faktörlerini belirlemek için kullanılan yaşam modellerinden en yaygın olanı Cox tarafından önerilen Cox regresyon modelidir.<sup>1</sup>

Cox regresyon modelinin temel varsayımı hazardların orantılı olmasıdır. Klinik denemelerde özellikle uzun süreli veriler söz konusu olduğunda orantısız hazardlar açığa çıkmaktadır. Hazardların orantılı olmaması durumunda ise Cox regresyon modeli yaşam verisi için uygun olmamaktadır. Orantısız hazardların kuramsal temellerini inceleyen ilk çalışmalar, Stablein ve ark. Gore, Wickramaratne ve ark. tarafından yaşam verileri için yapılmıştır.<sup>2-4</sup>

Bu çalışmada, orantısız hazardlar için tabakalandırılmış Cox regresyon modelleri meme kanseri yaşam verisi kullanılarak incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 1.1. COX REGRESYON MODELİ

Yaşam verisinin çözümlenmesinde modelleme sürecinin amacı, hazard fonksiyonunu etkileyen açıklayıcı değişkenlerin neler olacağını belirlemek ve bireye ait hazard fonksiyonunu elde etmektir. Yaşam verisini modellemek için kullanılan en temel model Cox regresyon modelidir. Bu model, orantılı hazard varsayımına dayanmasına rağmen, yaşam süreleri için olasılık dağılımının belirli bir biçimi olmadığından yarı parametrik bir model olarak ele alınmaktadır.

Cox regresyon modelinde açıklayıcı değişkenlerin değerlerinin kümesi  $x$  vektörü ile yani  $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  gösterilmektedir.  $h_0(t)$  temel hazard fonksiyonu olmak üzere,  $i$ . birey için Cox regresyon modeli,

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \quad (1)$$

biçimindedir. İki bireye ait açıklayıcı değişkenler vektörü  $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  ve  $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*)$  olmak üzere hazard oranı ise,

$$\exp\left(\sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j (x_j^* - x_j)\right) \quad (2)$$

biçiminde elde edilir.<sup>5</sup>

Cox regresyon modelinin temel varsayımı olan orantılı hazard varsayımı, hazard oranının zamana karşı sabit olması ya da bir bireyin hazard fonksiyonunun diğer bireyin hazard fonksiyonuna orantılı olması anlamına gelmektedir.<sup>6</sup>

Orantılı hazard varsayımının incelenmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan en çok bilinenleri, modele zamana bağlı değişkenlerin eklenmesi, Schoenfeld artıkları ile yaşam süresinin rankı arasındaki korelasyon testi, log-log yaşam eğrileri ve Arjas grafikleri biçiminde sıralanabilmektedir. Bu yöntemler Ata, Sertkaya ve Sözer çalışmasında ayrıntılı olarak ele alınmıştır.<sup>7-11</sup>

### 1.2. TABAKALANDIRILMIŞ COX REGRESYON MODELİ

Cox regresyon modelinde orantılı hazard varsayımı sağlanmıyorsa yaşam verisinin modellenmesi için önerilen yöntemlerden biri tabakalandırılmış Cox regresyon modelidir.<sup>6</sup> Bu modelde, tabakalandırılan değişken modele dahil edilmezken, orantılı hazard varsayımını sağlayan değişkenler modele dahil edilmektedir.

$k$  tane değişkenin orantılı hazard varsayımını sağlamadığı ve  $p$  tane değişkenin ise bu varsayımı sağladığı düşünülün. Orantılı hazard varsayımını sağlamayan değişkenler  $z_1, z_2, \dots, z_k$  ile ve orantılı hazard varsayımını sağlayan değişkenler ise  $x_1, x_2, \dots, x_p$  ile gösterilsin. Tabakalandırılmış Cox regresyon modelini oluşturmak için, tabakalandırma yaparken kullanılmak üzere  $z$ 'lerden yeni, tek bir değişken tanımlanır ve  $z^*$  ile gösterilir.  $z^*$ 'in düzeyleri orantılı hazard varsayımını sağlamayan değişkenlerin düzey sayılarının çarpımı ile elde edilmektedir. Tabakalandırılmış değişkenin ( $z^*$ ),  $k^*$  tane kategorisi vardır.

Tabakalandırılmış Cox regresyon modeli etkileşimli ve etkileşimsiz modeller olmak üzere 2 başlık altında incelenebilmektedir.

#### 1.2.1. Etkileşimsiz Tabakalandırılmış Cox Regresyon Modeli

Etkileşimsiz tabakalandırılmış Cox regresyon modeli,

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p] \quad , \quad g=1, 2, \dots, k^* \quad (3)$$

biçimindedir. Burada  $g$  alt indisi,  $g$ . tabakayı göstermektedir. Tabakalandırılmış değişken ( $z^*$ ) modelde açıkça yer almazken orantılı hazard varsayımını sağladığı varsayılan değişkenler modelde yer alır.

Temel hazard fonksiyonu,  $h_0(t)$ , herbir tabaka için farklı iken  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$  ve dolayısı ile hazard

oranı tahminleri de herbir tabaka için aynı olacaktır. Temel hazard fonksiyonları farklı olduğundan, herbir tabaka için uygun tabakalandırılmış Cox regresyon modeli farklı yaşam eğrisi tahminlerine sahip olmaktadır.<sup>12</sup>

### 1.2.2. Etkileşimli Tabakalandırılmış Cox Regresyon Modeli

Etkileşimli tabakalandırılmış Cox regresyon modeli, orantısızlığa neden olan değişken sayısına göre 2 biçimde yazılabilmektedir. Orantısızlığa neden olan tek bir değişken var ise ve bu değişken k tane düzeyli ise etkileşimli model,

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp [\beta_{1g}x_1 + \dots + \beta_{pg}x_p] \quad , g=1,2,\dots,k^* \quad (4)$$

biçiminde yazılabilir. Burada k tabaka sayısını ifade etmektedir.

Orantısız hazarda sahip olan değişken  $z^* = (0,1,2,\dots,k^*-1)$  sayısı 2 ya da daha fazla ise yeni bir değişken tanımlanır. Burada  $k^*$  orantısız hazarda sahip olan değişkenlerin düzey sayılarının çarpımı olarak elde edilmektedir. Orantılı hazard varsayımını sağlayan değişken sayısı ise p olmak üzere etkileşimli model

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp [\beta_{1g}x_1 + \dots + \beta_{pg}x_p] \quad , g=1,2,\dots,k^*(4)$$

biçimindedir.<sup>12</sup>

### 1.2.3. Etkileşimsizlik Varsayımının İncelenmesi

Tabakalandırılmış Cox regresyon modeli, tabaka içerisinde değişmeyen regresyon katsayılarını içermektedir. Modelin bu özelliği “etkileşimsizlik” varsayımı olarak adlandırılmaktadır. Etkileşimler modele eklenirse, herbir tabaka için farklı regresyon katsayıların elde edilmesi beklenmektedir.

Etkileşimsizlik varsayımını incelemek için olabilirlik oranı (LR) test istatistiği kullanılmaktadır. Bunun için etkileşimli ile etkileşimsiz tabakalandırılmış Cox regresyon modeline ait log olabilirlik fonksiyonlarından yararlanılmaktadır. LR test istatistiği,

$$LR = -2 \ln \hat{L}_{\text{İndirgenmiş Model}} - \left( -2 \ln \hat{L}_{\text{Tam Model}} \right) \quad (5)$$

biçiminde verilmektedir. Eşitlik (5)'de alt indis olarak ifade edilen “indirgenmiş model” etkileşimsiz

modeli, “tam model” ise etkileşimli modeli temsil etmektedir. LR test istatistiği, yokluk hipotezi altında yaklaşık olarak  $p(k^*-1)$  serbestlik dereceli ki-kare dağılımı göstermektedir. Eşitlik 5'ten elde edilen değer,  $p(k^*-1)$  serbestlik derecesindeki ki-kare tablo değerinden daha büyük elde edilirse “etkileşim terimleri önemsizdir” biçiminde kurulan yokluk hipotezi reddedilmekte ve etkileşim terimlerinin önemliliğine karar verilmektedir.<sup>12</sup>

## BULGULAR

Çalışmada, Sözer ve Sertkaya'nın çalışmalarında kullanılan ve Ocak 1980 ile Eylül 1991 tarihleri arasında Hacettepe Hastanesi Onkoloji Bölümü'nde meme kanseri tanısı konan ve 59'una TMX türü, 65'ine L-Pam türü ilaç tedavisi uygulanan 124 hastaya ait veriler SAS 8.2 istatistik programı kullanılarak incelenmiştir.<sup>13</sup>

Bu uygulamada, analiz sonuçlarının tıbbi yorumundan çok, yaşam verisi kümesinde orantısız hazardlar için Cox regresyon modeli yerine tabakalandırılmış Cox regresyon modellerinin nasıl uygulandığını ve yorumlandığını göstermek amaçlanmıştır.

Çalışmada, hastaların hastalığının ilk nüksetmesine kadar geçen süre (ay olarak) yaşam süresi olarak alınmıştır. Hastalığın nüksetmesi başarısızlık olarak ifade edilmiştir. Hastalığı nüksetmeyen hastalar durdurulmuş olarak tanımlanmıştır. Hastaların izlenme süresi sona erdiğinde 124 hastadan 44 (%35.48)'ünde durdurma ve 80 (%64.52)'inde başarısızlık gözlenmiştir. Uygulamada yaş, menapoz, tümör çapı, toksidasyon, müdahale tipi, patolojik evre ve tedavi türü değişkenleri çözümlenmeye alınmıştır. Bu değişkenler, değişkenlerin düzeyleri ve tanımlayıcı istatistikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmada, meme kanseri hastalarının yaşam sürelerini etkileyen faktörleri belirleyebilmek için öncelikle orantılı hazard varsayımı incelenmeden Cox regresyon çözümlenmesi yapılmıştır. Daha sonra orantılı hazard varsayımı incelenmiş ve tabakalandırılmış Cox regresyon modelleri kullanılarak çözümlenmiştir.

Meme kanseri verisi için değişkenlere ait Schoenfeld artıkları ile bireylerin başarısızlık sürelerinin

**TABLO 1:** Kullanılan değişkenler ve düzeyleri.

Değişken	Değişken Düzeyleri ( $\bar{x} \pm$ standart hata)	N (%)	Durdurulmuş Olay Sayısı (%)	Başarısız Olay Sayısı (%)
Süre	56.52 $\pm$ 3.39			
Yaş (yıl)	50.59 $\pm$ 1.10			
Menapoz	0. Kesilmiş	66 (53.2)	44 (35.5)	22 (17.7)
	1. Devam ediyor	58 (46.8)	36 (29.0)	22 (17.7)
Tümör çapı	0. 2 cm'den küçük	31 (25.0)	23 (18.5)	8 (6.5)
	1. 2-5 cm arası	66 (53.2)	45 (36.3)	21 (16.9)
	2. 5 cm den büyük	27 (21.8)	12 (9.7)	15 (12.1)
Toksidasyon (toksik)	0. Herhangi birşey yok	76 (61.3)	53 (42.7)	23 (18.5)
	1. Bulanti, kusma, sıcak basması	48 (38.7)	27 (21.8)	21 (16.9)
Müdahale tipi (mudtip)	0. Sabit mastekropi	21 (16.9)	10 (8.1)	11 (8.9)
	1. Modifiye radike mastekropi	48 (38.7)	33 (26.6)	15 (12.1)
	2. Radike mastekropi	55 (44.4)	37 (29.8)	18 (14.5)
Evre	0. Evre 1	42 (33.9)	28 (22.6)	14 (11.3)
	1. Evre 2	82 (66.1)	52 (41.9)	30 (24.2)
Tedavi türü	0. TMX	59 (47.6)	41 (33.1)	18 (14.5)
	1. L-PAM	65 (52.4)	39 (31.5)	26 (21.0)

rankı arasındaki korelasyon kullanılarak orantılı hazard varsayımı incelenmiştir. Bu çalışmada tedavi türü değişkeni için test istatistiğinin p değerinin 0.04 olduğu ve sadece bu değişken için %95 güven düzeyinde orantılı hazard varsayımının sağlanmadığı görülmüştür. Diğer tüm değişkenler için p değeri 0.05 değerinden büyük bulunduğundan, bu test istatistiğine göre orantılı hazard varsayımının %95 güven düzeyinde sağlandığı söylene bilmektedir.

Çalışmada, orantılı hazard varsayımı sağlanmadığı için tabakalandırılmış Cox regresyon modelinin 2 türü olan etkileşimsiz ve etkileşimli modeller kullanılarak çözümlene yapılmıştır. Etkileşimsiz modelde tabaka değişkeni olarak orantısızlığa neden olan tedavi türü kullanılmıştır. Etkileşimli modelde ise veri kümesi tedavi türü değişkenine göre 2 tabakaya ayrılarak ayrı ayrı Cox regresyon çözümlenmesi yapılmıştır.

Yaşam çözümlenmesinde model seçim kriteri olarak Akaike bilgi kriteri (AIC) kullanılmaktadır.

Bu nedenle çalışmada incelenen modeller arasında karşılaştırma yapabilmek için modellere ait AIC değerleri elde edilmiş ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tabakalandırılmış Cox regresyon modellerinden hangisinin uygun olduğuna ise etkileşimsizlik varsayımı incelenerek karar verilmektedir. LR test istatistiği,  $LR = 2.8 < \chi^2_{9,0.05} = 16.919$  olduğundan "etkileşim terimleri önemsizdir" biçiminde kurulan yokluk hipotezi kabul edilmektedir. Yani etkileşimin olmadığı %95 güven düzeyin de söylene bilmektedir. Bu sonuca göre veri kümemiz için orantısızlığa neden olan değişkene göre tabakalandırma yaparken etkileşimsiz modelin etkileşimli modele tercih edilebileceğini söyleyebiliriz.

Cox regresyon çözümlenmesinde değişken düzeylerinden biri (genellikle etkenin olmadığı ya da hastalık üzerinde en az etkisinin olduğu düşünülen düzey) referans kategorisi olarak alınmakta ve değişken düzeylerinin yorumlanması buna göre yapılmaktadır. Bu çalışmada, modeldeki değişken için

**TABLO 2:** Cox regresyon modeli ve tabakalandırılmış Cox regresyon modeli için AIC değerleri.

	Cox Regresyon Modeli	Tabakalandırılmış Cox Regresyon Modeli	
		Etkileşimsiz Model	Etkileşimli Model
AIC	585.091	481.358	252.962
			1. tabaka
			2. tabaka
			241.596

AIC: Akaike Bilgi Kriteri.

**TABLO 3:** Etkileşimsiz model için cox regresyon çözümlemesinin sonuçları.

Değişken	$\beta$	SH	p değeri	exp( $\beta$ )	Alt sınır – Üst sınır
Yaş	0.03505	0.01831	0.0556	1.036	0.9992 – 1.0735
Menapoz	0.00801	0.39563	0.9839	1.008	0.4642 – 2.1890
Tümör çapı					
(2)	-0.86980	-0.30096	0.0039	0.419	0.2323 – 0.7558
(3)	-0.80975	0.39255	0.0391	0.445	0.2062 – 0.9604
Toksip	-0.28539	0.25336	0.2600	0.752	0.7553 – 2.1708
Mudtip					
(2)	0.66191	0.37915	0.0809	1.938	0.9220 – 4.0757
(3)	0.38479	0.38892	0.3225	1.469	0.6856 – 3.1489
Evre	0.24725	0.26931	0.3586	1.280	0.7553 – 2.1708

SH: Standart Hata.

$\beta$  parametresi ve standart hatası (SH), p değeri, hazard oranı ( $\exp(\beta)$ ) ile değişken düzeyleri için hazard oranının alt ve üst sınırları verilmiştir.  $\beta$  parametresinin pozitif değer olması bu düzeyin referans kategorisine göre daha fazla riskli olduğunu,  $\beta$  parametresinin negatif değer olması ise bu düzeyin referans kategorisine göre daha az riskli olduğunu göstermektedir. Hazard oranı olan  $\exp(\beta)$  değeri ise önemli bulunan düzeyin, referans kategorisine göre kaç kat (ya da % ne kadar) daha riskli olduğu yorumunu getirmektedir. Önemli bulunan değişkenlerin herbir düzeyine karşılık gelen p değerlerine bakılarak önemli değişken düzeyleri belirlenmektedir. Çalışmada, herbir değişken için ilk düzeyler referans kategorisi olarak alınmıştır.

Çalışmada meme kanseri verisi için başarısızlığı etkileyen risk faktörlerini belirlemek için en uygun modelin etkileşimsiz tabakalandırılmış Cox regresyon modelin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Orantılı hazard varsayımının bozulmasına neden olan tedavi türü değişkeninin tabaka değişkeni olarak ele alındığı etkileşimsiz modele ait Cox regresyon çözümlemesi sonuçları Tablo 3'te verilmektedir.

Tablo 3'teki p değerleri incelendiğinde tümör çapı değişkeninin meme kanseri tedavisini etkileyen önemli risk faktörü olduğu %95 güven düzeyinde söylenebilmektedir. Tümör çapı 2-5 cm olan hastalar tümör çapı 2 cm'den küçük olan hastalara göre yaklaşık 0.44 kat ve tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastalar ise tümör çapı 2 cm'den küçük olan hastalara göre yaklaşık 0.45 kat daha az riskli olmaktadır. Bu çalışma için hastanın yaşının, me-

napozda olup olmasının, tedavi sırasında toksidasyonlar alıp almamasının ve hastalığın evresinin meme kanseri tedavisinde önemli risk faktörleri olmadığı görülmüştür.

## SONUÇ

Çalışmada, meme kanseri hastalarına ait veriler kullanılarak hastaların başarısızlık süresini etkileyen faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. İncelemeler sonucunda orantılı hazard varsayımının tedavi türü değişkeni için sağlanmadığı ortaya çıkmıştır. Bu durumda da veri kümesi orantısızlığa neden olan değişkene göre tabakalandırılarak etkileşimli ve etkileşimsiz tabakalandırılmış Cox regresyon modelleri kullanılmıştır. AIC kullanılarak tabakalandırılmış Cox regresyon modelinin Cox regresyon modeline göre daha uygun olduğu görülmüştür. Etkileşimsizlik varsayımı test edilerek, meme kanseri yaşam verisi için tabakalandırılmış Cox regresyon modellerinden etkileşimsiz modelin etkileşimli modele tercih edildiği görülmüştür.

Sonuç olarak, ilgilenilen bir olaya ait başarısızlık süresini etkileyen faktörleri belirleyebilmek için orantılı hazard varsayımı incelendikten sonra Cox regresyon modeli yerine daha doğru sonuçlar veren tabakalandırılmış Cox regresyon modellerinin kullanılması uygundur.

Klinik araştırmalarda ilgilenilen olayı etkileyen değişkenler ve değişken düzeyleri, elde edilebilecek veriler eşliğinde daha iyi belirlenebildiği takdirde tıbbi açıdan daha anlamlı sonuçlar ortaya konulabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Statist Soc B* 1972;34:187-220.
2. Stablein DM, Carter WH Jr, Novak JW. Analysis of survival data with nonproportional hazard functions. *Control Clin Trials* 1981;2:149-59.
3. Gore SM, Pocock SJ, Kerr GR. Regression models and non-proportional hazards in the analysis of breast cancer survival. *Appl Stat* 1984;33:176-195.
4. Wickramaratne PJ, Prusoff BA, Merikangas KR, Weissman MM. The use of survival time models with nonproportional hazard functions to investigate age of onset in family studies. *J Chronic Dis* 1986;39:389-97.
5. Klein JP, Moeschberger ML. Semiparametric proportional hazards regression with fixed covariates. In: Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Singer B, eds. *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer; 1997. p 229-68.
6. Therneau TM, Grambsch PM. Testing proportional hazards. In: Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Samet J, Tsiatis A, eds. *Modelling Survival Data: Extending the Cox Model*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer; 2000.p. 127-48.
7. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The proportional hazards model. In: Kalbfleisch JD, Prentice RL, eds. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. 1<sup>st</sup> d. New York: Wiley; 1980. p. 70-117.
8. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards model. *Biometrics* 1982;69: 551-5.
9. Harrell FE. The PHGLM procedure. In: Hastings RP, ed. *SUGI Supplemental Library User's Guide*. 5<sup>th</sup> ed. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc; 1986.p.437-66.
10. Elja Arjas. A graphical method for assessing goodness of fit in Cox's proportional hazards model. *J Am Stat Assoc* 1988;83: 204-12.
11. Ata N, Sertkaya D, Sözer MT. Orantılı tehlike varsayımının incelenmesinde kullanılan yöntemler ve bir uygulama. *Osmangazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi* 2007;20:57-81.
12. Kleinbaum DG, Klein M. The stratified Cox procedure. In: Gail M, Krickeberg K, Samet J, Tsiatis A, Wong W, eds. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. 2nd ed. New York: Springer; 2005. p. 174-207.
13. Sözer MT, Sertkaya D. Yaşam çözümlemesinde Cox regresyon modeli ve bir uygulama. *Hacettepe Fen ve Mühendislik Dergisi* 1996;25:181-94.