

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

UZUNLAMASINA VERİLER İLE SAĞKALIM  
VERİLERİNİN BİRLİKTE MODELLENMESİNDE  
MODEL PERFORMANSININ BİLGİ İÇERİĞİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve BAŞOL GÖKSÜLÜK

Biyostatistik Programı  
DOKTORA TEZİ

ANKARA  
2021



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

UZUNLAMASINA VERİLER İLE SAĞKALIM  
VERİLERİNİN BİRLİKTE MODELLENMESİNDE  
MODEL PERFORMANSININ BİLGİ İÇERİĞİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve BAŞOL GÖKSÜLÜK

Biyostatistik Programı  
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU

ANKARA  
2021

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**UZUNLAMASINA VERİLER İLE SAĞKALIM VERİLERİNİN BİRLİKTE**  
**MODELENMESİNDE MODEL PERFORMANSININ BİLGİ İÇERİĞİ YAKLAŞIMI İLE**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**  
**Merve BAŞOL GÖKSÜLÜK**  
**Danışman: Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU**

Bu tez çalışması 27.07.2021 tarihinde jürimiz tarafından “Biyostatistik Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Erdem KARABULUT* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Doç. Dr. Jale Karakaya KARABULUT* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ* (imza)  
*Erciyes Üniversitesi*

**Üye:** *Doç. Dr. Beyza Doğanay ERDOĞAN* (imza)  
*Ankara Üniversitesi*

**Üye:** *Dr. Öğr. Üyesi Sevilay KARAHAN* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

29 Temmuz 2021

*Prof. Dr. Diclehan ORHAN*  
**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

27 / 07/ 2021

Merve Başol GÖKSÜLÜK

i

<sup>i</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Merve BAŞOL GÖKSÜLÜK

## TEŞEKKÜR

Doktora tez süresi boyunca katkıları ve desteğini hiç esirgemeyen, her aradığımda yoğunluğuna rağmen anında ulaşabildiğim hem Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı hem de tez danışmanım olan çok değerli Prof. Dr. A. Ergun KARA-AĞAOĞLU'na çok teşekkür ederim. Tez izleme komitesinde yer alarak tezimin son halini almasında katkı gösteren Doç. Dr. Jale Karakaya KARABULUT ve Doç. Dr. Beyza Doğanay ERDOĞAN hocalarıma destekleri için teşekkür ederim. Ayrıca, tez savunmasında yer alan ve bölümdeki tüm saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma da destekleri için çok teşekkür ederim.

Tezim için uygulama verisini benimle paylaşarak tezime büyük katkı sağlayan çok değerli Prof. Dr. M. Hayri SİPAHİOĞLU'na içtenlikle teşekkür ederim.

Bu stresli ve zor süreçte bana katlanarak yüzümü güldüren ve stresimi azaltan canım arkadaşlarıma, bölümümüzün olmazsa olmazı canım Menekşe TARLA'ya ve her durumda arkamda olan ve beni destekleyen canım aileme hayatımdaki varlıkları için çok teşekkür ederim.

Son olarak, bu zorlu sürecimi kolaylaştıran, her halime sabır gösteren, hep yüzümü güldüren, neşe kaynağım canım eşim, sen olmasaydın yapamazdım. Hayatımdaki varlığın için çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Başol Göksülük, M., Uzunlamasına Veriler ile Sağlık Verilerinin Birlikte Modellenmesinde Model Performansının Bilgi İçeriği ile Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021.** Birleşik model, sağlık verileri ile uzunlamasına verilerin birlikte analiz edildiği çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir modelleme yöntemidir. Bu yöntemde, iki süreç arasındaki ilişki dikkate alınarak modeller oluşturulur ve izlem süresince tekrarlı olarak alınan tüm ölçümlerin modele katkı yapması sağlanır. Birleşik modelin bir diğer olumlu yanı da kişiye özgü dinamik kestirimlerin elde edilmesidir. Dinamik kestirimler sayesinde sonuçlar, tüm kişiler üzerinden değil, her bir kişinin bireysel özellikleri dikkate alınarak yorumlanabilmektedir. Kişiye özgü dinamik kestirimler, uzmanlar tarafından hasta düzeyinde alınacak olan klinik kararlara (tedavi değişikliği vb.) katkı sağlar. Bu nedenle, modelden elde edilen risk kestirimlerinin güvenilir ve doğru sonuçlar olması gerekir. Birleşik modelin dinamik kestirimlerinin doğruluğunu değerlendirmede ROC eğrisi altında kalan alan (EAA) ve Brier skor (BS) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, birleşik modelin performansını değerlendirmede ağırlıklandırılmış bilgi içeriğini (ABİ) kullanan yeni bir yaklaşım önerilmiştir. Bu yaklaşım, modelden kestirilen değerlerin, hastaların gerçek durumları ile ilgili verdiği bilgi miktarını ölçer. Önerilen yaklaşımın performansı hem gerçek veri seti hem de benzetim çalışması ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, bilgi içeriği yaklaşımının diğer yaklaşımlarla birlikte kullanılabileceğini göstermiştir. Benzetim çalışma sonuçlarına göre, örneklem büyüklüğü arttıkça modellerin kestirim performansının arttığı ancak tekrarlı alınan ölçüm sayısını artırmanın bir noktadan sonra sonuçları çok etkilemediği görülmüştür. Ayrıca, ABİ sayesinde gerçek veri setinde çalışma içerisinde hangi zaman noktasında daha fazla bilgi elde edildiği de incelenebilmiş ve ileriki zaman noktalarının kestiriminde son zamanlarda alınan tekrar ölçümlerinden daha fazla bilgi alındığı görülmüştür. Sonuç olarak, birleşik model kestirim doğruluğunu değerlendirmede EAA ve BS ile birlikte bilgi içeriği yaklaşımının da kullanılabileceği ve tek bir yöntem yerine birkaç yöntemin birlikte değerlendirilmesinin model hakkında daha fazla bilgi verici olacağı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** uzunlamasına veri, sağlık, birleşik model, bilgi içeriği, kestirim doğruluğu.



## ABSTRACT

**Başol Göksülük, M., Evaluating the Model Performance of Joint Modelling With Survival and Longitudinal Data Using Mutual Information, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences Doctor of Philosophy Thesis in Biostatistics, Ankara, 2021.** Joint modeling is a frequently used method in clinical studies for analyzing the longitudinal and survival data simultaneously. In this method, the joint model is fitted by considering the relationship between two processes, and it enables all the measurements repeatedly taken to contribute to the joint model. Another advantage of joint modeling is estimating the subject-specific dynamic risk predictions. The results can be interpreted by considering dynamic risk predictions of the individual characteristics of each patient rather than overall estimations. The subject-specific dynamic predictions contribute to clinical decisions (changing treatment etc.) taken by experts for patients. Hence, the risk estimations obtained from the joint model should be reliable and accurate. In the joint modeling, the accuracy of dynamic predictions is evaluated using the measures such as the area under the ROC curve (AUC) and Brier score (BS). In this study, we propose a new approach based on the weighted mutual information (WMI) for evaluating the performance of joint modeling. This approach measures the amount of information gained by the risk predictions about the true status of patients. The performance of the proposed approach is evaluated using both the real data set and the simulation study. The results obtained showed that the WMI can be used together with other approaches for evaluating the performance of joint models. According to the results of the simulation study, it was seen that the predictive performance of the joint model increased as the sample size increased; however, increasing the number of repeated measurements taken did not contribute to the joint model after some points. Furthermore, with the help of WMI, we were able to find the time point(s) in the real data set which provided information the most and found that the late time points provided much information about the predictions made at time points far from the last longitudinal measurement. In conclusion, we showed that the WMI can be used together with AUC and BS for evaluating the prediction accuracy of the joint model, and using several criteria instead of a single criterion might be much informative while evaluating the predictive of joint the model.

**Key Words:** longitudinal data, survival, joint modeling, mutual information, predictive accuracy.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK BEYANI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
TABLolar LİSTESİ	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Uzunlamasına Veri Analizi	5
2.1.1. Eksik Gözlem Mekanizması	6
2.1.2. Uzunlamasına Veriler için Analiz Yöntemleri	10
2.2. Sağkalım Analizi	14
2.2.1. Sağkalım ve Risk Fonksiyonu	15
2.2.2. Cox Orantılı Risk Modeli (Cox Proportional Hazard Model)	16
2.3. Uzunlamasına ve Sağkalım Verileri için Birleşik Model Yaklaşımı	17
2.3.1. Alt Modellerin Gösterimi	17
2.3.2. Birleşik Model Parametre Kestirim Yöntemleri	18
2.3.3. Birleşik Model İle Eksik Veri Mekanizması	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
3.1. Genişletilmiş Standart Birleşik Model	24
3.1.1. Parametreleştirme Yöntemleri	24
3.2. Kişiyi-Özgü Dinamik Kestirimler	26
3.3. Birleşik Modelin Kestirim Doğruluğu	28
3.3.1. Brier Skoru (BS)	28
3.3.2. Zamana Bağlı ROC Eğrisi Altında Kalan Alan	30
3.3.3. EPOCE (Expected Prognostic Observed Cross Entropy)	31
3.4. Birleşik Modelin Kestirim Doğruluğu İçin Yeni Bir Yaklaşım	32
3.5. Gerçek Veri Seti	37
3.6. Benzetim Çalışması	38

3.7. Destekleyici materyaller	39
<b>4. BULGULAR</b>	<b>40</b>
4.1. Gerçek Veri Seti Sonuçları	40
4.2. Benzetim Çalışması Sonuçları	53
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>64</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>65</b>
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK-1: Etik Kurul İzni</b>	
<b>EK-2: Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu</b>	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABİ</b>	Ağırlıklandırılmış bilgi içeriği
<b>AIC</b>	Akaike information criteria (Akaike Bilgi Kriteri)
<b>ALB</b>	Serum Albumin
<b>APD</b>	Ayaktan periton diyaliz
<b>BIC</b>	Bayesian information criteria (Bayes Bilgi Kriteri)
<b>BS</b>	Brier skor
<b>CVPOL</b>	Cross validated prognosis observed loss
<b>EAA</b>	Eğri altında kalan alan
<b>EM</b>	Expectation maximization (Beklenti Ençoklaması)
<b>EPOCE</b>	Expected prognostic observed cross entropy
<b>GEE</b>	Generalized estimating equation (Genelleştirilmiş tahmin denklemi)
<b>HD</b>	Hemodiyaliz
<b>HR</b>	Hazard ratio (Risk oranı)
<b>HS</b>	Hastalık sayısı
<b>IPCW</b>	Inverse probability censoring weight
<b>KDH</b>	Kalp damar hastalığı
<b>LME</b>	Linear mixed effects (Karışık etkili model)
<b>MCAR</b>	Missing completely at random (Tamamen rastgele eksik)
<b>MCMC</b>	Markov Chain Monte Carlo
<b>MAR</b>	Missing at random (Rastgele Eksik)
<b>ML</b>	Maximum likelihood (Maksimum Olabilirlik)
<b>MNAR</b>	Missing not at random (Rastgele Olmayan Eksik)
<b>PBH</b>	Polikistik böbrek hastalığı
<b>PD</b>	Periton diyaliz
<b>PH</b>	Peritonit hızı
<b>PZG</b>	Periton zarının geçirgenliği
<b>REML</b>	Restricted maximum likelihood (Kısıtlı maksimum olabilirlik)
<b>ROC</b>	Receive operating curve (Alıcı işlem karakteristikleri)
<b>SAPD</b>	Sürekli periton diyaliz
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
$\alpha$	İki süreç arasındaki ilişki katsayısı
$\beta$	Sabit etki terimi için regresyon katsayısı
$\epsilon$	Hata terimi
$\gamma$	Açıklayıcı değişken için regresyon katsayısı

$\pi$	Sağkalım olasılığı
$\psi$	Digamma fonksiyonu
$\theta$	Parametre vektörü
$\sigma$	Varyans Terimi
$\delta$	İlgilenilen olayla karşılaşma durumu

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.1. Rastgele kesim noktası karışık etkili model için örnek gösterim.	12
2.2. Rastgele kesim noktası rastgele eğim karışık etkili model için örnek gösterim.	13
2.3. Sansür durumlarının örnek gösterimi.	15
3.1. Y sayısal değişkeni ile X üç kategorili değişkenin birlikte dağılımının gösterimi.	34
3.2. Bilgi içeriği adımları için bir örnek gösterim.	35
4.1. Her bir sağkalım durumu için serum albümin düzeylerinin eğrisi - (a) Tüm Hastalar (n=417), (b) Rastgele seçilen 10 hasta.	40
4.2. Modellerin dinamik kestirim performanslarının değerlendirilmesi: (a) Zaman bağlı ROC eğrisi altında kalan alan, (b) Brier skor, (c) Ağırlıklandırılmış bilgi içeriği.	46
4.3. Test veri setindeki 42 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Sansürlü): (a) t=6, 18, 30 ve 42. ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.	49
4.4. Test veri setindeki 160 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Sansürlü): (a) t=6, 18, 30 ve 36. ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.	50
4.5. Test veri setindeki 245 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Ölen): (a) t=24, 36, 48 ve 60. ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.	51
4.6. Test veri setindeki 355 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Ölen): (a) t=6, 18, 30 ve 42. ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.	52
4.7. Belirli zaman noktaları için tekrarlı ölçümlerden elde edilen bilgi düzeylerinin bilgi içeriği yaklaşımıyla değerlendirilmesi (Y-ekseni değerleri aynı ölçekte gösterilmiştir).	54
4.8. Belirli zaman noktaları için tekrarlı ölçümlerden elde edilen bilgi düzeylerinin bilgi içeriği yaklaşımıyla değerlendirilmesi (Y-ekseni değerleri serbest bırakılmıştır).	55
4.9. Doğru ve yanlış modellerin ayırım performansları (EAA) arasındaki farkların dinamik kestirimleri - $\Delta EAA = \mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2$ . Pozitif değerler doğru modelin daha iyi performans gösterdiği noktalar.	56
4.10. Doğru ve yanlış modellerin Brier skorları arasındaki farkların dinamik kestirimleri - $\Delta BS = \mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2$ . Negatif değerler doğru modelin daha iyi performans gösterdiği noktalar.	57

- 4.11.** Doğru ve yanlış modellerin ağırlıklandırılmış bilgi içerikleri arasındaki farkların dinamik kestirimleri –  $\Delta AB\hat{I} = \mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2$ . Pozitif değerler doğru modelin daha fazla bilgi sağladığını gösterir.

**TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Tekrarlı alınan ölçümlerde veri yapıları - (a) Dengeli veri yapısı, (b) Dengesiz veri yapısı	6
<b>2.2.</b> Dengesiz veriler için uzun format veri giriş örneği	6
<b>4.1.</b> Çalışmadaki kişilerin demografik ve klinik özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri	41
<b>4.2.</b> Test seti için seçilen dört kişinin özellikleri.	42
<b>4.3.</b> Birleşik model sonuçları – Gerçek veri seti	44
<b>4.4.</b> Çalışmanın başından 60. aya kadar ölçümlerin alındığı altı aylık zamanlarda kişilerin dağılımı	45



## 1. GİRİŞ

Sağkalım analizi, belirli bir izlem süreci içerisinde ilgilenilen bir olayla (ölüm, nöks vb.) karşılaşana kadar geçen zamanın analiz edildiği istatistiksel yöntemler bütünüdür (1). İlgilenilen olayın gerçekleşmeden erken bir dönemde saptanabilmesi için izlem süreci içerisinde alınan tekrarlı ölçümlerle hastalığın gelişimi (gerileme, ilerleme vb.) izlenmektedir. Bu ölçümler sıklıkla, ucuz, invaziv olmayan ve hastaların düzenli izlenmesi için tekrarlı olarak alınabilen biyolojik belirteç ölçümleridir (2). Hastalardan tekrarlı olarak alınan bu ölçüm verileri, uzunlamasına (longitudinal) veri olarak adlandırılmaktadır (3). Tsiatis ve ark. (4), AIDS hastaları ile yaptığı klinik bir çalışmada, AIDS hastalarını ortalama 120 – 127 gün takip etmiş ve hastaların bu aralıktaki sağkalım durumunu (sağ/ölü) incelemiştir. Ayrıca, sağkalım durumu ile ilişkili olduğu düşünülen ve bağışıklık durumunu ölçmede kullanılan CD4 değerleri tedavi öncesinde bir defa ve tedavi sırasında yaklaşık dört haftada bir tekrarlı olarak ölçmüştür. Pauler ve Finkelstein (2), PSA değeri ile prostat kanserinin yinelenme (nöks etme) süresini erken dönemde kestirmeyi amaçladığı çalışmasında, hastalardan ortalama 5 (en az 3 yıl – en çok 11 yıl) yıllık takip süresi boyunca düzensiz aralıklarla ortalama 10.8 ayda (en az 3.5 gün – en çok 4.7 yıl) bir PSA ölçümlerini almıştır. Sağkalım analizinde, ilgilenilen olayın ortaya çıkma riski üzerinde etkili olabileceği düşünülen açıklayıcı değişkenlerin belirlenmesinde Cox orantılı risk (Cox proportional hazard) regresyon modelinden sıklıkla yararlanılmaktadır (5). Ancak, bu model, açıklayıcı değişkenlerin tek zaman noktasındaki ölçüm değerini dikkate almaktadır. Bu ölçüm, çalışmanın amacına uygun olarak çalışmanın başında, sonunda ya da herhangi bir zaman noktasında alınan bir ölçüm olabilir. Bu durum, izlem süresi içerisinde hastalardan tekrarlı olarak alınan ölçümlerden sadece bir tanesinin kullanılması nedeniyle diğer zaman noktalarındaki bilgilerin ihmal edilmesine yol açar (6). Bu nedenle, tekrarlı olarak alınan ölçümlerin sağkalım süreleri üzerindeki etkilerinin uygun istatistiksel yöntemlerle incelenmesi gerekmektedir.

Uzunlamasına veri ile sağkalım verisi arasındaki ilişkiyi dikkate alan ilk çalışma Cox (7) tarafından önerilen zamana bağlı Cox orantılı risk modelidir. Bu modelde, tekrarlı ölçümler ortak değişken olarak sağkalım modeline alındığı için hatasız ölçüldüğü varsayılır. Ancak, tekrarlı ölçümlerin hatasız ölçüldüğü varsayımı gerçekçi bir yaklaşım değildir ve sonuçların yanlış olmasına neden olur. Bu sorun ile başa çıkabilmek için Schluchter (8), birleşik model (joint model) yaklaşımını önermiştir. Bu yaklaşım, iki aşamalıdır. İlk aşamada, karışık etkili model ile uzunlamasına süreç kestirilirken, ikinci aşamada ise ilk aşamada elde edilen kestirim değerleri sağkalım modeline açıklayıcı değişken olarak alınarak

modelleme yapılır. Bu yöntemde, iki aşamada da parametrelerin kestirimi en çok olabilirlik (8) ya da Bayes (4) yaklaşımı ile elde edilmektedir. Faucett ve Thomas (9), Schluchter (8)'in yönteminde iki alt modelin parametrelerinin ayrı ayrı kestirilmesinin yanlılığa sebep olacağını, bu nedenle parametre kestirimlerinin birlikte yapılması gerektiğini belirtmiştir. Bu yöntem, günümüzde kullanılan birleşik modelin mantığıdır. Birleşik parametre kestirimi için Bayes yaklaşımı (9) ya da beklenti ençoklaması (expectation maximization-EM) algoritmasının kullanıldığı birleşik en çok olabilirlik yöntemi (10) geliştirilmiştir.

Klinik çalışmalarda son zamanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanan birleşik model, uzunlamasına veriler ile sağkalm verilerinin birlikte modellenmesini sağlar (11). Diğer bir deyişle, birleşik model sayesinde tekrarlı olarak alınan ölçümlerin tümü sağkalm modeline dahil edilir ve tek bir zaman noktasının modele alınmasından kaynaklanan bilgi eksikliği giderilmiş olur. Birleşik model ile ilgili birçok derleme çalışması yapılmış, bu yöntemlerin avantajları ve dezavantajları detaylı bir şekilde incelenmiştir (12–23). Birleşik modelin birçok avantajı olması, bu modele olan ilgiyi de giderek artırmaktadır (24). Birincisi, uzunlamasına veriden elde edilen bilgilerin sağkalm modelinde kullanılması sayesinde birleşik modelden elde edilen sonuçlar, sadece Cox model kullanıldığında elde edilen sonuçlardan daha güçlüdür ve daha az gözleme gereksinim duyar (24). İkincisi, ilk aşamada tekrarlı ölçümleri etkileyen değişkenlerin etkisi de dikkate alınabildiği için özellikle tedavi etkisinin incelendiği klinik çalışmalarda, tedavi etkisi hem sağkalm hem de tekrarlı ölçümler üzerinde incelenebilmekte ve tedavi etkisine yönelik daha az yanlı parametre kestirimleri elde edilmektedir (24). Üçüncüsü, birleşik model, hem uzunlamasına hem de sağkalm sürecinden gelen eksik gözlem sorunu (randevuya gelmeme, sansür durumu vb.) ile eksik gözlem süreci için geliştirilen farklı yaklaşımları (seçim modeli, paylaşılan parametrik modeller, desen karışımı vb.) kullanarak baş edebilmektedir (11). Son olarak, birleşik model kullanılarak kişiselleştirilmiş dinamik risk kestirimleri elde edilebilmektedir (25–27). Dinamik kestirimler, hastaların takip sürecince yeni ölçüm bilgisi geldikçe güncellenen veriden elde edilen kestirim değerleridir.

Son yıllarda, kişiselleştirilmiş tıp ve risk kestirimleri klinik bilimlerde, özellikle kronik hastalıkların takibi ve tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kişiselleştirilmiş tıp, kısaca tıbbi tedavinin her hastanın kişisel ve hastalık özelliklerine göre uyarlanmasıdır (28). Birleşik model, kişiye özgü sonuçlar ile kişiye özgü tedavilerin yapılabilmesine ve sonuçların kişiselleştirilmesine olanak tanır. Ayrıca, bu model sayesinde izlem süresi içerisinde hastadan yeni ölçümler alındıkça kestirim değerleri de güncellenebilmektedir (29). Birleşik model ile sadece izlem süreci

içerisindeki zaman noktaları için değil gelecek bir zaman noktası için de sağkalım olasılıkları kestirilmektedir (29). Böylece, çalışma sonuna kadar yaşadığı bilinen bir kişinin çalışma bittikten sonraki bir zaman noktası için sağkalım olasılığının kestirilmesi, hastalığın seyri konusunda fikir sahibi olunmasını ve hastanın tedavisi ile ilgili önceden kararlar alınmasını sağlar (29).

İzlem süreci içerisinde hastalardan tekrarlı olarak alınacak olan ölçümlerin sayısı ve ardışık iki ölçüm arasındaki süre çoğunlukla uzman hekimlerin değerlendirmelerine veya tedavide uygulanan prosedürlere bağlı olarak belirlenmektedir. Bu ölçümlerin hastalarda invaziv yöntemler ile alınması ve ölçümlerin gereğinden fazla alınması hasta sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, ölçümlerin sayısı maliyetleri de önemli ölçüde artırabilmektedir. Birleşik model yaklaşımında, dinamik olarak elde edilen kestirimler ve kişiye özgü oluşturulan modeller sayesinde kişilerden alınacak ölçümlerin sayısı ve iki ölçüm arasındaki süre belirlenebilir (30). Bu sayede, hem hastalara yapılan girişimlerin sayısı azaltılarak hastaların zarar görmeleri önlenir hem de daha az ve en uygun sayıda alınan ölçümler sayesinde maliyetler en aza indirgenebilmektedir.

Farklı zaman noktaları için kestirilen sağkalım olasılıkları, hastalığın durumu hakkında bilgi vermektedir. Bu bilgiler yardımıyla hastanın yeni bir tedaviye olan gereksinimi ve/veya mevcut tedavinin olumlu sonuçlanıp sonuçlanmayacağı gibi konularda kararlar alınabilmektedir. Modelden kestirilen değerler ile bir kişinin hastalık süreci ile ilgili kararlar alınabilmesi için kestirilen sağkalım olasılıklarının güvenilir sonuçlar vermesi gerekmektedir. Bu amaçla, modelin kestirim performansı değerlendirilir. İstatistiksel modellemelerde, uygun modelin seçiminde Akaike bilgi kriteri (Akaike information criteria-AIC) ve Bayesci bilgi kriteri (Bayesian information criteria-BIC) gibi bilgi kriterlerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Ancak, bu kriterler modelin izlem süresi içerisindeki genel performansını incelemektedir (11). Birleşik modellerin performansları sıklıkla dinamik kestirimler üzerinden değerlendirilmekte, modelin genel performansına ek olarak izlem süresinde birçok farklı zaman noktası için model performansları incelenebilmektedir. Birleşik modelde kestirim performansını değerlendirmede iki ölçü üzerinde durulmaktadır (11). Bu ölçüler, kalibrasyon (calibration) ve ayırım (discriminant) ölçüleridir. Kalibrasyon, gözlenen sağkalım olasılıkları ile modelden kestirilen sağkalım olasılıkları arasındaki farkı dikkate alarak, modelin kestirim performansını değerlendirir. Ayırım ise, birleşik modelin belirli bir izlem süreci içerisinde ilgilenilen olay ile karşılaşan ve karşılaşmayan kişileri ayırt etme performansını ölçmektedir. Birleşik modelde dinamik kestirimlerin doğruluğunu değerlendirmede ayırım ve kalibrasyon ölçülerine dayalı olarak üç yöntem önerilmiştir.

Bu yöntemler: (i) zamana-bağlı ROC eğrisi altında kalan alan (27), (ii) Brier skor (31) ve (iii) EPOCE (Expected Prognostic Observed Cross Entropy) (32) yöntemleridir. Bu yöntemlerin temel amacı model seçimi ve model performans değerlendirmesi sürecinde araştırmacıya yol gösterici bilgiler sunmaktır. Ayrıca, aynı model üzerinde yapılan değerlendirmeler ile yöntemlerin model seçiminde benzerlik ve farklılık gösterdiği noktalar incelenebilmektedir.

Bu tez kapsamında yukarıda değinilen ölçülere ek olarak bilgi içeriğine dayalı yeni bir kriterin model performansı değerlendirmede kullanılabileceği düşünceyi üzerinde durulmaktadır. Bu tezin iki ana amacı vardır:

1. Birleşik model performansını değerlendirmede bilgi içeriğine dayalı yeni bir kriter geliştirmek ve mevcut yöntemler ile birlikte değerlendirerek önerilen yöntemler ile sonuçlarını karşılaştırmak,
2. İzlem süreci içerisinde hangi zaman noktasında modelden en fazla bilginin elde edildiğini belirlemek ve bu sayede, izlem süresince alınması gereken en az tekrar sayısı ya da süresini çalışmanın amacına uygun olarak belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Birleşik model, iki alt modelden oluşmaktadır: (i) uzunlamasına model ve (ii) sağkalım modeli. Bu modeller alt başlık 2.1 ve 2.2’de ayrı ayrı incelenecek, alt başlık 2.3’de ise modellerin birleşik model yardımıyla birlikte nasıl modellendiği ve birleşik parametre kestirim yöntemleri üzerinde durulacaktır.

### 2.1. Uzunlamasına Veri Analizi

Sağlık alanında kronik hastalık gibi uzun süreli devam eden hastalıklarda hastalar sürekli olarak izlenmekte ve hastalık seyrini incelemek amacı ile tekrarlı olarak ölçümleri alınmaktadır. Hastalardan alınan bu tekrarlı ölçüm verilerine *uzunlamasına (longitudinal) veri* denilmektedir (3). Aynı kişiden tekrarlı olarak alınan ölçüm değerleri arasında bir ilişki yapısının olması beklenir. Bu nedenle uzunlamasına verileri modelleme aşamasında bu ilişki yapısını dikkate alan istatistiksel yöntemler tercih edilmektedir (33). Bu yöntemler, tekrarlı ölçümler arasındaki ilişkinin yapısına, uzunlamasına verinin dengeli (balanced) ve kişilerden alınan tekrarlı ölçüm zaman noktalarının düzenli/düzensiz (regular/irregular time points) olup olmamasına göre farklı sonuçlar vermektedir (33). Dengeli veri yapıları hastalardan aynı zaman noktalarında aynı sayıda tekrarlı ölçümlerin alındığı uzunlamasına veri yapılarıdır. Ancak, hastalardan aynı zaman noktalarında ve aynı sayıda ölçüm almak her zaman olası değildir. Hastaların randevularını düzenli olarak takip etmemesi, şehir dışına çıktığı için gelememesi gibi nedenlerden dolayı kişilerin ölçüm zamanlarında ve sayılarında farklılık görülebilir. Bu durum, uzunlamasına veride eksik gözlemlerin ortaya çıkmasına ve verinin dengesiz olmasına yol açar (33). Uzunlamasına veri yapısı, uygun istatistiksel yöntemin belirlenmesinde önemli bir etkidir. Dengeli ve dengesiz uzunlamasına veri yapıları için örnek gösterimler Tablo 2.1’de verilmiştir. Burada seçilen zaman noktaları düzenli veya düzensiz yapıda olabilir. Bu gösterimde, tekrarlı ölçümlerin kişilerden eşit aralıklarla ve aynı zaman noktalarında alındığı varsayılmıştır.

Tablo 2.1a’da verilen dengeli veri yapısının modellenmesinde tekrarlı ölçümlerde ANOVA/MANOVA gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak, bu yöntemlerin tekrarlı ölçümlerde eksik gözlemlerin yer aldığı dengesiz veri setlerinin analizinde kullanılması önerilmemektedir (33). Bu sorunla başa çıkabilmek için uzunlamasına veri analizinde eksik gözlem varlığını dikkate alan yöntemler geliştirilmiştir. Dengeli ve dengesiz verilerin giriş şekli eksik gözlemlerin miktarına ve/veya kullanılacak olan yazılımın veri giriş kriterlerine bağlı olarak geniş ya da uzun formatta olabilmektedir. Dengeli veri yapısında sıklıkla Tablo 2.1a’da gösterildiği

**Tablo 2.1.** Tekrarlı alınan ölçümlerin dengeli ve dengesiz veri yapısı – (a) Dengeli veri yapısı, (b) Dengesiz veri yapısı

(a)					(b)				
Kişi No	Zaman Noktası				Kişi No	Zaman Noktası			
	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$		$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
1	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_{13}$	$X_{14}$	1	$X_{11}$	$X_{12}$		
2	$X_{21}$	$X_{22}$	$X_{23}$	$X_{24}$	2			$X_{23}$	$X_{24}$
3	$X_{31}$	$X_{32}$	$X_{33}$	$X_{34}$	3	$X_{31}$			$X_{34}$
4	$X_{41}$	$X_{42}$	$X_{43}$	$X_{44}$	4		$X_{42}$	$X_{43}$	$X_{44}$

gibi her bir tekrar ölçümü sütunlara girilerek veri girişinde geniş format tercih edilir. Dengesiz veri yapısında ise (Tablo 2.1b) sıklıkla tekrarlı ölçümler alt alta girilerek Tablo 2.2’de gösterilen uzun veri yapısı tercih edilir.

**Tablo 2.2.** Dengesiz veriler için uzun format veri giriş örneği

Kişi No	Zaman	Ölçüm Değeri
1	$T_1$	$X_{11}$
1	$T_2$	$X_{11}$
2	$T_3$	$X_{23}$
2	$T_4$	$X_{24}$
3	$T_1$	$X_{31}$
3	$T_4$	$X_{34}$
4	$T_2$	$X_{42}$
4	$T_3$	$X_{43}$
4	$T_4$	$X_{44}$

Eksik gözlem varlığını dikkate alan yöntemlerin performansı, eksik verinin ortaya çıkış şekillerine göre (tamamen rastgele, rastgele, rastgele olmayan eksik veri yapıları gibi) değişiklik gösterir. Bu nedenle, uygun analiz yöntemini seçerken eksik gözlemin yapısına dikkate etmek gerekmektedir (3).

### 2.1.1. Eksik Gözlem Mekanizması

Eksik gözlemler iki çeşittir: (i) monoton ve (ii) monoton olmayan (11). Monoton eksik gözlem, bir hastanın çalışma sonlanmadan önce çalışmadan ayrılması ve bir daha kişiden ölçüm alınmamasıdır. Yıpranma (attrition), bırakma/ayrılma (drop-out, lost to follow-up) ya da çalışmaya sonradan dahil olma (late entry) durumlarında ortaya çıkan eksik gözlemler monoton eksik gözlem yapısına örnek verilebilir. Monoton olmayan eksik gözlem ise aralıklı (intermittent) yapıda or-

taya çıkmaktadır. Bir kişinin çalışma başında ölçümlerinin alınması sonrasında farklı nedenlerden dolayı çalışmaya ara vermesi ve belirli bir süre sonra çalışmaya geri dönmesi sonucunda ortaya çıkan eksik gözlem yapısı monoton olmayan eksik gözlem yapısına örnek olarak verilebilir (11). Eksik gözlem yapısı eşitlik 2.1. ile gösterilmektedir. Burada,  $i$  indisi kişiyi,  $j$  indisi her bir kişiden alınan tekrarı göstermektedir.

$$r_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{veri gözlendi ise} \\ 0, & \text{veri gözlenmedi ise} \end{cases} \quad (2.1.)$$

Eksik gözlem yapısı, rastgele değişkenin gözlenen ve gözlenmeyen değerlerinin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkış şekillerine göre üçe ayrılır: (i) tamamen rastgele, (ii) rastgele ve (iii) rastgele olmayan eksik veri yapısı.

### **Tamamen Rastgele Eksik Veri (Missing Completely at Random - MCAR)**

Tamamen rastgele eksik veri yapısı, yanıt değişkenindeki hem gözlenen hem de eksik olan gözlemlerden tamamen bağımsız olarak ortaya çıkan yapıdır (11). Bir evrenden rastgele çekilen bir örnekleme, bu örnekleme girmeyen bütün gözlemler ilgili evren için tamamen rastgele eksik veridir (34). MCAR için bir başka örnek Amsterdam'da yapılan yaşlanma çalışmasıdır. Bu gözlemsel uzunlamasına veri çalışmasında, yaşlı kişilerin büyük bir kohortu depresyon varlığı açısından incelenmiştir. Çalışmada, depresyonda olmayan kişilerin sayısı depresyonda olan kişilere göre daha fazla olduğundan, takip edebilmek adına depresyonda olmayan kişilerden rastgele bir örneklem seçilmiştir. Seçilmeyen kişiler, çalışma için tamamen rastgele eksik veridir (35). Sonuç olarak, bu eksik veri yapısı, sıklıkla çalışma tasarımından dolayı ortaya çıkar. MCAR'ın teorik gösterimi eşitlik 2.2.'de verilmiştir.

$$p(r_i | y_i^o, y_i^m; \theta_r) = p(r_i; \theta_r) \quad (2.2.)$$

Burada,  $y_i^o$  ve  $y_i^m$  sırasıyla gözlenen (observed) ve gözlenmeyen (missing) verileri ve  $\theta_r$  parametre vektörünü göstermektedir. Denklemden de görüleceği gibi eksik gözlem yapısı, bilinmeyen parametre vektörünün bir fonksiyonu olarak yanıt değişkeninin gözlenen ve eksik olan değerlerinden bağımsızdır.

### Rastgele Eksik Veri (Missing at Random - MAR)

Verideki eksik gözlemler, yanıt değişkenindeki gözlenen değerlere bağlı ancak eksik olan gözlemlere bağlı değildir. MAR için örnek, depresyon durumunun incelendiği bir çalışmada, Hamilton depresyon skorları 15'in altında olan hastaların çalışmadan çıkarılması verilebilir (3). Ayrıca, Bölüm 2.2'de bahsedilecek olan sağkalım analizindeki sansür durumu da MAR mekanizması için bir örnektir (34). Sonuç olarak, bu eksik gözlem yapısı, araştırmacının kontrolü altındadır ve eşitlik 2.3.'te gösterildiği gibi yanıt değişkeninin sadece gözlenen değerlerinin ve parametre vektörünün bir fonksiyonudur.

$$p(r_i | y_i^o, y_i^m; \theta_r) = p(r_i | y_i^o; \theta_r) \quad (2.3.)$$

### Rastgele Olmayan Eksik Gözlem (Missing not at Random – MNAR)

Verideki eksik gözlemler, yanıt değişkenindeki hem gözlenen hem de eksik olan gözlemlere bağlıdır. Bu yapıdaki eksik gözlemleri ihmal etmek, çalışmanın yanlı olmasına ya da yanlış sonuçların elde edilmesine neden olacağından bu yapı ihmal edilemeyen eksik gözlem olarak da adlandırılabilir (33). MNAR için bir örnek sigara bırakma çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda yanıt değişkeni, kişilerin belirli bir zaman diliminde sigara içip içmediğidir. Genellikle sigara içenlerin çalışmaya katılma isteğinin daha az olması, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla eksik veri gözlenmesine neden olmaktadır. Diğer bir örnek ise, izlem süresince takip edilen bir hastanın ilgilenilen olayla karşılaşması sonucu tekrarlı ölçümlerinin alınmaması ve sürecin devamında eksik gözlem oluşmasıdır. Burada, eksik gözlem ( $r_i$ ) ile gözlemlenmeyen ( $y_i^m$ ) değerler arasında yüksek düzeyde bir ilişki görülmektedir (35).

Uzunlamasına veri çalışmalarında, eksik veri yapısını dikkate alan farklı istatistiksel yöntemler önerilmiştir (3). Bu yöntemlerden en sık kullanılanları, genelleştirilmiş kestirim denklemlerine dayalı marjinal model (generalized estimating equation- GEE) ve doğrusal karışık etkili (linear mixed effect model-LME) modeldir (Bölüm 2.1.2'de anlatılacaktır). Yapılan benzetim çalışmalarında, eksik veri yapısı tamamen rastgele eksik yapındaysa GEE veya LME yöntemlerinin iyi sonuç verdiği (örn. model uyumunun yüksek, parametre kestirimlerinin standart hatalarının düşük olduğu) görülmüştür (35). Eksik veri yapısı rastgele eksik yapısında ise, GEE yönteminin iyi performans göstermediği, LME modelinin ise ortalama ve varyans-kovaryans matrislerini doğru modellendiği sürece geçerli istatistiksel çıkarımlar elde ettiği belirtilmiştir (35). Veride rastgele olmayan eksik



veri yapısı olduğunda ise GEE ve LME modelleri yanlış sonuçlar vermektedir (35). Bu nedenle, uzunlamasına veride ihmal edilemeyen eksik veri olduğu durumda, gözlenen ve eksik verilerin ortak dağılımına dayanan istatistiksel yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.

### **Rastgele Olmayan Eksik Gözlem (MNAR) Model Aileleri**

Rastgele olmayan eksik veri yapısında kullanılacak üç ana model ailesi önerilmiştir (35). Bu modeller; seçim modelleri (selection models), desen karışımı modelleri (pattern mixture models) ve paylaşılan parametre modelleridir (shared parameter models).

#### **Seçim modelleri (Selection Models)**

Bu modelin adı, her bir kişinin çalışmaya devam etmesi ya da çalışmadan çıkması ile ilgili yaptığı seçimlerden gelmektedir. Seçim modelleri iki aşamadan oluşur (35). İlk aşama, çalışmadan ayrılmadan önce kişiden elde edilen ölçümler kullanılarak bir kişinin çalışmadan çıkarılıp çıkarılmayacağını kestiren bir kestirim modeli geliştirmektir. Bu model ile kişilerin çalışmadan çıkma olasılıkları veya eğilim skorları (propensity score) elde edilir. İkinci aşamada ise, ilk aşamada elde edilen skor değerleri çalışmayı bırakmanın etkisini düzeltmek için ortak değişken olarak uzunlamasına veri modeline eklenir. Seçim modelinin gösterimi eşitlik 2.4. ile verilmiştir.

$$p(y_i^o, y_i^m, r_i; \theta_r) = p(y_i^o, y_i^m; \theta_r) p(r_i | y_i^o, y_i^m; \theta_r) \quad (2.4.)$$

Denklemin sağ tarafındaki  $p(y_i^o, y_i^m; \theta_r)$  ifadesi marjinal dağılımı,  $p(r_i | y_i^o, y_i^m; \theta_r)$  ifadesi ise uzunlamasına veri sonuçlarına koşullu olarak eksik gözlem mekanizmasının dağılımıdır. Seçim modeli, elde edilen sonuçlar eksik verinin dağılım varsayımına bağlı olduğu için sıklıkla eleştirilen bir modeldir (35).

#### **Desen karışımı modelleri (Pattern Mixture Models)**

Bu modellerde, ilk olarak kişiler eksik veri desenlerine göre gruplara ayrılır (35). Kukla (dummy) değişken kullanılarak bu desenler için bir grup değişkeni oluşturulur. Bu grup değişkeni, uzunlamasına modele ana etki ya da etkileşim terimi olarak alınır. Böylece, eksik veri deseninin ilgilenilen sonuçlar üzerindeki etkisi incelenebilir. Desen karışım modellerinin gösterimi eşitlik 2.5.'de verilmiştir.

$$p(y_i^o, y_i^m, r_i; \theta_r) = p(y_i^o, y_i^m | r_i; \theta_r) p(r_i; \theta_r) \quad (2.5.)$$

Burada,  $p(y_i^o, y_i^m | r_i; \theta_r)$ , eksik gözlem sürecine koşullu olan ölçüm sürecini,  $p(r_i; \theta_r)$  ise eksik gözlem mekanizmasının marjinal dağılımını gösterir.

### Paylaşılan parametre modelleri (Shared Parameter Models)

Paylaşılan parametre modelleri, seçim modelinin bir alt modelidir ve bu modelde rastgele etkiler dikkate alındığından karışık etkili seçim modelleri olarak da adlandırılır (35). Bu modele göre çalışmadan ayrılma durumu, uzunlamasına karışık etkili modelde yer alan rastgele etkilere bağlıdır. Seçim modellerinde olduğu gibi, hem kişinin bırakma durumu hem de uzunlamasına sonuçlar için ayrı modeller elde edilir. Ancak, seçim modellerinden farklı olarak elde edilen eğilim skorları uzunlamasına veri modeline bir değişken olarak eklenmez. İki model de paylaşılan rastgele kişi etkilerine bağlıdır. Bu nedenle bu yöntem "paylaşılan parametre" olarak ifade edilmektedir (35). Paylaşılan parametre modelleri eşitlik 2.6. ile gösterilmiştir. Eşitlikte verilen  $b_i$  terimi rastgele etki terimidir.

$$p(y_i^o, y_i^m, r_i; \theta_r) = \int p(y_i^o, y_i^m | b_i; \theta_r) p(r_i | b_i; \theta_r) p(b_i; \theta_r) \quad (2.6.)$$

Birleşik model çalışmasında, bir kişinin ilgilenilen olay ile karşılaşması durumunda bu kişiden veri toplama süreci sonlandırılmaktadır. Bu durumda, olayla karşılaşan kişilerde olay anından sonraki zaman noktalarında ölçümlerin alınması olası olmadığından uzunlamasına veri yapısında eksik gözlemler ya da dengesiz yapılar ortaya çıkmaktadır (11). Tekrarlı olarak elde edilen ölçümlerin eksik ya da dengesiz olmasının bir diğer nedeni de kişinin sansür nedeniyle çalışmadan ayrılmasıdır. Kişilerin çalışmadan ayrılma zamanlarının (time-to-dropout), uzunlamasına ölçümlerin gözlenemeyen değerlerine bağlı olması nedeniyle birleşik model, rastgele olmayan eksik gözlem (MNAR) yapısındadır (11). Bu çalışmada MNAR yapısı için geliştirilen modellerden paylaşılan parametre modelleri kullanılacaktır. Eksik gözlem mekanizması ile birleşik model arasındaki ilişki alt başlık 2.3.3'de anlatılacaktır.

#### 2.1.2. Uzunlamasına Veriler için Analiz Yöntemleri

Uzunlamasına veri analizinde iki farklı model kullanılabilir: (i) marjinal modeller ve (ii) karışık etkili modeller. Bu modeller, benzer amaçlar için kullanılmasına karşın bazı temel özelliklere göre farklılık göstermektedir (33). Yanıt değişkeninin zamana bağlı değişimi, marjinal modelde kişilerin ortalama etkisinin, karışık etkili modelde ise her bir kişinin kendine özgü yanıt eğrilerinin bir fonksiyonudur. Bu durum, marjinal modellerde değişkenlerin modele yalnızca sa-

bit etkili olarak, karışık etkili modellerde ise hem sabit hem de rastgele etkili olarak eklenmesinin bir sonucudur. Bir açıklayıcı değişkenin sabit etkili olması, bu değişkeninin yanıt değişkenine olan katkısının tüm gözlemler üzerinden ortalama bir değer olarak ölçüldüğünü, rastgele etkili olması ise bu katkının her bir kişinin kendine özgü özellikleri üzerinden ölçüldüğünü göstermektedir (33).

Uzunlamasına veri analizinde, çalışma evrenindeki her bireyin zaman içerisindeki yanıt profilinin benzer olduğu varsayımı uygulamada geçerli olmayabilir. Kişiyeye özgü yanıt profillerinin değişkenlik gösterebileceği varsayımıyla, uzunlamasına verilerin analizinde sıklıkla karışık etkili modeller tercih edilmektedir (33). Bu çalışmada da uzunlamasına veri analizi için karışık etkili model kullanılmıştır. Karışık etkili modeller; (i) kişiler arası ve kişi içi varyasyon kaynaklarını ölçebilir ve böylece yanıt değişkeninin kişisel düzeyde tahmin edilmesini sağlar, (ii) tekrarlı ölçümler arasındaki ilişki yapısının tamamını ya da bir kısmını rasgele etkiler sayesinde dikkate alır ve (iii) dengesiz uzunlamasına verileri modelleme konusunda oldukça esneklerdir.

### Doğrusal Karışık Etkili Modeller

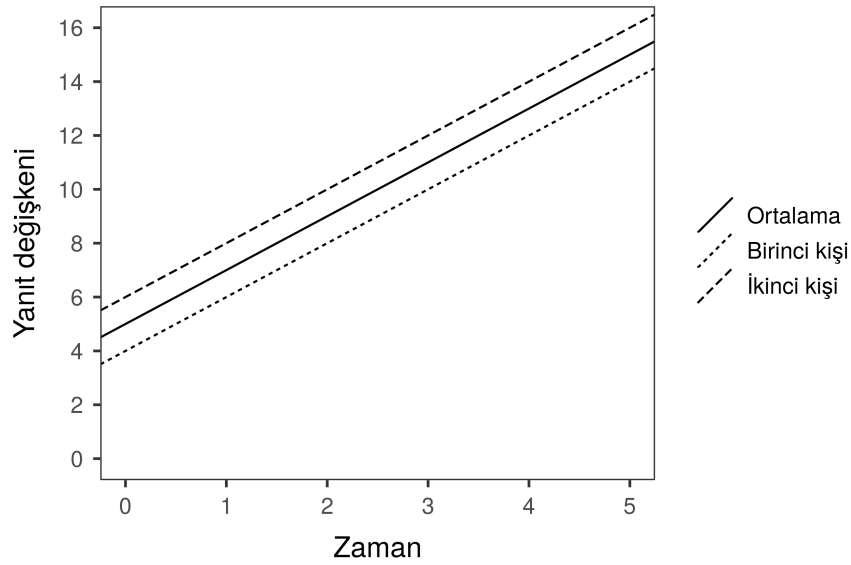
Ölçüm değerlerinin yanıt değişkeni ve bu ölçüm değerlerinin alındığı zaman noktalarının açıklayıcı değişken olarak ele alındığı basit doğrusal regresyon modeli eşitlik 2.7. ile verilmiştir.

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (2.7.)$$

Burada,  $y_{ij}$ ,  $i$ . kişinin  $j$ . tekrarındaki ölçümü,  $t_{ij}$  ise  $i$ . kişinin  $j$ . tekrarının alındığı zaman noktasıdır.  $\beta_0$  genel kesim noktasını ve  $\beta_1$  genel eğimi göstermektedir. Hata teriminin,  $\epsilon_{ij}$ , sıfır ortalama ve  $\sigma_\epsilon^2$  varyans ile normal dağıldığı ve hata terimlerinin birbirinden bağımsız olduğu varsayılır. Ancak, tekrarlı ölçümler arasındaki ilişki yapısından dolayı hata terimleri arasındaki bağımsızlık varsayımı bozulmaktadır. Ayrıca, eşitlik 2.7.'de verilen basit regresyon modelindeki regresyon katsayıları kişiyeye özgü değişimi değil, ortalama değişimi göstermektedir. Hem hatalar arasındaki bağımlılık yapısını hem de kişiyeye özgü yanıt profillerini dikkate alan karışık etkili doğrusal modeli (linear mixed effect models – LME), normal dağılıma sahip sürekli sayısal yanıt değişkeni için sıklıkla kullanılan bir modelleme yöntemidir (33). Kişiyeye özgü rastgele kesim noktasının ele alındığı *rastgele kesim noktası karışık etkili model* (random intercept LME) denklemi eşitlik 2.8.'de verilmiştir.

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + b_{0i} + \epsilon_{ij} \quad (2.8.)$$

Burada  $b_{0i}$  terimi  $i$ . kişinin genel kesim noktasından ( $\beta_0$ ) sapma değerini göstermektedir. Kişiler evrenden rastgele seçildiği için kişiye özgü kesim noktasının da ( $b_{0i}$ ) regresyon katsayı evreninden çekildiği varsayıldığından bir rastgele etkidir ve sıfır ortalama ve  $\sigma_{b_0}^2$  varyans ile normal dağıldığı varsayılır (30). Rastgele kesim noktası karışık etkili model için bir örnek Şekil 2.1 ile verilmiştir. Şekilde düz çizgi genel ortalama eğrisini, kesikli çizgiler ise çalışmadaki iki farklı kişinin eğrisini göstermektedir. Bu kişiler, paralel olarak genel ortalama eğrisinden  $\sigma_{b_0}^2$  kadar sapma göstermektedir (33).



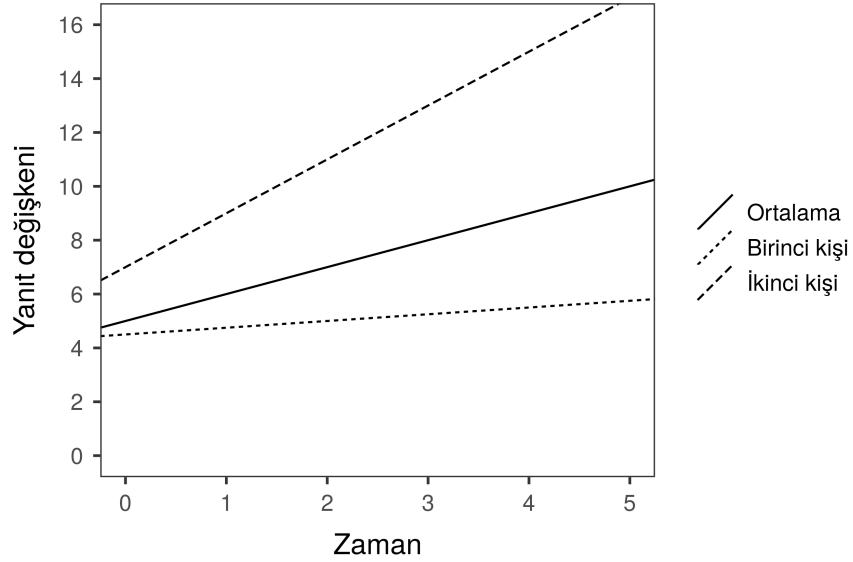
**Şekil 2.1.** Rastgele kesim noktası karışık etkili model için örnek gösterim.

Rastgele kesim noktası karışık etkili model, Şekil 2.1'de de görüldüğü gibi çalışmadaki tüm kişilerin zaman içerisindeki değişiminin benzer eğime sahip olduğunu varsayar. Ancak, kişilerin zaman içerisinde aynı yapıda değişim göstermesi her zaman olası bir durum değildir ve zaman içerisindeki değişimlerin kişiden kişiye farklılık göstermesi beklenir (33). Bu nedenle, oluşturulacak olan modelin hem rastgele kesim noktalarını hem de kişiye özgü eğim katsayılarını dikkate alması istenir. Bu model *rastgele kesim noktası-rastgele eğim doğrusal karışık etkili model* (random intercept random slope LME) olarak adlandırılmaktadır ve denklemleri eşitlik 2.9.'da gösterilmiştir.

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (2.9.)$$

Burada  $b_{1i}$  terimi  $i$ . kişinin eğiminin genelden sapmasını göstermektedir. Kişiler evrenden rastgele seçildiği için kişiye özgü olan  $b_{0i}$  ve  $b_{1i}$  terimlerinin de regresyon katsayı evreninden çekildiği varsayılır ve bu nedenle rastgele etkiler olarak

modele dahil edilir (30). Kişiyeye özgü rastgele etkiler, sıfır ortalama ve  $D$  varyans-kovaryans matrisi ile ikili normal dağılmaktadır. Hata teriminin normal dağıldığı ve rastgele etki terimleri bilindiği durumda birbirinden bağımsız olduğu varsayılır. Rastgele kesim noktası-rastgele eğim modeli için bir örnek Şekil 2.2 ile gösterilmiştir. Şekilde düz çizgi genel ortalama eğrisini, kesikli çizgiler ise iki farklı kişinin hem kesim noktasını hem de eğimini göstermektedir. Bu kişiler, genel ortalama eğrisinin kesim noktasından  $\sigma_{b_0}^2$  kadar ve eğiminden  $\sigma_{b_1}^2$  kadar sapma göstermektedir. Şekile bakıldığında her bir kişinin farklı kesim noktasına ve eğime sahip olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, hem kişiyeye özgü kesim noktasını hem de kişiyeye özgü eğimi dikkate alan rastgele kesim noktası-rastgele eğim doğrusal karışık etkili modeli kullanılacaktır.



**Şekil 2.2.** Rastgele kesim noktası rastgele eğim karışık etkili model için örnek gösterim.

Doğrusal karışık etkili modeller, her bir kişinin yanıt profilinin Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'deki gibi doğrusal olduğunu varsayar. Ancak, bu varsayımın sağlanması her durumda olası değildir. Yine de, doğrusal olmayan yanıt profillerinin modellenmesinde bazı eklemeler/düzeltilmeler yapılarak karışık etkili model kullanılabilir. Bu amaçla, karışık etkili modele belirli dereceden polinom ya da spline terimleri eklenerek daha esnek olan sabit ve rastgele etkili değişkenler elde edilir (36). Böylece, kişiyeye özgü uzunlamasına veri eğrilerinin daha doğru çizilmesi ve yöntemin daha esnek olması sağlanır. Polinom yöntemiyle karşılaştırıldığında hesaplama ve yorumlama kolaylığı açısından daha iyi olduğu için parametrik olmayan bir yaklaşım olan spline yönteminin kullanılması önerilmektedir (11).

Doğrusal karışık etkili modellerde parametre kestirimleri olabilirlik yak-

laşımları (maksimum olabilirlik - ML ya da kısıtlanmış maksimum olabilirlik - REML) kullanılarak elde edilmektedir. Bu tez kapsamında, uzunlamasına modelin parametre kestirim yöntemlerine yer verilmemiştir. Bu konu ile ilgili detaylı bilgiler için (3, 35) kaynaklarından yararlanılabilir.

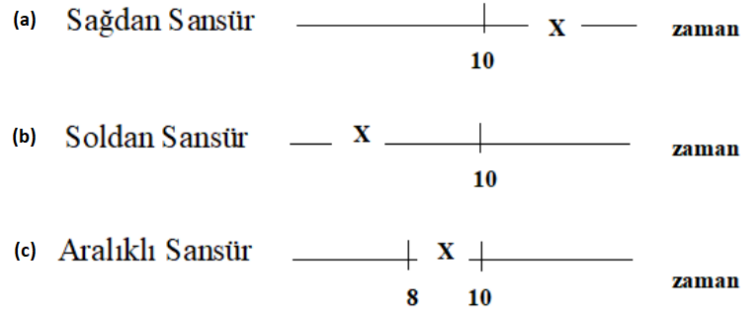
## 2.2. Sağkalım Analizi

Klinik denemeler ya da izlem çalışmalarında sıklıkla kullanılan sağkalım analizi, ilgilenilen bir olay ile karşılaşmaya kadar geçen zamanı analiz eden ve bu zaman üzerinde etkili olan değişkenleri incelemek amacıyla kullanılan istatistiksel bir yöntemdir (1). Burada ilgilenilen olay, ölüm, hastalığın yeniden görülmesi (nüks etme), hastalık gelişimi, tümör görülmesi gibi durumları tanımlamaktadır. Sağkalım analizinin en önemli özelliği sansür durumunun dikkate alınmasıdır. Sansür durumu, çalışma süresince ilgilenilen olay zamanının tüm kişilerde gözlenmemesi ya da bir kişinin sağkalım süresinin tam olarak bilinmemesidir. Sansür durumu sıklıkla üç nedenden ortaya çıkabilir (1):

- (i) Kişi çalışma bitmeden önce ilgilenilen olay ile karşılaşmamıştır,
- (ii) Kişi çalışma sırasında izlemden çıkmıştır (lost to follow up),
- (iii) Kişi, ilgilenilen olay haricinde bir nedenden ölmüş ya da farklı nedenlerden (yan etki vb.) kaynaklı olarak çalışmaya devam edememiştir (withdraws).

Sansür durumu, ilgilenilen olay belirli bir zaman noktasından sonra görüldüğü durumda sağdan sansür, önce görüldüğü durumda soldan sansür ve belirli iki zaman arasında görüldüğü durumda aralıklı sansür olarak adlandırılmaktadır (1). Sansür durumları Şekil 2.3'te görsel olarak verilmiştir. İzlem süresinin 10 yıl olduğu bir çalışmada kişilerin HIV pozitif olma durumlarının incelendiği düşünülün. Çalışmaya dahil edilen bir hastanın (a) hastalığı 10 yıldan daha uzun bir sürede kapmış olması durumunda bu kişinin sağkalım süresi sağdan sansürlü, (b) çalışmaya dahil olduğu sırada pozitif tanı alan ve hastalığı daha önceki bir zaman diliminde kapan ancak sağkalım süresi tam olarak bilinmeyen kişiler soldan sansürlü, (c) izlem süresi içerisinde takipten çıkan ve bir süre sonra tekrar takip edilmeye başlanan ancak bu zaman diliminde virüsü kapan hastalar aralıklı sansürlü durumlara örnek olarak gösterilebilir. Sansür durumları, bilgi verici ve bilgi verici olmayan sansür olmak üzere iki grupta incelenmektedir (11). Bilgi verici olmayan sansür, kişinin tanı kaynaklı olmayan nedenlerle çalışmadan çıkmasıdır. Tamamen rastgele eksik veri ile benzer tipte düşünülebilir. Bilgi verici sansür ise bir kişinin durumunun kötüye gitmesinden kaynaklı çalışmadan çıkarılması gibi

tanyla ilişkili olarak ortaya çıkan sansür durumudur. Bu sansür, rastgele olmayan eksik veri ile benzer tipte düşünülebilir. Bilgi verici sansür, bilgi eksikliğinden dolayı dışarıdan bilgi alınmasına gereksinim duymaktadır. Aksi durumda, analiz için yeterli veriye sahip olunamayacağından sıklıkla bilgi verici olmayan sansür üzerinde çalışılmıştır (11). Bu tezde de, daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınarak bilgi verici olmayan sağdan sansür durumu incelenmiştir.



**Şekil 2.3.** Sansür durumlarının örnek gösterimi.

İlgilenilen olay zamanı  $T$  ve sansür zamanı  $C$  olarak gösterilsin. Gözlenen olay zamanı  $\tilde{T} = \min(T, C)$  ve ilgilenilen olayla karşılaşma durumu  $\delta = I(T \leq C)$  şeklinde gösterilir. Burada,  $I(\cdot)$ , 0 ya da 1 değerini alan bir göstergedir ve  $\delta = 1$  ise olayla karşılaşıldığını,  $\delta = 0$  ise sansür durumunu gösterir.

### 2.2.1. Sağkalım ve Risk Fonksiyonu

Sağkalım fonksiyonu, ilgilenilen olay zamanının dağılım fonksiyonudur. Olay zamanının sürekli sayısal veri türünde olduğu varsayımıyla  $t$  zaman noktasındaki sağkalım olasılığı eşitlik 2.10. ile elde edilir.

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} p(s) ds \quad (2.10.)$$

Sağkalım analizinde bir diğer önemli fonksiyon, eşitlik 2.11. ile gösterilen risk fonksiyonudur. Risk fonksiyonu,  $t$  zaman noktasına kadar olay ile karşılaşmayan bir kişinin birim zaman başına olay ile karşılaşma riskini vermektedir (1).

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.11.)$$

Sağkalım fonksiyonu, risk fonksiyonu üzerinden eşitlik 2.12.'deki gibi de

yazılabilir.

$$S(t) = \exp(-H(T)) = \exp\left(-\int_0^t h(s)ds\right) \quad (2.12.)$$

Burada,  $H(\cdot)$  gösterimi birikimli (cumulative) risk fonksiyonudur.

### 2.2.2. Cox Orantılı Risk Modeli (Cox Proportional Hazard Model)

Cox orantılı risk modeli, sağkalım veri analizi için sıklıkla tercih edilen regresyon tabanlı bir yöntemdir. Bu yöntem ile;

- (i) Sağkalım süreleri üzerinde etkili olduğu düşünülen açıklayıcı değişkenler modele dahil edilir ve istatistiksel açıdan anlamlı olan değişkenler belirlenir.
- (ii) Bir açıklayıcı değişkenin sağkalım süreleri üzerindeki etkisi diğer açıklayıcı değişkenlere göre düzeltilerek incelenir.
- (iii) Oluşturulan model denklemi ile çalışmaya sonradan dahil edilen bir kişi için risk kestirimleri elde edilebilir (1).

Cox orantılı regresyon modeli eşitlik 2.13. ile verilmiştir.

$$h_i(t | w_i) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = h_0(t) \exp(\gamma^T w_i) \quad (2.13.)$$

Burada,  $w_i$ ,  $i$ . kişi için açıklayıcı değişken vektörüdür.  $\gamma$ , regresyon katsayı vektörüdür ve açıklayıcı değişkendeki bir birimlik artışın risk miktarında ne kadarlık bir değişim yarattığını göstermektedir. Modeldeki  $h_0(t)$ , başlangıç risk fonksiyonudur ve bu değer, bir kişinin izlem süresi içerisinde olayla karşılaşma riskinin sabit bir değeridir. Diğer bir açıdan, modeldeki bütün değişkenler sıfır değerini aldığı anda kestirilen risk miktarıdır. İlgilenilen olay zamanı  $T$ , sıklıkla sağa çarpık bir dağılıma sahiptir. Bu nedenle, eşitlik 2.14.'te verildiği gibi logaritmik dönüşüm yapılarak yorumlanır.

$$\log h_i(t | w_i) = \log h_0(t) + \gamma_1 w_1 + \gamma_2 w_2 + \dots + \gamma_p w_p \quad (2.14.)$$

Cox orantılı risk modelinde, açıklayıcı değişkenlerin zamana göre sabit olduğu varsayıldığından belirli bir  $t$  zaman noktasındaki değerleri alınır. Ancak, bazı açıklayıcı değişkenler, zamana bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Zamana bağlı olarak değişim gösteren iki tür değişken vardır. Bunlar, dışsal (external ya da exogenous) ve içsel (internal ya da endogenous) değişkenlerdir (11). Dışsal değişkenlere örnek olarak, kış aylarında intihar olaylarının daha fazla artması ya



da kirlilik arttıkça astım ataklarının artması gibi çevresel faktörlerden kaynaklı değişimler verilebilir. Dışsal değişkenlerin herhangi bir zaman noktasındaki değerleri, gerçek olay zamanından,  $T$ , etkilenmemektedir. Bu değişken, eşitlik 2.14.'te verilen modelin zamana bağlı açıklayıcı değişkenler için genişletilmiş hali olan ve eşitlik 2.15. 'te verilen genişletilmiş Cox orantılı risk modeli ile modellenir.

$$h_i(t | y_i(t), w_i) = h_0(t) + \exp(\gamma^T w_i + \alpha y_i(t)) \quad (2.15.)$$

Burada,  $y_i(t)$  dışsal değişken ve  $\alpha$  terimi bu değişken için kestirilen regresyon katsayısıdır.

İçsel değişkenler için örnek olarak, ALT, AST gibi klinik ya da biyokimyasal parametreler verilebilir. Bu değişkenlerin modellenmesi ise dışsal değişkenler kadar kolay değildir. Çünkü, dikkate alınması gereken birkaç önemli nokta vardır: (i) içsel değişkenler, kişiler arasındaki biyolojik varyasyondan dolayı hata içermektedir; (ii) kişilerin ölçüm değerleri sadece çalışma merkezine geldiklerinde alındığı için kişilerin iki ölçüm zamanı arasındaki değerleri bilinmemekte ve belirli bir zamana kadar olan değerleri gözlenememektedir; (iii) kişilerin çalışmaya devam edebilmeleri için hayatta kalması gerekir. Böylece, kişilerin ilgilenilen olayla karşılaştığındaki olay süresi hakkında doğrudan bilgi sahibi olunabilir (11). Genişletilmiş Cox orantılı risk modeli, içsel değişkenler için kullanılamamaktadır. Çünkü, bu model, zamana bağlı açıklayıcı değişkenlerin kestirilebilir olduğunu, hatasız ölçüldüğünü ve iki ölçüm zamanı arasındaki değerlerin sabit/değişmez olduğunu varsayar. İçsel değişkenlerin modellenmesinde yukarıdaki konuları dikkate alan birleşik model yöntemi önerilmektedir.

### 2.3. Uzunlamasına ve Sağkalım Verileri için Birleşik Model Yaklaşımı

#### 2.3.1. Alt Modellerin Gösterimi

Uzunlamasına veriler, her bir kişi için farklı zaman noktalarında ve aralıklı olarak alındığından eşitlik 2.9.'da gösterildiği gibi hata içermektedir. Gözlenemeyen ve hata içermeyen (beklenen) ölçüm değerlerinin gösterimi eşitlik 2.16.'da verilmiştir.

$$\begin{aligned} m_i(t) &= x_i^T \beta + z_i^T(t) b_i \\ y_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t) \end{aligned} \quad (2.16.)$$

Burada,  $m_i(t)$ ,  $i$ . kişi için gözlenemeyen ve hata içermeyen, ancak, model tara-

findan kestirilen uzunlamasına ölçüm değerleridir. Modelde,  $x_i^T$  ve  $z_i^T$ , sabit ve rastgele etkilere ait bağımsız değişken matrislerini,  $\beta$  ve  $b_i$  terimleri de sırasıyla sabit ve rastgele etkiler için regresyon katsayılarını gösterir.

Birleşik modelde amaç; uzunlamasına alt modelden kestirilen hata terimi içermeyen ölçümleri ( $m_i(t)$ ), sağkalım modeline açıklayıcı değişken olarak dahil etmek ve iki süreç arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu amaçla elde edilen sağkalım alt modeli eşitlik 2.17. ile verilmiştir.

$$h_i(t | M_i(t), w_i) = h_0(t) \exp(\gamma^T w_i + \alpha m_i(t)) \quad (2.17.)$$

Burada,  $M_i(t) = \{m_i(s), 0 \leq s < t\}$ ,  $t$  zamanına kadar alınan hatasız ölçümlerdir. Modelde,  $w_i$  terimi zamana göre değişiklik göstermeyen açıklayıcı değişken ve  $\gamma$ , bu terimin regresyon katsayı vektörüdür. Uzunlamasına ve sağkalım süreçleri arasındaki ilişkiyi  $\alpha$  regresyon katsayısı göstermektedir. Bu ilişki katsayısı, bir regresyon katsayısından farklı yorumlanmamaktadır. Bu regresyon katsayısının anlamlı çıkmaması ( $p > 0.05$ ), birleşik modelin kullanılmasına gerek olmadığını ve iki sürecin ayrı ayrı modellenebileceğini gösterir.

Başlangıç risk fonksiyonu,  $h_0(t)$ , eşitlik 2.14.'te verilen sağkalım modelinde sağkalım süresinin dağılımının yanlış belirlenmesinden kaynaklanan etkileri yok edebilmek adına sıklıkla belirli dağılıma göre seçilmez (unspecified), dağılımdan bağımsız olarak model tarafından kestirilen değerler kullanılır. Ancak, eşitlik 2.17.'de verilen modelde belirli bir dağılıma göre seçilmemesi parametre kestirimlerinin standart hatasının olması gerekenden daha düşük (underestimate) kestirilmesine yol açar (37). Bu nedenle, birleşik modelde başlangıç risk fonksiyonu için parametrik dağılımlar (Weibull, log-normal, Gamma vb.) ya da daha esnek yöntemler olan parçalı sabit (piecewise-constant) (38) ve B-spline yöntemine dayalı fonksiyonlar kullanılmaktadır (11).

### 2.3.2. Birleşik Model Parametre Kestirim Yöntemleri

Birleşik modelde, uzunlamasına ve sağkalım süreçlerinin model parametreleri birlikte kestirilmektedir. Birleşik model kestirimi için (i) Birleşik olabilirlik ve (ii) Bayes yaklaşımı olmak üzere iki farklı yaklaşım kullanılır.

#### Birleşik Olabilirlik Yaklaşımı

Birleşik modelin parametre kestirimi için sıklıkla en çok olabilirlik yöntemi kullanılmaktadır (10, 39). İki sürecin parametrelerinin birleşik kestirim fonksiyonu

eşitlik 2.18.'de gösterilmiştir.

$$\begin{aligned} p(T_i, \delta_i, y_i | b_i; \theta) &= p(T_i, \delta_i | b_i; \theta) p(y_i | b_i; \theta) \\ p(y_i | b_i; \theta) &= \prod_j p(y_i(t_{ij}) | b_i; \theta) \end{aligned} \quad (2.18.)$$

Burada,  $\theta = (\theta_t^T, \theta_y^T, \theta_b^T)$  bilinmeyen parametre vektörüdür.  $\theta_t^T$ , sağkalım sürecinin,  $\theta_y^T$ , uzunlamasına veri sürecinin ve  $\theta_b^T$ , rastgele etkilerin parametreleridir. Eşitlikteki  $p(T_i, \delta_i | b_i; \theta)$  sağkalım sürecinin ve  $p(y_i | b_i; \theta)$  de uzunlamasına veri sürecinin koşullu fonksiyonudur. Rastgele etkiler, hem uzunlamasına verideki kişilerin tekrarlı ölçümleri arasındaki ilişkiyi hem de sağkalım süreci ile uzunlamasına süreç arasındaki ilişkiyi tanımlamada kullanıldığı için her iki süreçte de yer almaktadır. Birleşik modelin log-olabilirlik fonksiyonu eşitlik 2.19.'da gösterilmiştir.

$$\begin{aligned} \log p(T_i, \delta_i, y_i | b_i; \theta) &= \log \int p(T_i, \delta_i, y_i, b_i; \theta) db_i \\ &= \log \int p(T_i, \delta_i | b_i; \theta_t, \beta) \left[ \prod_j p(y_i(t_{ij}) | b_i; \theta_y) \right] p(b_i; \theta) db_i \end{aligned} \quad (2.19.)$$

Eşitlik 2.19.'da verilen gösterimlerin açık hali eşitlik 2.20. ve eşitlik 2.21. ile verilmiştir.

$$\begin{aligned} p(T_i, \delta_i | b_i; \theta_t, \beta) &= h_i(T_i | M_i(T_i); \theta_t, \beta)^{\delta_i} S_i(T_i | M_i(T_i); \theta_t, \beta) \\ &= [h_0(T_i) \exp(\gamma^T w_i + \alpha m_i(T_i))]^{\delta_i} \\ &\quad \times \exp\left(-\int_0^{T_i} h_0(s) \exp(\gamma^T w_i + \alpha m_i(s)) ds\right) \end{aligned} \quad (2.20.)$$

$$\begin{aligned} p(y_i | b_i; \theta) &= \prod_j p(y_i(t_{ij}) | b_i; \theta_y) p(b_i; \theta_y) \\ &= (2\pi\sigma^2)^{-n_i/2} \exp(-\|y_i - X_i\beta - Z_i b_i\|^2 / 2\sigma^2) \\ &\quad \times (2\pi)^{-q_b/2} \det(D)^{-1/2} \exp(-b_i^T D^{-1} b_i / 2) \end{aligned} \quad (2.21.)$$

Eşitlik 2.21.'de verilen  $q_b$ , rastgele etkiler vektörünün boyutunu,  $\|x\| = (\sum_i x_i^2)^{1/2}$  ise Öklid vektör normunu gösterir.

Eşitlik 2.19. ile verilen log-olabilirlik fonksiyonunu maksimum yapmada EM (expectation-maximization) (10) ya da Newton-Raphson (40) yöntemleri kullanılmaktadır. EM algoritması, eksik verilerde maksimum olabilirlik kestirimi için

kullanılan yinelemeli (iterative) bir algoritmadır. Bu algoritma, E (Expectation) adımı ve M (Maximization) adımı olmak üzere iki adımdan oluşur. E adımında, eksik gözlemler doldurulur ve yeni bir fonksiyon oluşturulur. M adımında ise bu yeni fonksiyon maksimum yapılır. Bu algoritma, rastgele etkileri eksik gözlem gibi alır (11). Bu yöntemin olumsuz yönü, yakınsamanın oldukça yavaş gerçekleşmesidir. Newton-Raphson yöntemi, ilk olarak başlangıç değerleri belirler ve bu başlangıç değerleri ile ilgili fonksiyon ve türevini kullanarak yinelemeli olarak parametre kestirimleri elde eder. Bu yöntem oldukça hızlı yakınsama göstermektedir.

Birleşik modelde, parametre kestirimi için integral işleminin kullanılması hesaplama açısından zorluk yaratmaktadır. Özellikle, integrallerin her bir kişi için yaklaşık olarak hesaplanması gerektiğinden sayısal optimizasyon yöntemlerinin de kullanılmasıyla yoğun bir hesaplama gereksinimi duyulmaktadır. Bu nedenle, integral çözümleri için farklı yaklaşımlar önerilmiştir. Bu yaklaşımlar, 7 noktalı ya da 15 noktalı Gauss-Kronrod kuralı, standart ya da uyarılama (adaptive) Gauss Hermite kurallarıdır (11). Rastgele etkilerin kestirilmesinde de integral işlemi kullanıldığından modeldeki rastgele etki sayısı arttıkça hesaplama daha da zorlaşmaktadır. Bu durumda da çok boyutlu integraller için Gaussian quadrature kuralı, Monte Carlo algoritması ve Laplace (11) yaklaşımları önerilmiştir.

### Bayes Yöntemi

Faucett ve Thomas (9), birleşik model kestirimi için Bayes yaklaşımını önermiştir. Bu yaklaşım, önsel bilgileri kullanarak sonsal dağılımı kestirir. Sonsal dağılımı kestirmede, Markov Zinciri Monte Carlo (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) ya da Gibbs algoritması (9) kullanılır. Birleşik model parametrelerinin gözlenen veriler üzerinden sonsal dağılımı çeşitli varsayımlar altında hesaplanır. Bunlar, (i) rastgele etkiler bilinmektedir, (ii) uzunlamasına ve sağkalım süreçleri birbirinden bağımsızdır ve (iii) her bir kişinin uzunlamasına ölçümleri birbirinden bağımsızdır. İki sürecin eşitlik 2.18.'deki birleşik kestirim fonksiyonu dikkate alındığında sonsal dağılımı eşitlik 2.22.'de verilmiştir.

$$p(\theta, b) \propto \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^n p(y_{ij} | b_i, \theta) p(T_i, \delta_i | b_i; \theta) p(b_i; \theta) p(\theta) \quad (2.22.)$$

Eşitlik 2.22. 'de verilen gösterimlerin açık hali eşitlik 2.23. ve 2.24. ile verilmiştir.

$$\begin{aligned} p(T_i, \delta_i | b_i; \theta) &= h_i(T_i | M_i(T_i, b_i))^{\delta_i} S_i(t | M_i(t); b_i, w_i) \\ &= [h_0(T_i) \exp(\gamma^T w_i + \alpha m_i(T_i))]^{\delta_i} \\ &\quad \times \exp\left(-\int_0^{T_i} h_0(s) \exp(\gamma^T w_i + \alpha m_i(s)) ds\right) \end{aligned} \quad (2.23.)$$

$$p(y_{il} | b_i; \theta) = \exp((y_{il} \Psi_{il}(b_i) - c(\Psi_{il}(b_i))) / a(\varphi) - d(y_{il}, \varphi)) \quad (2.24.)$$

Burada,  $\Psi_{il}(b_{il})$  ve  $\varphi$  terimleri üstel ailesindeki doğal (natural) ve yaygınlık parametreleri ve  $c(\cdot)$ ,  $a(\cdot)$  ve  $d(\cdot)$  gösterimleri de üstel aile üyesini belirten bilinen (known) fonksiyonlardır.

Birleşik olabilirlik yönteminde olduğu gibi Bayes yönteminde de çözülmesi karmaşık olan integraller vardır. İntegrallerin çözümleri için Gauss-Kronrod ve Gauss-Legend quadrature kuralları kullanılmaktadır (41).

Birleşik modelde parametre kestirimi için birleşik olabilirlik yöntemi daha sık tercih edilse de Bayes yaklaşımı, daha esnek ve daha etkili kestirimlerin elde edilmesini sağlar (23, 24). Bayes yaklaşımında, benzer çalışmalardan ya da uzman bilgisinden elde edilen önsel bilgilerin analize dahil edilmesi çalışmaya olumlu bir katkı sağlar (23).

Birleşik modelde kullanılan rastgele etkilerin kestirim değerleri, her iki kestirim yönteminde de Bayes yaklaşımıyla elde edilir (11). Çok değişkenli normal dağılım gösterdiği varsayılan rastgele etkilerin sonsal dağılımı, önsel dağılım bilgisini,  $p(b_i; \theta)$ , kullanarak eşitlik 2.25.'teki gibi hesaplanır.

$$p(b_i | T_i, \delta_i, y_i; \theta) = \frac{p(T_i, \delta_i | b_i; \theta) p(y_i | b_i; \theta) p(b_i; \theta)}{p(T_i, \delta_i, y_i; \theta)} \quad (2.25.)$$

Birleşik modelde, rastgele etkilerin kapalı bir formunun olmaması hesaplama açısından zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle, sonsal dağılımı özetlemede eşitlik 2.26.'deki gibi ortalama ve mod değerleri kullanılır.

$$\begin{aligned} \bar{b}_i &= \int b_i p(b_i | T_i, \delta_i, y_i; \theta) db_i \\ \hat{b}_i &= \operatorname{argmax}_b (\log p(b | T_i, \delta_i, y_i; \theta)) \end{aligned} \quad (2.26.)$$

Burada,  $\bar{b}_i$  terimi rastgele etkilerin ortalamasını,  $\hat{b}_i$  terimi ise rastgele etkilerin mod değerini gösterir. Eşitlik 2.26. ile verilen özet ölçümlerin yaygınlık ölçüleri de ortalama için varyansın sonsal değeri, mod için Hessian matris olmak üzere

eşitlik 2.27.'de verilmiştir.

$$\begin{aligned} \text{var}(b_i) &= \int (b_i - \bar{b}_i)^2 p(b_i | T_i, \delta_i, y_i; \theta) db_i \\ H_i &= \left( -\frac{\partial^2 \log p(b | T_i, \delta_i, y_i; \theta)}{\partial b^T \partial b} \Big|_{b = \hat{b}_i} \right)^{-1} \end{aligned} \quad (2.27.)$$

Karışık etkili modellerde sıklıkla rastgele etkilerin sıfır ortalama ve  $D$  varyans - kovaryans matrisi ile normal dağıldığı varsayılır. Ancak, rastgele etkilerin artıklar üzerindeki katkısı doğrudan değil gizil (latent) değişken üzerinden ölçülebilmektedir. Bu nedenle, rastgele etkilerin normallik varsayımının sağlanıp sağlanamadığı kontrol edilememektedir. Yapılan çalışmalarda doğrusal karışık etkili modellerin bu dağılımın yanlış belirlenmesine karşı dayanıklı olduğu görülse de birleşik modellerde çıkarımların ne kadar etkileneceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, her bir kişinin tekrarlı ölçüm sayısının artmasıyla birlikte rastgele etkiler dağılımının yanlış belirlenmesinin parametre kestirimleri ve standart hatalar üzerinde daha küçük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (11).

### 2.3.3. Birleşik Model İle Eksik Veri Mekanizması

Bir kişinin ilgilenilen olay ile karşılaşması ya da kişinin sansür nedeniyle çalışmaya devam edememesi, uzunlamasına verilerin çalışma sonuna kadar alınmamasına ve eksik gözlemlerin oluşmasına neden olur. Uzunlamasına veriler, gözlenen ve eksik gözlem olarak ikiye ayrılır. Gözlenen kısım,  $y_i^o$ , olay görülmeden önce kişiden alınan tüm ölçümleri gösterirken, eksik kısım,  $y_i^m$ , olayın gerçekleşmemesi durumunda çalışmanın sonuna kadar alınacak olan uzunlamasına ölçümleri içerir (11). Birleşik modelde, kişinin çalışmadan ayrılma zamanının (time-to-dropout) olasılık kestirimi, eşitlik 2.28. ile gösterilir.

$$\begin{aligned} p(T_i | y_i^o, y_i^m; \theta) &= \int p(T_i, b_i | y_i^o, y_i^m; \theta) db_i \\ &= \int p(T_i | b_i, y_i^o, y_i^m; \theta) p(b_i | y_i^o, y_i^m; \theta) db_i \\ &= \int p(T_i | b_i; \theta) p(b_i | y_i^o, y_i^m; \theta) db_i \end{aligned} \quad (2.28.)$$

Eşitlik 2.28.'de, ayrılma zamanının, olayın gerçekleşmemesi durumunda çalışmanın sonuna kadar alınacak olan uzunlamasına ölçümleri gösteren eksik kısımlara bağlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, birleşik modelin MNAR eksik gözlem mekanizmasına denk olduğu söylenebilir. Rizopoulos (11), MNAR model ailesin-

den paylaşılan parametre modelini birleşik model yaklaşımına uyarlamıştır. Bu yaklaşımda, uzunlamasına model ve sağkalım modeli aynı rastgele etkili değişkenleri paylaşır. Bu çalışma kapsamında da birleşik model için paylaşılan parametre model yaklaşımı kullanılacaktır.

İlişki parametresinin sıfır değerini alması iki süreç arasında ilişki olmadığını gösterdiği için birleşik model bu durumda tamamen rastgele eksik gözlem (MCAR) mekanizmasına denk olur. Ancak, yine de parametre kestirimleri rastgele eksik (MAR) varsayımı altında elde edilmektedir (11).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Genişletilmiş Standart Birleşik Model

Bölüm 2.3'te eşitlik 2.17. ile verilen birleşik modelde, uzunlamasına veriler ile ilgilenilen olay riski arasındaki ilişkinin,  $\alpha$  parametresiyle, şimdiki zamanda belirli bir  $t$  zaman noktasına bağlı olduğu söylenebilir. Ancak, bu ilişki parametresi, her iki süreç arasındaki ilişkiyi tanımlamada her zaman uygun değildir. İlgilenilen olay riski ile uzunlamasına veri arasındaki ilişki için sadece şimdiki zaman değerinin dikkate alınması daha karmaşık ilişki yapısının kaçırılmasına ya da yanlış sonuçların elde edilmesine yol açabilir. Bu nedenle, farklı parametreleştirme (parameterization) yöntemleri de dikkate alınmalıdır (42).

##### 3.1.1. Parametreleştirme Yöntemleri

###### Etkileşim Etkisi (Interaction Effect)

Eşitlik 2.17.'de verilen birleşik model, gerçek uzunlamasına değerlerin etkisinin evrendeki tüm alt gruplarda aynı olduğunu varsayar. Uzunlamasına ölçümler farklı alt gruplarda farklılık gösteriyorsa birleşik model eşitlik 3.1.'deki gibi güncellenebilir.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\gamma^T w_{i1} + \alpha^T (w_{i2} \times m_i(t))) \quad (3.1.)$$

Burada,  $w_{i2}$  terimi uzunlamasına verilerin alt gruplarında ayrı etki gösterdiği düşünülen ortak değişkendir.

###### Gecikme Etkisi (Lagged Effect)

Cavender ve ark. (43), koroner arter hastaları ile yaptıkları bir çalışmada hastaların geçmişteki sigara içme durumlarını dikkate almaksızın o andaki sigara içme durumlarını sormuş ve sigara içmenin ölüm riskini azalttığı sonucunu bulmuşlardır. Bu sonucun asıl nedeni, kişilerin sigara içme durumlarına yönelik geçmiş bilginin kullanılmaması ya da sigara içenlerin birçoğunun ölmesi, ancak ölmeden önce sigarayı bırakmış olmalarıdır. Bu nedenle, bazı çalışmalarda,  $t$  zaman noktasındaki olay riskinin, aynı zaman noktasındaki değerlere göre değil geçmiş bilgileri dikkate alabilmek için belirli bir zaman öncesine göre değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Bu amaçla güncellenen birleşik model eşitlik 3.2. ile



verilmiştir.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\gamma^T w_i + \alpha m_i(\max(t - c, 0))) \quad (3.2.)$$

Burada,  $c$  değeri gecikme zamanıdır. İlişki katsayısı  $\alpha$ ,  $t$  zaman noktasındaki olay riski ile  $(t - c)$  zaman noktasındaki uzunlamasına verilerin kestirim değeri arasındaki ilişkiyi verir.

### Zamana Bağlı Eğimler (Time-Dependent Slopes Parameterization)

Bazı çalışmalarda, belirli bir zaman noktasında iki hastanın benzer ölçüm düzeylerine sahip olmasına rağmen ölçümlerindeki değişim oranlarının farklı olduğu görülebilir. Birleşik modelde, ilgilenilen olay riskinin, her bir kişinin zamana bağlı değişimini gösteren eğrisinin diğer özelliklerine de bağlı olduğu varsayımıyla eşitlik 3.3. ile verilen parametreleştirme yöntemi kullanılabilir.

$$\begin{aligned} h_i(t) &= h_0(t) \exp\left(\gamma^T w_i + \alpha_1 m_i(t) + \alpha_2 m'_i(t)\right) \\ m'_i(t) &= \frac{d}{dt} m_i(t) = \frac{d}{dt} (x_i^T(t) \beta + z_i^T(t) b_i) \end{aligned} \quad (3.3.)$$

Burada, ilişki parametresi  $\alpha_1$ , eşitlik 2.17. ile benzer yorumlanırken,  $\alpha_2$  ise  $t$  zaman noktasındaki olay riski ile aynı zaman noktasındaki uzunlamasına ölçümlerin eğrisinin eğimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

### Kümülatif Etki (Cumulative Effect Parameterization)

Önceki bölümlerde söz edilen parametreleştirme yöntemlerinde, ilgilenilen olay riskinin, uzunlamasına eğrilerin tek bir zaman noktasındaki özelliklerine bağlı olduğu varsayıldı. Ancak, bazı durumlarda olay riski, uzunlamasına ölçümlerin tüm geçmiş bilgilerinin daha ayrıntılı bir fonksiyonuna bağlı olabilir. Eşitlik 3.4. ile  $t$  zaman noktasına kadar olan uzunlamasına ölçümlerin kümülatif etkisi gösterilmiştir.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp\left(\gamma^T w_i + \alpha \int_0^t m_i(s) ds\right) \quad (3.4.)$$

Eşitlik 3.4.'te görüldüğü gibi kümülatif etki, uzunlamasına eğrinin integrali alınarak değerlendirilir. Bu yöntemin bir kısıtı, ölçümlerin tüm geçmiş değerlerinin aynı ağırlıkta modele katkı yapmasıdır. Bu durum, her zaman mantıklı değildir. Bu sorunu gidermek için gerçek uzunlamasına ölçümlerin farklı zaman

noktalarına farklı ağırlıklar verilerek eşitlik 3.5.'teki gibi bir düzeltme yapılmıştır.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp \left( \gamma^T w_i + \alpha \int_0^t \varpi(t-s) m_i(s) ds \right) \quad (3.5.)$$

Burada,  $\varpi(\cdot)$  terimi ağırlık terimidir. Bu ağırlık fonksiyonu, geçmişteki zaman noktalarına daha küçük ağırlıklar vermektedir.

### Rastgele Etkiler Parametreleştirmesi

Birleşik modellerde sıkça kullanılan bir diğer yaklaşım, eşitlik 3.6. ile gösterilen risk modeline sadece uzunlamasına alt modelin rastgele etkilerinin dahil edilmesidir.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp \left( \gamma^T w_i + \alpha^T b_i \right) \quad (3.6.)$$

Rastgele etkiler parametreleştirmesi, uzunlamasına alt model için rastgele kesim noktası rastgele eğim yapısı dikkate alındığında daha anlamlıdır. Çünkü, bu yapı sayesinde her bir kişinin ortalama kesim noktası ve ortalama eğimden sapmaları kestirilebilmektedir. Bu yaklaşım, uzunlamasına verinin başlangıcında daha düşük (yüksek) düzeye sahip olan (kesim noktası) ya da uzunlamasına veri eğrisinde daha dik bir artış (azalma) gösteren (eğim) kişilerin olayla karşılaşma olasılıklarının daha yüksek olduğunu varsayar. Bu yaklaşım, zamana bağlı eğimler yaklaşımına benzerlik gösterse de, zamana bağlı eğimler yaklaşımında kişinin uzunlamasına ölçümlerin eğrisinin eğimi dikkate alınırken, rastgele etkiler yaklaşımında,  $i$ . kişinin eğiminin ortalamadan ne kadar saptığı dikkate alınır.

### 3.2. Kişiyi-Özgü Dinamik Kestirimler

Kişiselleştirilmiş tıp, kısaca tıbbi tedavinin her hastanın kişisel özelliklerine göre uyarlanmasıdır. Özellikle, kronik hastalık gibi izlemi devam eden hastaların ilgilenilen olay riskinin kişisel bilgilere dayanarak tahmin edilmesi klinik alanda oldukça önemlidir. İlgilenilen olay riski, dinamik (dynamic) olarak kestirilir. Kişiyi özgü dinamik kestirim, belirli bir  $s$  zaman noktasına kadar yaşadığı bilinen bir kişinin gelecekteki bir  $(s+t)$  zaman noktasında olay ile karşılaşma riskidir (29). Burada,  $s$  zamanına kadar elde edilen tüm uzunlamasına bilgiler,  $y_i(s) = \{y_{ij}; 0 \leq t_{ij} \leq s\}$ ,  $s \geq 0$ , gelecekteki  $(s+t)$  zaman noktasındaki tahmin değerini hesaplamada kullanılır. Dinamik kestirimlerde,  $s$  değeri, bir kişiye ait tekrarlı ölçümler için referans alınan son zaman noktasını (landmark time),  $s+t$  değeri ise bu referans noktasından ileriye doğru belirlenen ve risk kestirim-

leri tahmin edilmek istenen hedef zaman noktasını göstermektedir. Bu iki değer arasındaki farka eşit olan  $t$  değeri ise ufuk (horizon) zaman noktası olarak adlandırılmaktadır. Elde edilen tahmin değerleri, kişinin yeni ölçüm bilgileri geldikçe güncellenebilmektedir.

Kişiye özgü dinamik kestirimler, birleşik model çerçevesinde de incelenmiştir (26, 27). Bir kişinin gelecekteki bir zaman noktasındaki sağkalım olasılığını kestirmede, hem başlangıçta alınan (demografik, klinik bilgileri vb.) hem de tekrarlı olarak elde edilen tüm ölçüm bilgileri kullanılır. Böylece, kişiye özgü dinamik sağkalım kestirimleri sayesinde, hastalığın kişiye özgü seyri hakkında fikir sahibi olunur. Bu sayede, hastalığa yönelik yeni tedaviler ve alınacak kararlarda dinamik kestirimler etkin bir şekilde kullanılabilir. Burada, ilgilenilen iki durum vardır: (i) çalışmadaki bir kişinin yeni bilgileri kaydedildikçe sağkalım olasılık kestirimlerini güncellemek ve (ii) çalışmaya yeni katılan bir kişinin hem uzunlamasına hem de diğer (demografik, klinik bilgileri vb.) verilerini kullanarak sağkalım olasılığını kestirmektir.

Bir kişinin  $s$  zaman noktasına kadar tekrarlı olarak ölçümlerinin elde edilmesi, bu kişinin o zaman noktasına kadar yaşadığı anlamına geleceğinden eşitlik 3.7. ile gösterilen sağkalım olasılığı koşullu olasılıktır.

$$\pi(s+t|s) = P\left(\tilde{T}_i \geq s+t \mid \tilde{T}_i > s, y_i(s); \theta\right), t > 0 \quad (3.7.)$$

Eşitlik 3.7., uygulamada güvenilir sonuçlar verse de sağkalım olasılık kestiriminin standart hata ve güven aralığını hesaplamak oldukça zordur (27). Bu amaçla, standart hata ve güven aralığı kestiriminde Monte Carlo yaklaşımı önerilmiştir (26, 27). Bu yöntemle kişiye özgü dinamik sağkalım kestirimleri ve güven aralıkları  $B$  tekrarlı kestirim vektörü üzerinden elde edilir. Her bir tekrardan elde edilen sağkalım kestirimleri vektörünün  $(\pi_i^b)$ , eşitlik 3.8.'de gösterildiği gibi ortalama veya ortanca değeri sağkalım olasılığının tahmincisi olarak kullanılır.

$$\begin{aligned} \hat{\pi}_i(s+t|s) &= \text{medyan}(\pi_i^b(s+t|s), b = 1, 2, \dots, B) \\ \hat{\pi}_i(s+t|s) &= B^{-1} \sum_{l=1}^B \pi_i^b(s+t|s) \end{aligned} \quad (3.8.)$$

Monte Carlo örneklemelerinin standart sapması, standart hata değeridir. Örneklem yüzdeleri kullanılarak da güven aralığı elde edilebilir (%2.5 - %97.5). Eşitlik 3.8. ile elde edilen nokta kestirimleri, eşitlik 3.7.'deki sağkalım olasılık kestirim değerine göre daha doğru sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır (11).

### 3.3. Birleşik Modelin Kestirim Doğruluğu

Sağkalım alt modelinden elde edilen kişiye özgü sağkalım olasılık kestirimleri, hekimlerin, tedaviyi durdurma, tedaviyi değiştirme ya da hastanın ziyaret sıklığını değiştirme gibi klinik kararlar vermesinde yardımcı olmaktadır. Bu nedenle, elde edilen kestirim değerlerinin doğru ve güvenilir olması gerekir. Modelden elde edilen kestirimlerin doğruluğunu ve model uyumunu incelemede sıklıkla AIC (Akaike information criteria), BIC (Bayesian information criteria) gibi bilgi kriterleri kullanılmaktadır. Ancak, bu kriterler değerlendirmeyi tümel olarak yani tüm zaman noktaları için yapmaktadır. Birleşik model de ise model performansı sıklıkla dinamik kestirimler üzerinden değerlendirilmekte, modelin genel performansına ek olarak izlem süresinde birçok farklı zaman noktası için model performansları incelenebilmektedir.

Birleşik modelin kestirim doğruluğunu değerlendirmede iki ölçü kullanılır: (i) kalibrasyon (calibration) ve (ii) ayırım (discrimination). Kalibrasyon, gözlenen değerler ile kestirilen değerler arasındaki fark üzerinden modelin kestirim doğruluğunu değerlendirir. Kalibrasyon ölçüsü olarak sıklıkla kestirim hatası da denilen Brier skor kullanılır (44, 45). Ayırım ise belirli bir zaman aralığında ilgilenilen olay ile karşılaşan ve karşılaşmayan kişileri ayırt etme performansını ölçmektedir. Ayırım ölçüsü olarak zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan kullanılmaktadır (46). Her iki ölçüm değeri de dinamik kestirimler için güncellenmiştir (27, 31). Birleşik modelin kestirim doğruluğunu değerlendirmede bir diğer yaklaşım Comenges ve ark. (32) tarafından geliştirilen EPOCE (Expected Prognostic Observed Cross Entropy) yöntemidir. Bu yöntem, bilgi kriterlerinden çapraz entropiyi kullanarak dinamik kestirimler için model performansını değerlendirir.

#### 3.3.1. Brier Skoru (BS)

Brier skor, gerçek sağkalım durumu ile kestirilen sağkalım olasılığı arasındaki uyumsuzluğu ölçmektedir. Dinamik kestirimler için güncellenen koşullu Brier skor eşitlik 3.9. ile verilmiştir.

$$BS(s + t | s) = E [(I(s < T_i < s + t) - \pi_i(s + t | s))^2 | T_i > s] \quad (3.9.)$$

Burada,  $I(\cdot)$  terimi,  $i$ . kişinin gerçek durumuna göre 0 ya da 1 değerini alır. Modelden kestirilen sağkalım olasılığı ise  $\pi_i(\cdot)$  ile gösterilmektedir.

Sağkalım alt modelinin performans değerlendirmesi, veride sansür durumunun görülmesi nedeni ile karmaşıklaşmaktadır. Örneğin,  $s$  zamanında sansür olan bir kişinin belirli bir  $s + t$  zaman noktasındaki kestirim değerleri elde edil-

mek istendiğinde, kişinin bu zaman noktasındaki gerçek durumu bilinmediği için kişi belirli bir sınıfa ayrılamayacak ve bu durum olayla karşılaşmış ya da karşılaşmamış gruplardaki kişi sayısının belirlenmesini olanaksız hale getirecektir. Bu sorunu gidermede, sansür durumunun dikkate alınması için *Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW)* yöntemi kullanılmıştır (31). Bu yöntem sayesinde, eşitlik 3.10.'da görüldüğü gibi sansür durumu dikkate alınarak kişilere belirli ağırlık değerleri atanır.

$$\widehat{BS}(s+t|s) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N I(\tilde{T}_i > t)} \sum_{i=1}^N \widehat{W}_i(s, t) (I(s < T_i < s+t) - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2 \quad (3.10.)$$

Eşitlik 3.10.'da gösterilen ağırlık teriminin,  $\widehat{W}_i(s, t)$ , açık hali eşitlik 3.11.'de verilmiştir.

$$\widehat{W}_i(s, t) = \frac{I(\tilde{T}_i > s+t)}{\widehat{G}(s+t|s)} + \frac{I(s < T_i < s+t) \delta_i}{\widehat{G}(\tilde{T}_i|s)} \quad (3.11.)$$

Burada,  $\widehat{G}(\cdot)$ , Kaplan-Meier ya da Cox orantılı risk regresyon modelinin sağkalm fonksiyonudur. Eşitlik 3.10. ile verilen Brier skor, daha açık olarak eşitlik 3.12.'deki gibi yazılabilir.

$$\begin{aligned} \widehat{BS}(t) = & \frac{1}{\sum_{i=1}^N I(\tilde{T}_i > t)} \sum_{i=1}^N \left[ I(\tilde{T}_i > t+s) \times (1 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2 \right. \\ & + \delta_i I(\tilde{T}_i < s+t) \times (0 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2 \\ & + (1 - \delta_i) I(\tilde{T}_i < s+t) \left[ \widehat{\pi}_i(\tilde{T}_i + t | \tilde{T}_i) \times (1 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2 \right. \\ & \left. \left. + \left( 1 - \widehat{\pi}_i(\tilde{T}_i + t | \tilde{T}_i) \right) \times (0 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2 \right] \right] \quad (3.12.) \end{aligned}$$

Burada,  $I(\tilde{T}_i > t+s) \times (1 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2$ ,  $s+t$  zaman sonrasında da yaşayan kişileri,  $\delta_i I(\tilde{T}_i < s+t) \times (0 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))^2$ ,  $s+t$  zaman öncesinde olayla karşılaşmış kişileri ve diğer gösterimlerde sansürlü kişileri göstermektedir. Eşitlik 3.12.'de görüldüğü gibi sansürlü kişiler hesaplamaya her iki durum (ölü/sağ) içinde ağırlıklandırılarak dahil edilmektedir. Brier skor değeri azaldıkça model kestirim performansı artmaktadır.

### 3.3.2. Zamana Bağlı ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

Birleşik modellerin sınıflama başarısını incelemeye kullanılan zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan, uzunlamasına ölçümün düşük ve yüksek riskli hastaları ayırt etme performansını incelemektedir. Çalışmadan rastgele belirlenen iki karşılaştırılabilir  $i$ . ve  $j$ . kişinin ROC eğrisi altında kalan alan değeri eşitlik 3.13. ile hesaplanmaktadır.

$$\text{AUC}(s+t|s) = P\left(\pi_i(s+t|s) < \pi_j(s+t|s) \mid \left\{\tilde{T}_i \in (s, s+t)\right\} \cap \left\{\tilde{T}_i > s+t\right\}\right) \quad (3.13.)$$

Eşitlikte,  $i$ . kişinin sağkalım süresi  $(s, s+t)$  aralığında,  $j$ . kişinin sağkalım süresi ise  $(s+t)$  zaman noktasından büyüktür. Bu nedenle,  $j$ . kişinin modelden kestirilen sağkalım olasılığının,  $i$ . kişinin sağkalım olasılığından büyük olması beklenir. Brier skorda olduğu gibi zamana bağlı ROC eğrisinde de sansür durumu hesaplamayı karmaşık hale getirmektedir. Sansür durumunun dikkate alınması için *Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW)* yöntemi kullanılır. Bu yöntem ile karşılaştırılabilir  $i$ . ve  $j$ . kişi için eşitlik 3.14.'te verilen dört farklı durum düşünülebilir.

$$\begin{aligned} \text{Durum 1 : } \Omega_{ij}^1(s) &= \left[\left\{\tilde{T}_i \in (s, s+t)\right\} \cap \{\delta_i = 1\}\right] \cap \left\{\tilde{T}_j > s+t\right\} \\ \text{Durum 2 : } \Omega_{ij}^2(s) &= \left[\left\{\tilde{T}_i \in (s, s+t)\right\} \cap \{\delta_i = 0\}\right] \cap \left\{\tilde{T}_j > s+t\right\} \\ \text{Durum 3 : } \Omega_{ij}^3(s) &= \left[\left\{\tilde{T}_i \in (s, s+t)\right\} \cap \{\delta_i = 1\}\right] \cap \left[\left\{\tilde{T}_i < \tilde{T}_j \leq s+t\right\} \cap \{\delta_j = 0\}\right] \\ \text{Durum 4 : } \Omega_{ij}^4(s) &= \left[\left\{\tilde{T}_i \in (s, s+t)\right\} \cap \{\delta_i = 0\}\right] \cap \left[\left\{\tilde{T}_i < \tilde{T}_j \leq s+t\right\} \cap \{\delta_j = 0\}\right] \end{aligned} \quad (3.14.)$$

Birinci durum,  $i$ . kişinin ilgilenilen olayla  $(s, s+t)$  zaman aralığında karşılaştığı,  $j$ . kişinin ise sağkalım süresinin  $(s+t)$ 'den fazla olduğu durumdur. İkinci durum,  $i$ . kişinin ilgilenilen olayla  $(s, s+t)$  zaman aralığında karşılaşmadığı,  $j$ . kişinin ise sağkalım süresinin  $(s+t)$ 'den fazla olduğu durumdur. Üçüncü durum,  $i$ . kişinin ilgilenilen olayla  $(s, s+t)$  zaman aralığında karşılaştığı,  $j$ . kişinin ise sağkalım süresinin,  $i$ . kişinin sağkalım süresi ile  $(s+t)$  aralığında olduğu ve bu aralıkta olayla karşılaşmadığı durumdur. Dördüncü durum, üçüncü durumun  $i$ . kişinin ilgilenilen olayla verilen zaman aralığında karşılaşmamış halidir. Eşitlik 3.14. ile verilen durumlar dikkate alındığında her bir durum için ROC eğrisi altında kalan alan eşitlik 3.15.'te verildiği gibi hesaplanabilir.

$$\widehat{\text{AUC}}_w(s+t|s) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1; i \neq j}^n I(\hat{\pi}_i(s+t|s) < \hat{\pi}_j(s+t|s)) \times I(\Omega_{ij}^w(s)) \times \hat{K}_w}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1; i \neq j}^n I(\Omega_{ij}^w(s)) \times \hat{K}_w} \quad (3.15.)$$

Burada,  $\hat{K}_w$ , kişilerin karşılaştırılabilir olma olasılığını gösterir. Birinci durum-

daki kişiler karşılaştırılabilir olduğundan  $\widehat{K}_1 = 1$  değerini alır. Diğer durumlarda uyumlu kişilerin karşılaştırılabilir olma olasılığı,  $\widehat{K}_2 = 1 - \widehat{\pi}_i(s+t|s)$ ,  $\widehat{K}_3 = \widehat{\pi}_i(s+t|s)$  ve  $\widehat{K}_4 = (1 - \widehat{\pi}_i(s+t|s))\widehat{\pi}_i(s+t|s)$  olarak hesaplanır. Genel ROC eğrisi altında kalan alan eşitlik 3.16.'da gösterilmiştir.

$$\widehat{\text{AUC}}(s+t|s) = \sum_{w=1}^4 \widehat{\text{AUC}}_w(s+t|s) \quad (3.16.)$$

AUC değerinin bire eşit olması mükemmel ayırım performansını gösterirken, AUC = 0.5 ise modelin ayırım performansının en kötü olduğu durumu (rastgele ayırım) gösterir.

### 3.3.3. EPOCE (Expected Prognostic Observed Cross Entropy)

EPOCE (expected prognostic observed cross entropy) yöntemi, Commen- ges ve ark. (32) tarafından birleşik modelin dinamik kestirimlerinin doğruluğunu değerlendirmek ve farklı kestirim modelleri arasında seçim yapılabilme amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntem, sansür durumunu da dikkate alarak bilgi kriterlerinden beklenen çapraz entropiye dayalı risk fonksiyonları ve risk kestirimleri elde eder. Diğer yöntemlerden farklı olarak, analizlerde, belirli bir izlem süresi içerisinde ilgilenilen olayla karşılaşılıp karşılaşılmadığını gösteren iki kategorili olay değişkenini kullanmak yerine sağkalım süresinin tüm dağılımı üzerinden uygun kestirim modelinin seçilmesini sağlar. Belirli bir  $s$  zaman noktasına kadar alınan uzunlamasına ölçüm bilgileri ile sağkalım süresinin fonksiyonu,  $f_{T|y(t),\tilde{T} \geq s}$  olarak tanımlanır. Bu koşullu yoğunluk fonksiyonunun logaritmasının beklenen değeri eşitlik 3.17. ile verildiği gibi tanımlanır.

$$\text{EPOCE} = \text{E} \left( -\ln f_{T|y(t),\tilde{T} \geq s} \mid \tilde{T} \geq s \right) \quad (3.17.)$$

Bir modelin kestirim performansı, model oluşturma aşamasında kullanılan gözlemler üzerinden değerlendirildiğinde olması gerekenden daha yüksek kestirilir (over-optimism). Bunu önlemenin bir yolu, kestirim performansını dışarıdan bir veri ile değerlendirmektir. Ancak, dışarıdan yeni bir veri bulmak her zaman olası değildir. Bu durumda oluşturulan modelin kestirim performansını değerlendirmede çapraz geçerlilik yöntemleri kullanılmaktadır. EPOCE yöntemi, eşitlik 3.18.'de verilen matematiksel formül sayesinde *birini dışarıda bırak (leave-one-out)*

çapraz geçerlilik yöntemine yaklaşan sonuçlar elde edebilmektedir.

$$\text{CVPOL}(t) = -\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} F_i(\hat{\theta}, s) + N \cdot \text{trace}(H^{-1}K_s) \quad (3.18.)$$

Burada,  $N_s$ ,  $s$  zamandaki kişi sayısını,  $F_i(\hat{\theta}, s)$ ,  $i$ . kişinin koşullu log-olabilirliğe bireysel katkısını ve  $H$ , birleşik log-olabilirliğin Hessian matrisini gösterir. Eşitlikte ilk terim, örneklemin çapraz geçerlilik kestirimi, ikinci terim,  $\text{trace}(H^{-1}K_s)$  ise çapraz geçerlilik için düzeltme terimidir. Eşitlik 3.18.'de verilen  $K_s$  değerinin açık hali 3.19.'da verilmiştir.

$$K_s = \frac{1}{N_s(N-1)} \sum_{i=1}^N I(T_i \geq s) \hat{v}_i(s) \hat{d}_i^T \quad (3.19.)$$

Burada,  $\hat{v}_i(s)$ ,  $s$  zamana kadar olan uzunlamasına verilerle hesaplanan koşullu log-olabilirlik değerine olan ve  $\hat{d}_i$ , tüm uzunlamasına verilerle hesaplanan birleşik log-olabilirlik değerine olan bireysel katkının eğimini (gradient) gösterir. Eşitlik 3.18.'de gösterilen  $F_i(\hat{\theta}, s)$  fonksiyonunun açık formu da eşitlik 3.20.'de verilmiştir.

$$F_i(\hat{\theta}, s) = I(T_i \geq s) \log \left( \frac{\int_{b_i} f_Y(\cdot) h(\tilde{T}_i | X_{S_i}, b_i; \theta)^{I(T_i \leq s+t)} S_i(\tilde{T}_i | X_{S_i}, b_i; \theta) f_b(\cdot) db_i}{\int_{b_i} f_Y(\cdot) S_i(s | X_{S_i}, b_i; \theta) f_b(\cdot) db_i} \right)$$

$$f_Y(\cdot) = f_Y(Y_i^{(s)} | X_i^{(s)}, b_i; \theta), \quad f_b(\cdot) = f_b(b_i; \theta) \quad (3.20.)$$

Birleşik model performansını değerlendirmede AUC ve Brier skor için çapraz geçerlilik yaklaşımı ile performans ölçüleri elde edilebilir. Ancak, bu yaklaşım yoğun bir hesaplama gerektirmektedir. AUC ve Brier skorun aksine, çapraz geçerlilik sonucuna matematiksel bir denklem ile yakınsama olanağı tanıyan EPOCE, çok kısa bir hesaplama süresi içerisinde kestirim doğruluğu elde edilmesini sağlar (47).

### 3.4. Birleşik Modelin Kestirim Doğruluğu İçin Yeni Bir Yaklaşım

Klasik küme teoremine göre bir gözlem bir kümeye %100 olasılıkla ya aittir ya da değildir (48). Zadeh (49) tarafından önerilen bulanık mantık yaklaşımı ise gözlemin her iki kümeye de belirli derecelerde ait olduğunu varsayar. Örneğin, 15 °C hava sıcaklığı klasik küme teoreminde ya soğuktur ya da sıcaktır. Bulanık mantık teoremine göre ise belirli bir derecede sıcak ve belirli bir



derecede soğuk grubu içerisinde yer alır. Önerilen yaklaşımda da birleşik modelin dinamik kestirim doğruluğunu değerlendirmede bulanık mantık çerçevesinden yola çıkılmıştır. Belirli bir  $s$  zaman noktasına kadar yaşadığı bilinen bir kişinin  $(s + t)$  zaman noktasındaki yaşama olasılığını kestirmede, bu zaman aralığında gerçek durumu bilinmeyen sansür grubunda olan kişilerin belirli derecelerde hem sağ hem de ölen grup içerisinde üyeliği olduğu varsayılır. Sansürlü olan kişilerin, eşitlik 3.11.'de gösterilen IPCW yöntemiyle ağırlık değerleri hesaplanarak her iki grupta yer alma dereceleri belirlenir.

Bu tez kapsamında önerilen yaklaşım, yeni bir performans ölçüsü olarak modelden kestirilen sağkalım olasılıklarının kişilerin gerçek durumları ile ilgili ne kadar bilgi verdiğini incelemeyi amaçlamaktadır. Bilgi miktarı, bilgi kuramında yer alan bilgi içeriği (mutual information) yaklaşımıyla incelenir. Bilgi içeriği, genel olarak bir değişkenin başka bir değişken ile ilgili olarak açıkladığı genel bilgi miktarıdır (50).  $X$  ve  $Y$  değişkenleri için bilgi içeriği eşitlik 3.21.'de verilmiştir.

$$I(X, Y) = H(X) - H(X | Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (3.21.)$$

Burada,  $H(\cdot)$  gösterimi, rastgele bir değişken için ölçülebilir belirsizlik (entropy) miktarıdır ve eşitlik 3.22.'deki gibi hesaplanır (51).

$$H(x) = - \sum_{x \in X} p(x) \log p(x) \quad (3.22.)$$

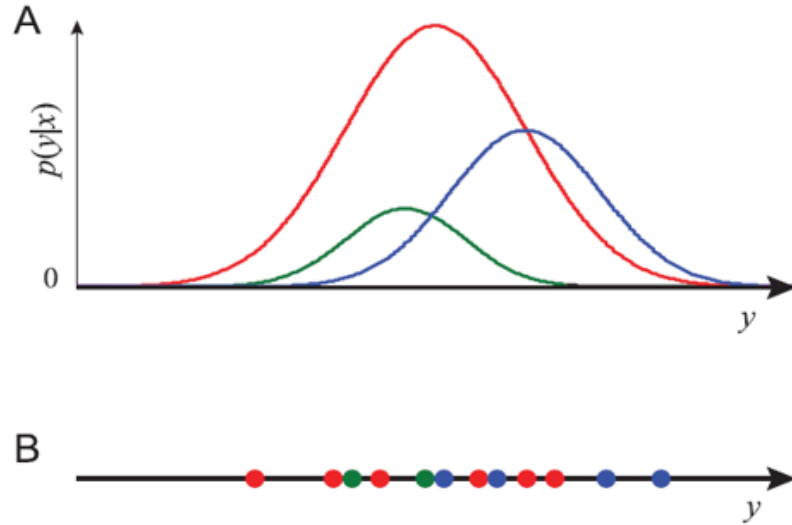
Burada,  $p(\cdot)$  kesikli rastgele değişkenin olasılık dağılım fonksiyonudur. Eşitlik 3.21.'de de görüleceği gibi bilgi içeriği,  $X$  rastgele değişkeninin belirsizliğinden,  $Y$  değişkeni bilindiği durumda  $X$  değişkenindeki belirsizliğin çıkarılmasıyla elde edilir. Böylece,  $Y$  değişkeninin  $X$  değişkeni içerisindeki bilgi miktarı ölçülmüş olur.

Birleşik model kapsamında, modelden kestirilen sağkalım olasılıklarının kişilerin gerçek durumları ile ilgili açıkladığı bilgi miktarı incelendiği için bir sayısal bir kategorik değişken varlığında bilgi içeriğinin hesaplanması gerekmektedir. Bu amaçla Ross (52), değişkenlerden biri kategorik diğeri sayısal olduğunda bilgi içeriğini hesaplamada en yakın komşu yaklaşımına dayalı bir yöntem önermiştir. Kategorik değişkenin  $X$  ve sayısal değişkenin  $Y$  olarak gösterildiği durumda bilgi

içeriği eşitlik 3.23 yardımıyla hesaplanabilir.

$$\begin{aligned}
 I(X, Y) &= H(X) + H(Y) - H(X, Y) \\
 &= - \sum_x p(x) \log(p(x)) - \int f(y) \log f(y) dy + \sum_x \int f(x, y) \log f(x, y) dy \\
 &= - \int f(y) \log(f(y)) dy + \sum_x \int f(x, y) \log(y|x) dy \\
 &= -\langle \log f(y) \rangle + \langle \log f(y|x) \rangle
 \end{aligned} \tag{3.23.}$$

Burada, X kesikli rastgele değişkeninin fonksiyonu  $p(\cdot)$  ile Y sürekli rastgele değişkeninin fonksiyonu  $f(\cdot)$  ile gösterilmiştir. Ross (52) tarafından önerilen yöntemde bilgi içeriği hesaplanırken  $(x, y)$  veri noktalarının bir listesi kullanılır. Birleşik olasılık dağılımı,  $f(x, y)$ , kesin olarak bilinemediği için k- en yakın komşu küme algoritması yardımıyla  $(x, y)$  veri çiftlerinin nasıl kümelendiğine bakılarak tahmin edilir. Şekil 3.1a'da üç kategorili bir X rastgele değişkeni ile sürekli bir Y değişkeninin birlikte dağılımı, Şekil 3.1b'de ise bu dağılımdaki gözlemlerin örnek bir gösterimi verilmiştir.

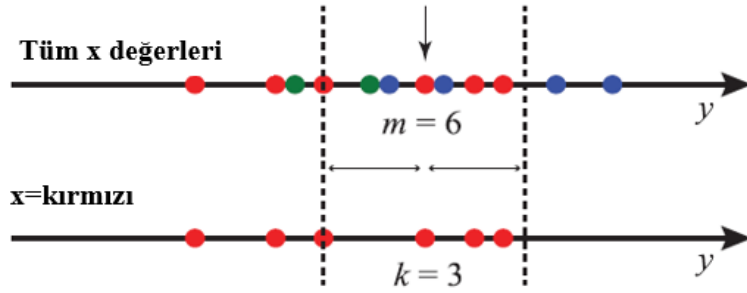


**Şekil 3.1.** Y sayısal değişkeni ile X üç kategorili (yeşil, kırmızı, mavi) değişkenin birlikte dağılımının gösterimi.

Şekil 3.1'deki dağılım için bilgi içeriği aşağıdaki adımlar izlenerek hesaplanabilir.

1. Veri setinden  $\{(x_i, y_i); i = 1, 2, \dots, N\}$  veri çifti seçilir.
2. En yakın komşu sayısı belirlenir (örn.  $k=3$ ).

3. Adım 1’de seçilen veri çiftinin hangi grupta olduğu belirlenir (yeşil, kırmızı, mavi) ve ait olduğu gruptan adım 2’de belirlenen sayıda komşusu seçilir (Şekil 3.2).
4. Adım 1’de seçilen veri çiftinin adım 3’de seçilen komşulara olan uzaklıkları hesaplanarak şekil 3.2’de kesikli çizgiler ile gösterilen aralık belirlenir.
5. Bütün  $(x_i, y_i)$  çiftleri içerisinde adım 4’de belirlenen aralık içerisine düşen  $(x_i, y_i)$  çiftleri belirlenir.
6. Adım 1 – 5, bütün  $(x_i, y_i)$  çiftleri için tekrarlanır ve bilgi içeriği eşitlik 3.24. yardımıyla hesaplanır.



**Şekil 3.2.** bilgi içeriği adımları için bir örnek gösterim.

Şekil 3.2’de en yakın komşu sayısı  $k = 3$  olarak alınmıştır. Burada rastgele seçilen ve kırmızı kategoride yer alan  $x_i$ ’nin en yakın üç komşusu ve bu komşulara olan uzaklıkları belirlenmiştir. Kesikli çizgilerle belirlenen komşu uzaklığının alanı tüm  $(x_i, y_i)$  çiftleri için değerlendirildiğinde bu alan içerisinde  $m = 6$  gözlemin yer aldığı görülmüştür. Elde edilen bu değerler kullanılarak her bir  $(x_i, y_i)$  veri çiftinin bilgi içeriğine olan katkısı eşitlik 3.24.’deki gibi hesaplanır. Bu işlem, bütün çiftler için tekrarlanır.

$$I_i = \Psi(N) - \Psi(N_{x_i}) + \Psi(k) - \Psi(m_i) \quad (3.24.)$$

Burada,  $\Psi(\cdot)$  fonksiyonu digamma fonksiyonudur. Digamma fonksiyonu, gamma fonksiyonunun logaritmik halidir. Gamma fonksiyonu çarpımsal forma sahip olduğundan gözlem sayısı arttıkça hesaplama zorluğu ortaya çıkmaktadır. Bu sorun, logaritmik digamma fonksiyonu kullanılarak çözülebilmektedir. Eşitlikteki  $N$  değeri toplam gözlem sayısını (şekil 3.2’te  $N = 12$ ),  $N_{x_i}$  ise  $i$  gözlemi,  $X$ ’in hangi kategorisine ait ise o kategorideki gözlem sayısını gösterir. Bilgi içeriğinin kestirimi tüm veri seti için eşitlik 3.24.’de elde edilen değerlerin beklenen değeri alınarak

eşitlik 3.25. ile hesaplanır.

$$I(X, Y) = E(I_i) = \Psi(N) - E(\Psi(N_{x_i})) + \Psi(k) - E(\Psi(m_i)) \quad (3.25.)$$

Bu tez kapsamında kullanılan birleşik model yaklaşımında, kategorik değişken kişinin gerçek durumu (sağ ya da ölü), sayısal değişken ise kestirilen sağkalım olasılıklarıdır. Sağkalım olasılıkları izlem süresi içerisinde dinamik olarak kestirildiği için eşitlik 3.25. ile verilen bilgi içeriği de dinamik olarak hesaplanmaktadır. Burada, kategorik değişken için üç farklı durum söz konusudur: (i) ölü, (ii) sağ ve (iii) sansür. Dinamik kestirimlerin elde edilmek istendiği hedef zaman noktası  $(s + t)$  dikkate alındığında kişilerin durumu aşağıdaki gibi belirlenir.

- (i) Ölü: Kişi  $[s, s + t]$  aralığında olayla karşılaşmış ise,
- (ii) Sağ: Kişinin sağkalım süresi  $(s + t)$ 'den büyük ise,
- (iii) Sansür: Kişi  $[s, s + t]$  aralığında olayla karşılaşmamış ve sağkalım süresi  $(s + t)$ 'den küçük ise.

Eşitlik 3.25.'de verilen bilgi içeriğinin yansız bir şekilde hesaplanabilmesi için gözlemlerin içerisinde bulunduğu kategorilerin kesin olarak bilinmesi gerekmektedir. Ancak, sansürlü gözlemler, belirli bir kategoriye ait olmadığı için bu gözlemlerin hesaplamalarda doğrudan kullanılması bilgi içeriğinde yanlılığa neden olmaktadır. Bu tez kapsamında sansürlü gözlemlerle ilgili bilgi içeriği yaklaşımına çözüm olarak, sansürlü gözlemlerin ölü ve sağ gruplara ağırlıkları oranında katkı sağlaması sağlanmıştır. Sansürlü gözlemler için modelden kestirilen sağkalım olasılıkları ağırlık olarak ele alınır ve eşitlik 3.25.'de verilen bilgi içeriği fonksiyonu sansürlü gözlemler ölü ve sağ gruba dahil edilerek iki parça halinde eşitlik 3.26. ve 3.27.'de verildiği gibi hesaplanır.

$$I_0(X, Y | X = 0) = E(I_0) = \Psi(N) - E(\Psi(N_{\text{sağ}} + (w_i N_{\text{sansür}}))) \\ + \Psi(k) - E(\Psi(m_{\text{sağ}} + (w_i m_{\text{sansür}}))) \quad (3.26.)$$

$$I_1(X, Y | X = 1) = E(I_1) = \Psi(N) - E(\Psi(N_{\text{ölü}} + ((1 - w_i) N_{\text{sansür}}))) \\ + \Psi(k) - E(\Psi(m_{\text{ölü}} + ((1 - w_i) m_{\text{sansür}}))) \quad (3.27.)$$

Eşitlik 3.26. ve 3.27.'nin ağırlıklı ortalaması alınarak ağırlıklandırılmış bilgi içeriği (ABİ) eşitlik (3.28)'de verildiği gibi elde edilebilir.

$$I(X, Y) = \frac{I_0(X, Y)(N_{\text{sağ}} + w_i N_{\text{sansür}}) + I_1(X, Y)(N_{\text{ölü}} + (1 - w_i) N_{\text{sansür}})}{N} \quad (3.28.)$$

Bu yöntemin bir avantajı, sansürlü gözlemlerin bulanık mantık yaklaşımı ile her iki gruba da katkı sağlayacak şekilde dikkate alınmasıdır.

### 3.5. Gerçek Veri Seti

Periton diyaliz (PD) yöntemi, böbrek yetmezliği olan hastalar için bir tedavi yöntemidir. Kronik periton diyaliz kişinin hayatı boyunca devam etmektedir. İki şekilde uygulanabilir: (i) SAPD (sürekli ayaktan PD) ve (ii) APD (aletli PD). PD alan hasta sayısı dünya genelinde 2008 yılında yaklaşık 150.000 iken bu sayı 2017 yılında 272.000'e yükselmiştir. Ayrıca, dünyadaki tüm diyaliz hastalarının yaklaşık % 11'inin PD kullandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, PD alan hastaların ölüm risklerinin, izlem süresi içerisinde hastalardan alınan serum albümin değerleri ile önceden kestirilip kestirilemeyeceği, diğer bir deyişle bu hastaların ölüm riski ile serum albümin değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelenecektir.

Çalışma verileri, Sipahioglu ve ark. (53) tarafından yayımlanan makale ve raporlardır. Verinin kullanımı için yazarın izni alınmıştır. Veriler, Erciyes Üniversitesi Nefroloji Anabilim Dalı'nda 1995 - 2007 yılları arasında PD'e başlayan toplam 511 hasta geriye dönük (retrospektif) olarak incelenmiştir. Beş yüz on bir hasta arasından orijinal makalede açıklanan dışlama kriterleri dikkate alındığında geriye 423 hasta kalmıştır. Dışlama kriterleri; 18 yaşın altında olma, iyileşme ve başka tedaviye ihtiyaç duymama, 90 günden az hayatta kalma ve önemli miktarda kayıp bilgisi olma olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada yukarıdaki dışlama kriterlerine göre çıkarılan kişilere ek olarak albümin değerleri eksik olan hastalarda çıkarılmış ve son olarak, araştırmaya 417 hasta ile devam edilmiştir. Hastaların, başlangıç değeri (0. ay) ve 6. ay, 12. ay, 18. ay, 24. ay, 30. ay, 36. ay, 42. ay, 48. ay, 54. ay ve 60. aydaki serum albümin değerleri dikkate alınmıştır. Hastaların ayrıca, demografik ve klinik veri olarak PD'ye başlangıç yaşı, cinsiyeti, böbrek hastalığı nedeni, eşlik eden hastalıklar bilgisi, önceki periton diyaliz öyküsü alınmıştır. Modelleme aşamasında, hastalık bilgilerini ayrı ayrı incelemek yerine kişilerdeki toplam hastalık sayısı dikkate alınmıştır. Periton diyaliz sisteminin bileşenlerinden birisi olan periton zarının geçirgenliği, sağkalım durumunu etkilediği varsayılarak yüksek ve düşük olarak iki kategoride değerlendirilmiştir. Ayrıca, periton diyaliz alan hastalarda karşılaşılan en önemli komplikasyon olan peritonit hızı da dikkate alınmıştır. Peritonit, karın zarının iltihaplanması ile ortaya çıkan bir hastalıktır.

Gerçek veri setinin birleşik modelleme yöntemi ile modellenmesi sürecinde karışık etkili doğrusal model aşamasında yanıt değişkeninin tekrarlı ölçümleri (serum albümin) yaş, periton zarı geçirgenliği ve peritonit hızı değişkenleri kullanılarak modellenmiştir. Sağkalım alt modelinde ise bağımsız değişkenler olarak yaş,

hemodiyaliz geçmişi, ek hastalık sayısı ve peritonit hızı dikkate alınmıştır.

### 3.6. Benzetim Çalışması

Gerçek veri setinden elde edilen sonuçların genellenebilmesi ve birleşik modelin farklı koşullar altındaki performansının değerlendirilmesi amacıyla bir benzetim çalışması yapılmıştır. Benzetim çalışmasında veriler model tabanlı olarak üretilmiştir. Bu aşamada iki farklı modelden yararlanılmıştır. Bu modellerden birincisi yanıt değişkeni üzerinde anlamlı etkiye sahip olan değişkenler ile kurulan ve eşitlik 3.29. ile verilen *doğru modeldir* ( $\mathcal{M}_1$ ). İkinci model ise yanıt değişkenine herhangi bir etkisi olmayan değişkenler ile kurulan ve eşitlik 3.30. ile verilen *yanlış modeldir* ( $\mathcal{M}_2$ ). Bu modellerden elde edilen model katsayıları ve rastgele etkiler benzetim verilerinin elde edilmesi için kullanılmıştır. Benzetim çalışmasında amaç, önerilen performans kriterlerinin farklı senaryolar altında doğru ve yanlış modellerde nasıl değiştiğini ve doğru modelin belirlenmesine ne yönde katkı sağladığını incelemektir.

$$\begin{aligned}
 \text{ALB}_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t) \\
 &= 4.131 - 0.006 \cdot \text{Yaş} - 0.346 \cdot \text{PZG} - 0.068 \cdot \text{PH} \\
 &\quad - 0.006 \cdot \text{zaman} + b_{i0} + b_{i1} \cdot \text{zaman} + \epsilon_i(t) \\
 h_i(t) &= h_0(t) \exp(0.035 \cdot \text{Yaş} + 0.877 \cdot \text{PD Öyküsü} + 0.453 \cdot \text{HS} \\
 &\quad + 0.623 \cdot \text{PH} - 0.739 \cdot m_i(t)) \tag{3.29.}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ALB}_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t) \\
 &= 3.619 - 0.005 \cdot \text{zaman} + b_{i0} + \epsilon_i(t) \\
 h_i(t) &= h_0(t) \exp(0.068 \cdot \text{Cinsiyet} - 1.487 \cdot m_i(t)) \tag{3.30.}
 \end{aligned}$$

Eşitlik 3.29. ve 3.30.'de kullanılan değişkenlerden, yaş ( *yıl*), peritonit hızı (PH, *epizod/hasta yıl*) ve hastalık sayısı (HS) değişkenleri nicel yapıda; periton zarı geçirgenliği (PZG, *düşük/yüksek*), hemodiyaliz geçmişi (PD öyküsü, *evet/hayır*) ve cinsiyet değişkenleri ise nitel yapıdadır. En uzun sağkalım süresi 144 ay (12 yıl) ile sınırlandırılmış ve veri setleri

- $n = \{100, 400, 800\}$  değerleri ile küçük, orta ve büyük olmak üzere üç farklı örneklem genişliği,
- $t = \{60, 120\}$  olmak üzere son tekrarlı ölçümün alındığı iki farklı zaman noktası

dikkate alınarak altı olası senaryo altında üretilmiştir. Her senaryo için, eğitim ve test setlerinin eşit büyüklükte alınması amacı ile örneklem genişliğinin iki katı büyüklükte bir veri seti üretilmiş, üretilen veri seti eğitim ve test seti olmak üzere rastgele iki eş parçaya bölünmüştür. Benzetim verileri R programlama dilinde **JM**<sup>1</sup> paketi içerisinde yer alan `simulateJM(...)` fonksiyonu kullanılarak üretilmiştir. Bu fonksiyon, nicel değişkenlerin dağılım özelliklerini ve nitel değişkenlerin frekans dağılımlarını gerçek veri setinden ve kurulan modelden elde etmekte ve bu özellikler ile verileri üretebilmektedir. Her senaryo için 200 veri seti üretilmiştir.

Model performansları, test seti üzerinde ROC eğrisi altında kalan alan, Brier skor ve bilgi içeriği kullanılarak değerlendirilmiştir. İzlem süresince referans zaman noktaları bir yıl aralıklar ile belirlenmiş (örn., 12, 24, 36, ...) ve her zaman noktasında bir yıl sonrasına ait dinamik kestirimler elde edilmiş, model performansları bu kestirimler üzerinden değerlendirilmiştir.

### 3.7. Destekleyici materyaller

Bu tez kapsamında analizler R programlama dilinde<sup>2</sup> yazılan kodlar aracılığı ile yapılmıştır. Birleşik modeller oluşturulurken **JM** (54), **nlme** (55) ve **survival** (56) paketlerinden yararlanılmıştır. Grafikler için ise **ggplot2** (57) paketi kullanılmıştır. Gerçek veri seti ve benzetim çalışması için R programlama dilinde yer alan ve/veya tez sahibi tarafından yazılan tüm kodlar GitHub<sup>3</sup> ortamında erişime açılmıştır.

---

<sup>1</sup> <https://cran.r-project.org/web/packages/JM/index.html>

<sup>2</sup> <https://cran.r-project.org/>

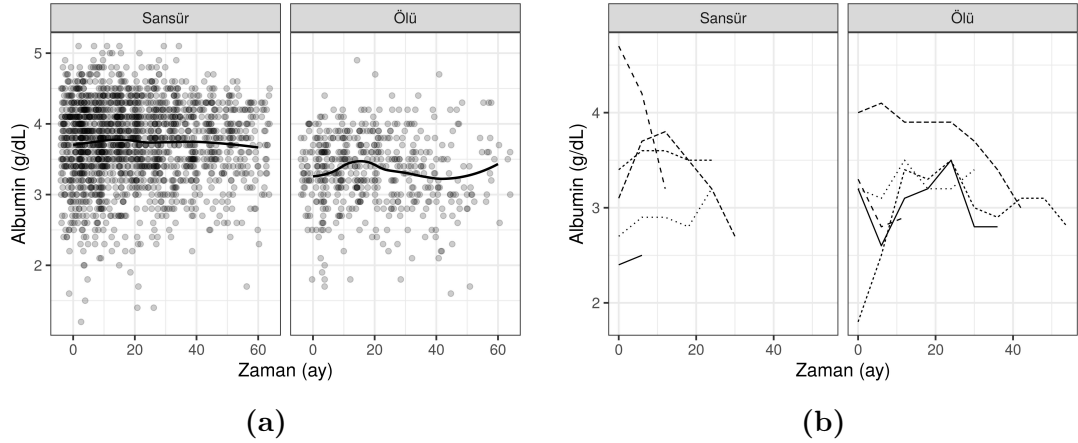
<sup>3</sup> <https://github.com/basolmerve/phd-supplementary.git>

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gerçek Veri Seti Sonuçları

Çalışmaya katılan 417 kişinin 86'sında (%20.6) izlem süreci içerisinde periton diyalize bağlı olarak ölüm gerçekleşmiş, 331 (%79.4)'i ise sansürlü olarak belirlenmiştir. Çalışmanın ortanca takip süresi 30 (dağılım aralığı: 3 – 137) aydır. Hastaların demografik ve klinik bilgileri için tanımlayıcı istatistikleri hem toplam hem de sağkalım grupları üzerinden Tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların 179 (%42.9)'u kadınlardan oluşmaktadır. İleri evre böbrek hastalığının nedenleri incelendiğinde 145 (%34.8) hastada böbrek hastalığının nedeni şeker hastalığı olarak belirlenmiş, bunu 62 (%14.9) hasta ile hipertansiyon ve 38 (%9.1) hasta ile glomerülonefrit izlemiştir. Böbrek hastalığının nedenine yönelik 112 (%27.1) hastada tanı konulamamıştır. Hastaların 50 (%12.0)'si PD öncesinde hemodiyaliz (HD) tedavisi almıştır. PD'ye başlama yaş ortalaması  $45.92 \pm 14.33$  olarak elde edilmiştir.

İzlem süresi içerisinde tüm hastalardan aynı zaman noktalarında tekrarlı olarak alınan serum albümin düzeyleri Şekil 4.1a'da gösterilmiştir. Serum albümin değerlerinin kişiye-özü olarak nasıl değişkenlik gösterdiğini incelemek için, ölen ve sansürlü gruplardan rastgele seçilen 5'er hastanın değerleri Şekil 4.1b'de verilmiştir.



**Şekil 4.1.** Her bir sağkalım durumu için serum albümin düzeylerinin eğrisi - (a) Tüm Hastalar (n=417), (b) Rastgele seçilen 10 hasta.

Şekil 4.1a'da verilen bütün hastalar için albümin değerleri incelendiğinde sansürlü bireylerde albümin değerlerinin zaman içerisinde önemli bir değişim göstermediği ve sabit seyrettiği görülmektedir. Ölen bireylerin değerleri incelendiğinde ise albümin değerlerinin 20'şer aylık aralıklar ile artış ve azalış eğiliminde



**Tablo 4.1.** Çalışmadaki kişilerin demografik ve klinik özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri – ortalama  $\pm$  std. sapma, ortanca [en küçük – en büyük] veya sayı (yüzde) kullanılmıştır.

Özellikler	Toplam (n: 417)	Ölen (n: 86)	Sansürlü (n: 331)
<b>Yaş</b>	45.92 $\pm$ 14.33	50.3 $\pm$ 13.76	44.78 $\pm$ 14.27
<b>VKİ</b>	23.61 $\pm$ 4.09	24.1 $\pm$ 4.15	23.49 $\pm$ 4.08
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	179 (42.9)	36 (41.9)	143 (32.0)
Erkek	238 (57.1)	50 (58.1)	188 (56.8)
<b>Böbrek Hastalıkları</b>			
Şeker hastalığı	145 (34.8)	39 (45.4)	106 (32.0)
Glomerülonefritit	38 (9.1)	6 (10.5)	32 (9.7)
Hipertansiyon	62 (14.9)	9 (10.5)	53 (16.0)
PBH	19 (4.6)	6 (7.0)	13 (3.9)
Diğer	41 (9.8)	9 (10.5)	32 (9.7)
Bilinmeyen	112 (27.1)	16 (18.6)	96 (29.0)
<b>Eşlik Eden Hastalıklar</b>			
KDH	92 (22.1)	35 (40.7)	57 (17.2)
Akciğer hastalığı	13 (3.1)	6 (7.0)	7 (2.1)
Hepatit	60 (14.4)	27 (31.4)	33 (9.9)
<b>PD öyküsü (Var)</b>	50 (12.0)	20 (23.3)	30 (9.1)
<b>PZG (Yüksek)</b>	208 (49.9)	45 (52.3)	163 (49.2)
<b>Hastalık sayısı</b>	1 [0 – 5]	2 [0 – 5]	1 [0 – 4]
<b>Periton hızı (epizod/hasta yıl)</b>	0.32 [0 – 5.33]	0.57 [0 – 3]	0.25 [0 – 5.33]

**KDH:** Kalp damar hastalığı, **VKi:** Vücut kitle indeksi, **PBH:** Polikistik böbrek hastalığı  
**PZG:** Periton zarının geçirgenliği

olduğu, genel olarak ise sansürlü bireylerden daha düşük seviyelerde seyrettiği görülmektedir. Ancak, bu eğilim bütün hastalarda benzer değildir. Grafik 4.1b’de de görüldüğü gibi hastaların albümin değerleri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Serum albümin değerlerinin ortalama alınarak ya da genel eğilime göre tekrarlı olarak değerlendirilmesi birçok hastanın durumunu özetlemede yeterli olmayacaktır. Birleşik modelin uygulanabilirliğini değerlendirmek için her iki gruptan da (ölü ve sansürlü) albümin değerleri zaman içerisinde yükselen ve düşüş gösteren toplam 4 kişi test seti olarak seçilmiş ve analiz aşamasına dahil edilmemiştir. Test seti olarak alınan kişilerin özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Birleşik model sonuçları iki alt model birlikte oluşturularak elde edilmiştir. İlk aşamada, yanıt değişkeni olarak alınan serum albümin değerleri, kişiye-özümlü sonuçları analiz edebilmek için karışık etkili doğrusal modeller ile modellenmiş, kişiye özgü rastgele kesim noktaları ve eğimler elde edilmiştir. Serum albümin değerlerinin zaman içerisindeki değişimi üzerinde etkili olabilecek açık-

**Tablo 4.2.** Test seti için seçilen dört kişinin özellikleri.

Özellikler	Kişi No:42	Kişi No:160	Kişi No:245	Kişi No:355
Yaş	57	55	37	63
VKİ	29.2	25.1	30.1	18.4
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
PD öyküsü	Yok	Var	Var	Yok
PZG	Var	Var	Var	Var
Ek hastalık sayısı	2	1	0	2
Peritonit hızı	1	0.247	0	0.15
Sağkalım süresi	60	97	70	80
Durum	Sansür	Sansür	Ölüm	Ölüm

**PZG:** Periton zarı geçirgenliği

layıcı değişkenler, tek değişkenli karışık etkili model yardımı ile belirlenmiştir. PD'ye başlangıç yaşı ( $p < 0.001$ ), periton zarının geçirgenliği (PZG) ( $p < 0.001$ ), ek hastalık sayısı (HS) ( $p < 0.001$ ) ve peritonit hızı (PH) ( $p = 0.014$ ) serum albümin değerleri ile ilişkili değişkenler olarak bulunmuştur. Bu değişkenler birleşik model aşamasında çoklu karışık etkili modelde kullanılmıştır. Değişkenler birlikte değerlendirildiğinde ise ek hastalık sayısının etkisi anlamsız bulunmuş ve son modele alınmamıştır ( $p = 0.062$ ). Serum albümin değerleri için elde edilen karışık etkili model eşitlik 4.1.'de verilmiştir.

$$\begin{aligned}
ALB_i(t) &= \beta_0 + \beta_1 Yaş + \beta_2 PZG + \beta_3 PH + \beta_4 zaman \\
&\quad + b_{i0} + b_{i1} zaman + \epsilon_i(t) \\
&= m_i(t) + \epsilon_i(t)
\end{aligned} \tag{4.1.}$$

Birleşik modelin ikinci aşamasında ise sağkalım alt modeli kullanılmıştır. Bu modelde, sağkalım süresini etkileyen açıklayıcı değişkenleri belirlemede tek değişkenli Cox orantılı risk modeli kullanılmış, PD'ye başlangıç yaşı ( $p < 0.001$ ), PD öyküsü ( $p = 0.021$ ), ek hastalık sayısı (HS) ( $p < 0.001$ ) ve peritonit hızı (PH) ( $p < 0.001$ ) sağkalım sürelerini etkileyen bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. Eşitlik 4.1.'de verilen karışık etkili model ile sağkalım alt modeli birlikte modellenerek hatalardan arındırılmış albümin değerleri ( $m_i(t)$ ) sağkalım alt modeline farklı ilişki parametreleştirme yaklaşımları da dikkate alınarak eklenmiş ve eşitlik

4.2.'de verilen birleşik modeller elde edilmiştir.

$$\begin{aligned}
\text{Model 1 : } h_i(t) &= h_0(t) \exp(\gamma_1 \text{yaş} + \gamma_2 \text{PD Öyküsü} + \gamma_3 \text{HS} + \gamma_4 \text{PH} + \alpha_1 m_i(t)) \\
\text{Model 2 : } h_i(t) &= h_0(t) \exp(\gamma_1 \text{yaş} + \gamma_2 \text{PD Öyküsü} + \gamma_3 \text{HS} + \gamma_4 \text{PH} + \alpha_1 m_i(t) + \alpha_2 m'_i(t)) \\
\text{Model 3 : } h_i(t) &= h_0(t) \exp\left(\gamma_1 \text{yaş} + \gamma_2 \text{PD Öyküsü} + \gamma_3 \text{HS} + \gamma_4 \text{PH} + \alpha_1 \int_0^t m_i(s) ds\right) \\
\text{Model 4 : } h_i(t) &= h_0(t) \exp(\gamma_1 \text{yaş} + \gamma_2 \text{PD Öyküsü} + \gamma_3 \text{HS} + \gamma_4 \text{PH} + \alpha_1 b_i) \quad (4.2.)
\end{aligned}$$

Burada, başlangıç risk fonksiyonu ( $h_0(t)$ ) için alt bölüm 2.3.1'de bahsedilen fonksiyonlardan model uyumuna en çok katkıyı sağladığı görülen Weibull dağılımı kullanılmıştır. Birleşik model sonuçları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Modellerden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde serum albümin değerleri ile ölüm riski arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Birinci modelde,  $t$  zaman noktası üzerinden ilişki değerlendirilmiş ve serum albümin değerinde diğer değişkenlere göre düzeltme yapıldıktan sonra bir birimlik azalış olması durumunda ölüm riskinin yaklaşık 2.1 ( $1/\exp(-0.739)$ ) kat arttığı görülmüştür ( $p=0.014$ ). İkinci modelde, birinci modele ek olarak ölüm riski ile serum albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi tanımlamada  $t$  noktasındaki eğim parametresi de ( $\alpha_2$ ) modele dahil edilmiştir. Eğim parametresi bir kişinin serum albümin değerinin  $t$  zaman noktasındaki değişim hızını göstermektedir. İkinci model için serum albümin değerlerinin değişim hızı ile ölüm riski arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p=0.039$ ). Üçüncü modelde, ilişkiyi tanımlamada birikimli etkiler yani serum albümin değerlerinin belirli bir  $s$  zaman noktasına kadar alınan tüm ölçüm bilgileri kullanılmış ve ölüm riski ile arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p=0.007$ ). Serum albümin değerlerinin birikimli etkisindeki bir birimlik azalış, ölüm riskini 4.61 ( $1/\exp(-1.529)$ ) kat arttırmaktadır. Dördüncü modelde ise albümin değerlerinin tekrarlı ölçümleri ile ölüm riski arasındaki ilişkiyi tanımlamada uzunlamasına veri modelindeki kişiye özgü eğriler dikkate alınmış ve bu eğrilerin anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0.172$ ).

Birleşik modellerin model uyumu Bayesçi Bilgi Kriteri (Bayesian Information Criteria, BIC) kullanılarak değerlendirilmiştir. BIC değerinin düşük olması modelin uyumunun ve kestirim doğruluğunun iyi olduğunu gösterir. BIC değerlerine bakıldığında, en düşük kestirim performansını dördüncü model gösterse de dört modelin BIC değerlerinin birbirinden çok farklı sonuçlar vermediği söylenebilir.

Birleşik modellerde kestirim doğruluğunu genel olarak değerlendirmek (AIC, BIC vb. ölçümlerle) yerine dinamik kestirimler üzerinden değerlendirme yapmak tercih edilmektedir. Model performanslarını eğitim verisi ile değerlendirmek per-

**Tablo 4.3.** Birleşik model sonuçları – Gerçek veri seti

Model 1				Model 2				
Uzunlamasına alt model								
	%95 G.A.				%95 G.A.			
	Katsayı	Alt	Üst	p	Katsayı	Alt	Üst	p
Yaş	-0.006	-0.009	-0.003	< 0.001	-0.006	-0.009	-0.003	0.001
PZG	-0.346	-0.432	-0.260	< 0.001	-0.344	-0.429	-0.258	< 0.001
PH	-0.068	-0.128	-0.008	0.026	-0.069	-0.129	-0.008	0.025
Zaman	-0.006	-0.008	-0.004	< 0.001	-0.006	-0.008	-0.004	< 0.001
$\sigma$	0.354				0.353			
Sağkalım alt modeli								
	%95 G.A.				%95 G.A.			
	Katsayı	Alt	Üst	p	Katsayı	Alt	Üst	p
Yaş	0.035	0.017	0.053	< 0.001	0.040	0.021	0.050	< 0.001
PD öykü	0.877	0.326	1.428	0.002	0.841	0.278	1.404	0.003
HS	0.453	0.205	0.702	< 0.001	0.514	0.259	0.770	< 0.001
PH	0.623	0.279	0.966	< 0.001	0.634	0.279	0.989	0.001
$\alpha_1$	-0.739	-1.329	-0.147	0.014	-0.894	-1.501	-0.287	0.004
$\alpha_2$					0.419	0.021	0.818	0.039
BIC <sup>†</sup>	3753.8				3755.2			
Model 3				Model 4				
Uzunlamasına alt model								
	%95 G.A.				%95 G.A.			
	Katsayı	Alt	Üst	p	Katsayı	Alt	Üst	p
Yaş	-0.006	-0.009	-0.003	< 0.001	-0.006	-0.009	-0.003	0.001
PZG	-0.347	-0.433	-0.261	< 0.001	-0.343	-0.428	-0.257	< 0.001
PH	-0.068	-0.128	-0.008	0.026	-0.069	-0.129	-0.009	0.025
Zaman	-0.006	-0.008	-0.004	< 0.001	-0.006	-0.008	-0.004	< 0.001
$\sigma$	0.353				0.353			
Sağkalım alt modeli								
	%95 G.A.				%95 G.A.			
	Katsayı	Alt	Üst	p	Katsayı	Alt	Üst	p
Yaş	0.034	0.016	0.052	< 0.001	0.039	0.020	0.058	0.001
PD öykü	0.863	0.312	1.413	0.002	0.940	0.388	1.492	0.001
HS	0.449	0.202	0.697	< 0.001	0.521	0.273	0.770	< 0.001
PH	0.614	0.272	0.955	< 0.001	0.674	0.333	1.015	< 0.001
$\alpha_1$	-1.529	-2.633	-0.425	0.007	0.281	-0.122	0.685	0.172
BIC <sup>†</sup>	3754.5				3760.5			

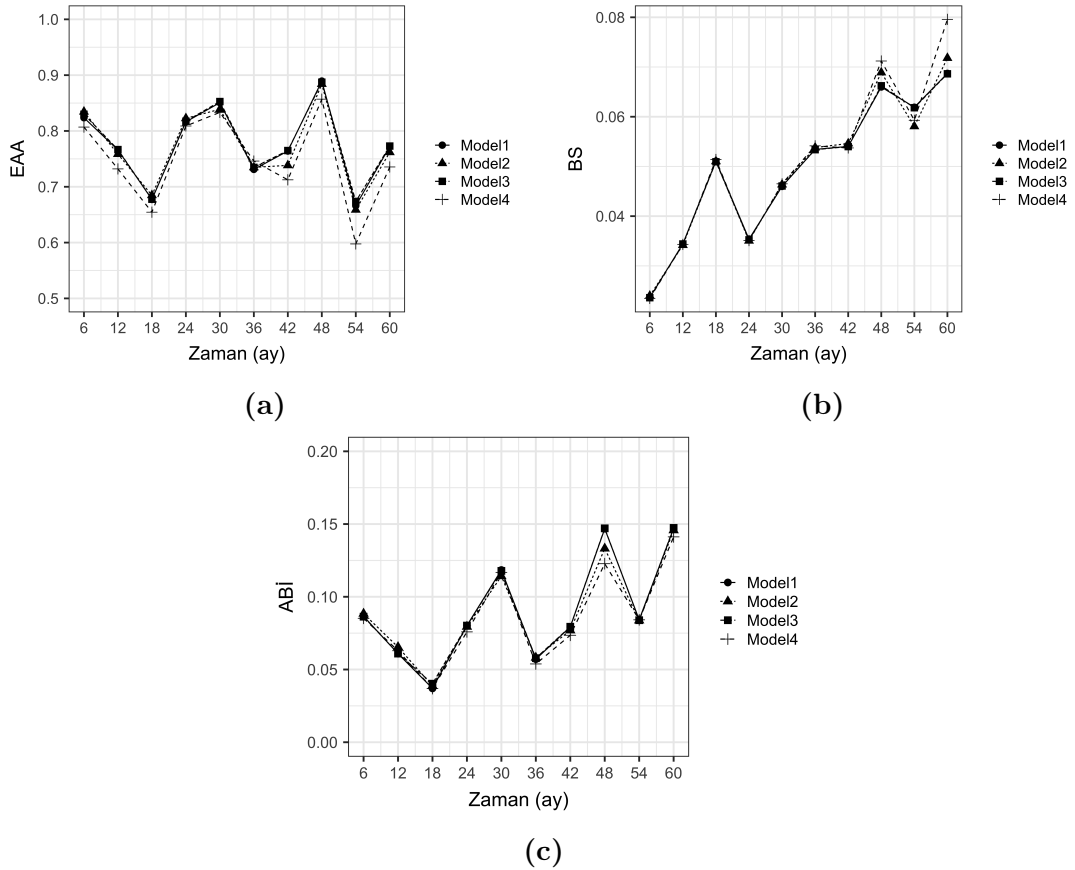
† BIC değerleri birleşik modelin uyumunu göstermektedir.

formansın beklenenden yüksek elde edilmesine neden olur. Bu nedenle, model performanslarının ya dışarıdan alınan farklı bir test verisi ile ya da eğitim verisi üzerinde çapraz geçerlilik yöntemleri kullanılarak incelenmesi önerilir. Bu çalışmada dışarıdan bir test verisi elde edilemediği için eğitim verisi üzerinde 5 parçalı 10 tekrarlı çapraz geçerlilik yöntemi kullanılmıştır. Dinamik kestirimlerin doğruluğunun değerlendirilmesinde uzman görüşü ile klinik anlamlılık göz önüne alınarak ufuk (horizon) zamanı  $t = 6$  ay olarak seçilmiştir. Her bir zaman noktasında modelin 6 ay sonraya ait kestirim performansları çapraz geçerlilik yöntemi ile elde edilmiştir. İzlem süresince tekrarlı ölçümlerin alındığı her zaman noktası için risk altında olan ve ölen kişi sayıları değişmektedir. Her bir tekrarlı ölçüm zaman noktası için (0, 6, 12, ...) bu zaman noktasından önce ölen veya izlemde çıkan kişilerin dışlanması sonrasında ölen/risk altındaki kişilerin dağılımları Tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Çalışmanın başından 60. aya kadar ölçümlerin alındığı altı aylık zamanlarda kişilerin dağılımı

Tekrar noktası	Toplam	Ölü	Sağ
0	413	86	327
6	396	82	314
12	332	77	255
18	282	66	216
24	247	57	190
30	209	49	160
36	166	40	126
42	144	33	111
48	126	27	99
54	98	19	79
60	81	15	66

Dinamik kestirimlerin doğruluğunu değerlendirmede zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan, Brier skor ve bu tez kapsamında bilgi içeriği yaklaşımı kullanılmış, elde edilen sonuçlar Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Şekil 4.2a'da zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan sonuçları değerlendirildiğinde modellerin ayırım performanslarının  $[0.6 - 0.9]$  aralığında değiştiği görülmektedir. Model 4, birçok zaman noktasında diğer modellerden daha düşük ayırım performansına sahiptir. Diğer modeller ise büyük ölçüde benzer sonuçlar vermektedir. En iyi ayırım performansı, 48. aya kadar yaşadığı bilinen kişilerin bilgileri kullanılarak 6 ay sonraki sağkalım durumlarının kestirilmesinde elde edilmiştir. Modeller genel olarak



**Şekil 4.2.** Modellerin dinamik kestirim performanslarının değerlendirilmesi: (a) Zaman bağlı ROC eğrisi altında kalan alan, (b) Brier skor, (c) Ağırlıklandırılmış bilgi içeriği.

değerlendirildiğinde 6, 30 ve 48. aylarda elde edilen kestirimlerin diğer zaman noktalarına göre daha başarılı olduğu görülmektedir. Brier skorları incelendiğinde ise zaman ilerledikçe modellerin kestirim hatalarının arttığı söylenebilir. Modellerin hata miktarları [6 – 42] ay aralığında benzerlik gösterirken, 42. aydan sonra Model 4'ün diğer modellere göre çoğunlukla daha fazla hatalı kestirimler verdiği görülmüştür. Kırk ikinci aya kadar olan zaman noktalarında ise dört model de kestirim hatası açısından benzer sonuçlar vermektedir (Şekil 4.2b). Oluşturulan modeller için bilgi içeriği sonuçları Şekil 4.2c'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, modellerin 36 aya kadar olan zaman aralığında açıklamış oldukları belirsizlik miktarları oldukça benzerdir. Model 4 tarafından açıklanan bilgi miktarı 36. aydan sonra diğer modellere göre daha düşük bulunmuştur. En fazla bilgi kazanımının 48. ve 60. aya kadar olan bilgiler kullanıldığında elde edildiği görülmüştür. Genel olarak değerlendirildiğinde ise bilgi içeriğinin zamanla artış eğiliminde olduğu söylenebilir. İncelenen modeller için elde edilen kestirim performans sonuçlarına göre erken zamanlarda modeller arasında önemsenmeyecek düzeyde farklılıklar olduğu, ileriki zamanlarda ise Model 4'ün daha düşük performansa sahip olduğu

söylenbilir. Bu nedenle, ileriki analizler için tüm modelleri kullanmak yerine modeller arasında en basit ve yorumlanabilir model olması açısından Model 1 ile devam edilmiştir.

Kişiselleştirilmiş dinamik risk kestirimlerinin incelenmesi amacıyla veri setinden seçilen 42, 160, 245 ve 355 numaralı kişilerin oluşturduğu 4 kişilik test setine ait hasta düzeyindeki sonuçlar Şekil 4.3 – 4.6’da verilmiştir. Çalışmadaki 42 numaralı sansürlü hastanın (sağkalım süresi: 60 ay) sonuçları Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Şekil 4.3a’da kesikli dikey çizginin sol tarafında serum albümin değerlerinin belirli zaman noktalarına kadar olan tekrarlı ölçümleri ve kestirilen eğrisi, sağ tarafında ise belirlenen zaman noktasına kadar alınan tekrarlı ölçümler yardımı ile kestirilen sağkalım olasılıkları gösterilmiştir. Sağkalım olasılıkları, her bir kişinin son alınan ölçüm zamanından ileriye doğru beş yıllık zaman dilimi için kestirilmiştir. Şekil 4.3a’da görüldüğü gibi 42 numaralı hastanın serum albümin değerleri zaman içerisinde düşüş göstermektedir. Bu durum hastanın izlem süresi içerisindeki kestirilen sağkalım olasılıklarının azalmasına neden olmaktadır. Şekil 4.3b’de ise dinamik kestirimler, tüm zaman noktaları için hesaplanmış, aynı grafik üzerinde sağkalım olasılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Örneğin, başlangıç zamanı  $s:42$  için elde edilen çizgi, kişinin 42 ay yaşadığı bilindiğinde, 6 aylık aralıklar ile 102. aya kadar ( $s + t = 48, 54, \dots, 102$ ) olan sağkalım olasılıklarını göstermektedir. Bu kişinin bütün tekrarlı ölçümleri ( $t = 0, 6, 12, \dots, 42$ ) dikkate alındığında son zaman noktasındaki ( $s + t = 102\text{ay}$ ) sağkalım olasılığı  $\pi_{(id:42)} < 0.20$ ’dir. Özellikle serum albümin değerlerinin son zaman noktalarındaki düşüşünün 36 ve 42 aylık bilginin kullanılması ile elde edilen sağkalım kestirimlerinde etkisi gözlenmiştir. Bu zaman noktaları için elde edilen kestirimlerde 102. aydaki sağkalım olasılıklarının daha düşük olduğu görülmektedir (Şekil 4.3b).

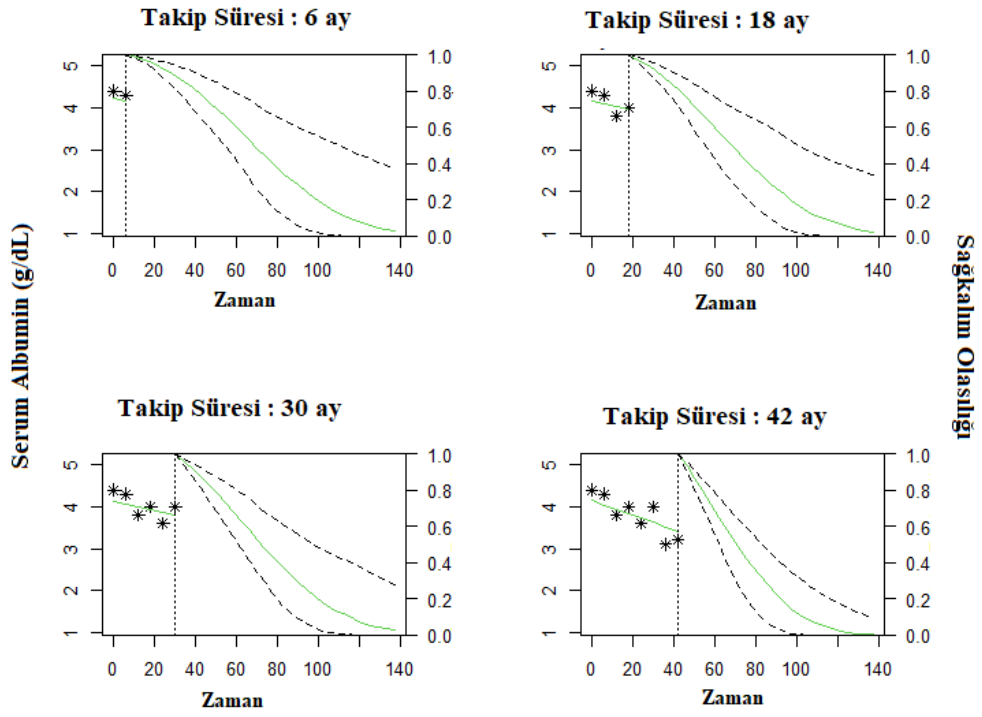
Yüz altmış numaralı hastanın sonuçları ise Şekil 4.4’de gösterilmiştir. Bu kişi sansürlüdür. Şekil 4.4a’ya göre kişinin çalışma başında alınan serum albümin değerleri ile elde edilen sağkalım olasılığı ( $\pi_{id:160} | s = 6$ )  $\cong 0.0$  iken 36. aya kadar olan ölçümler dikkate alındığında sağkalım olasılığı ( $\pi_{id:160} | s = 36$ )  $\cong 0.2$ ’ye yükselmiştir. Bunun nedeni olarak serum albümin değerlerinin izlem süresi içerisinde hafif düzeyde artış göstermesi söylenebilir. Şekil 4.4b’de de görüldüğü gibi tekrarlı ölçümlerin alındığı izlem süresi arttıkça zaman ile artış gösteren serum albümin değerlerinin bir sonucu olarak sağkalım olasılığının arttığı görülmektedir. En düşük sağkalım olasılığının 12. ayda görülmesinin nedeni Şekil 4.4a’da da görüldüğü gibi 12. ay ölçümündeki düşüştür.

İki yüz kırk beş numaralı hastanın sonuçları Şekil 4.5’de gösterilmiştir. Bu kişi, 70. ayda ilgilenilen olayla karşılaşmıştır. Ancak, grafiklere bakıldığında kişi-

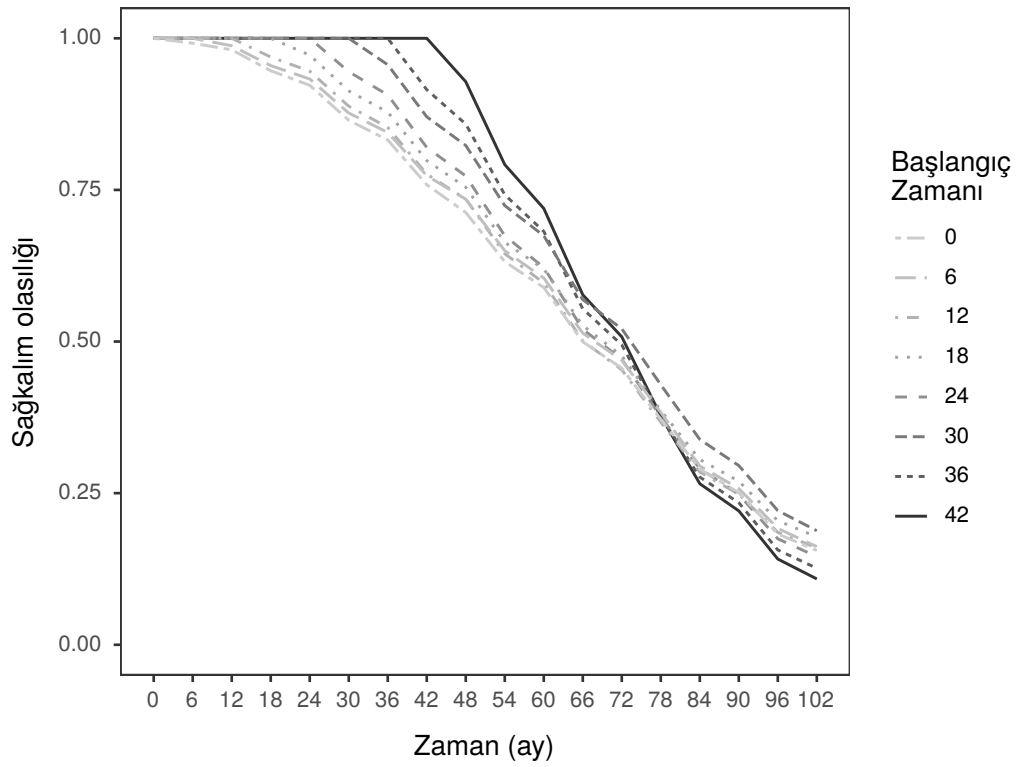
nin 120. aydaki sağkalım olasılığı  $[0.55 - 0.81]$  aralığındadır. Kişinin, ilgilenilen olayla karşılaşmış olmasına rağmen serum albümin değerlerinin zaman içerisinde yükselmesinin sağkalım olasılığının yüksek kestirilmesine neden olduğu söylenebilir.

Üç yüz elli beş numaralı hastanın sonuçları Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Bu kişi, 80. ayda ilgilenilen olayla karşılaşmıştır. Grafıklere bakıldığında da çalışma başında alınan serum albümin değerleri ile elde edilen sağkalım olasılığı 140. zaman noktasında sıfıra yakın bir değer olarak kestirilirken zaman içerisinde serum albümin değerlerinde düşüş olması sağkalım olasılığının daha yakın zaman noktalarında ( $s + t \cong 110$ . ay) sıfıra yakınsamasına neden olmuştur. Grafik 4.6b.'de 42. zaman noktasına kadar olan bilgiler dikkate alındığında beş yıl sonraki sağkalım olasılığı diğer zaman noktalarına göre daha düşük kestirilmiştir. Bunun nedeni olarak, Grafik 4.6a'da görüldüğü gibi 42. zaman noktasındaki serum albümin değerinin oldukça düşük bir değer alması gösterilebilir.



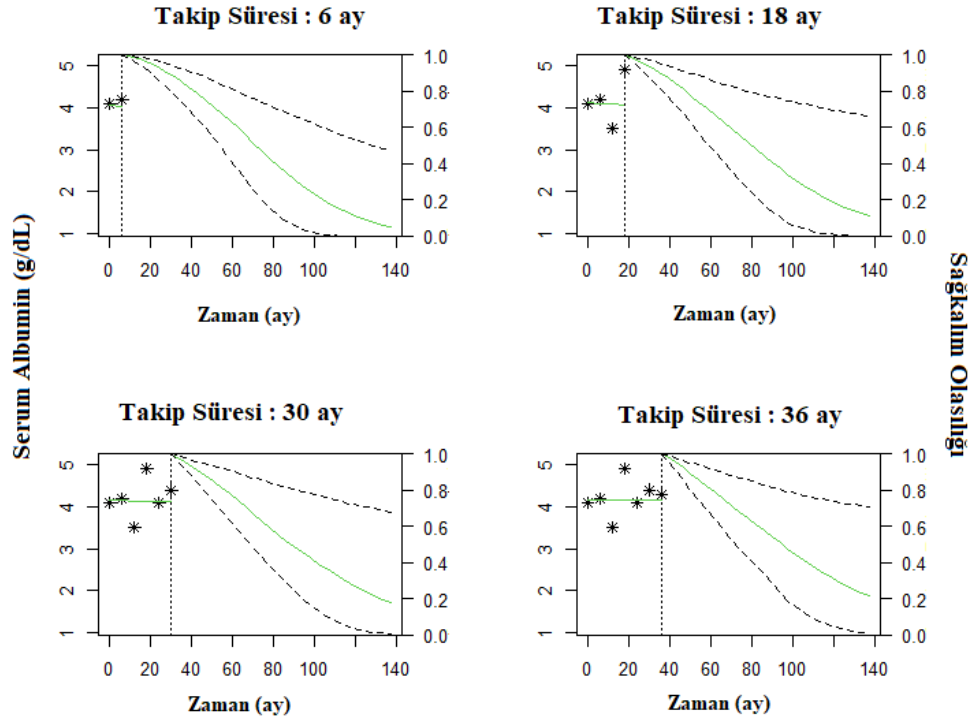


(a)

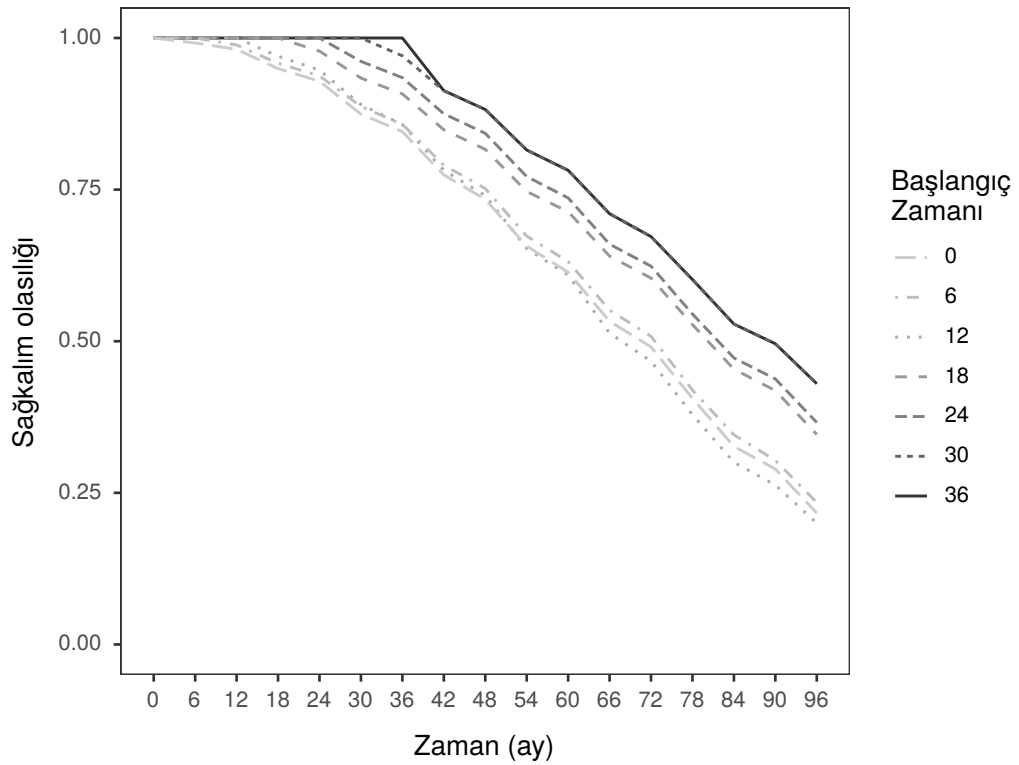


(b)

**Şekil 4.3.** Test veri setindeki 42 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Sansürlü): (a)  $t=6, 18, 30$  ve  $42$ . ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.

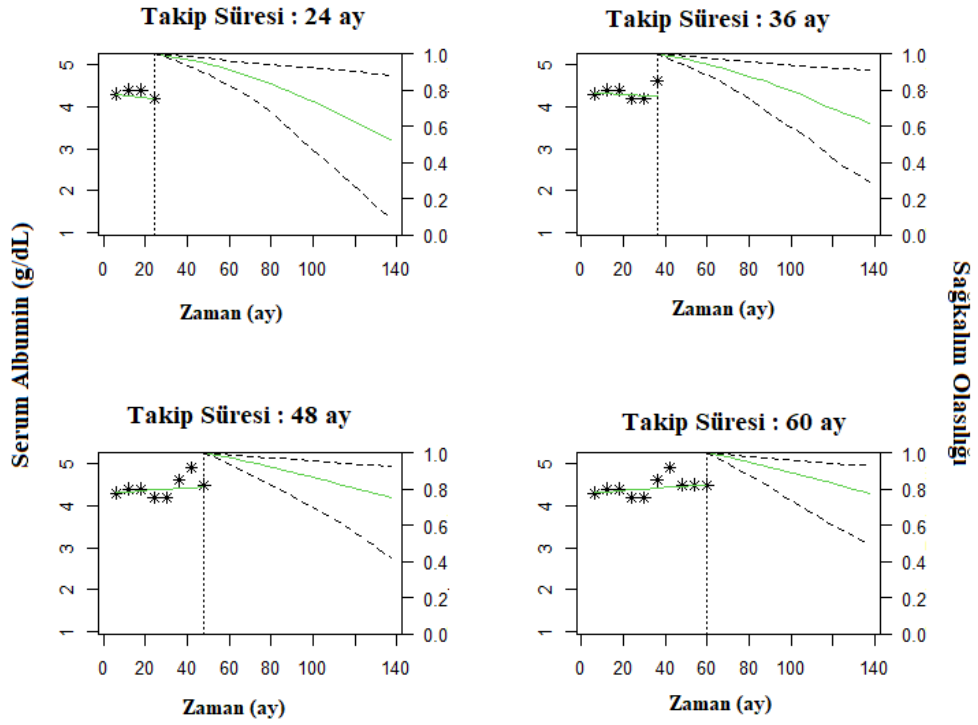


(a)

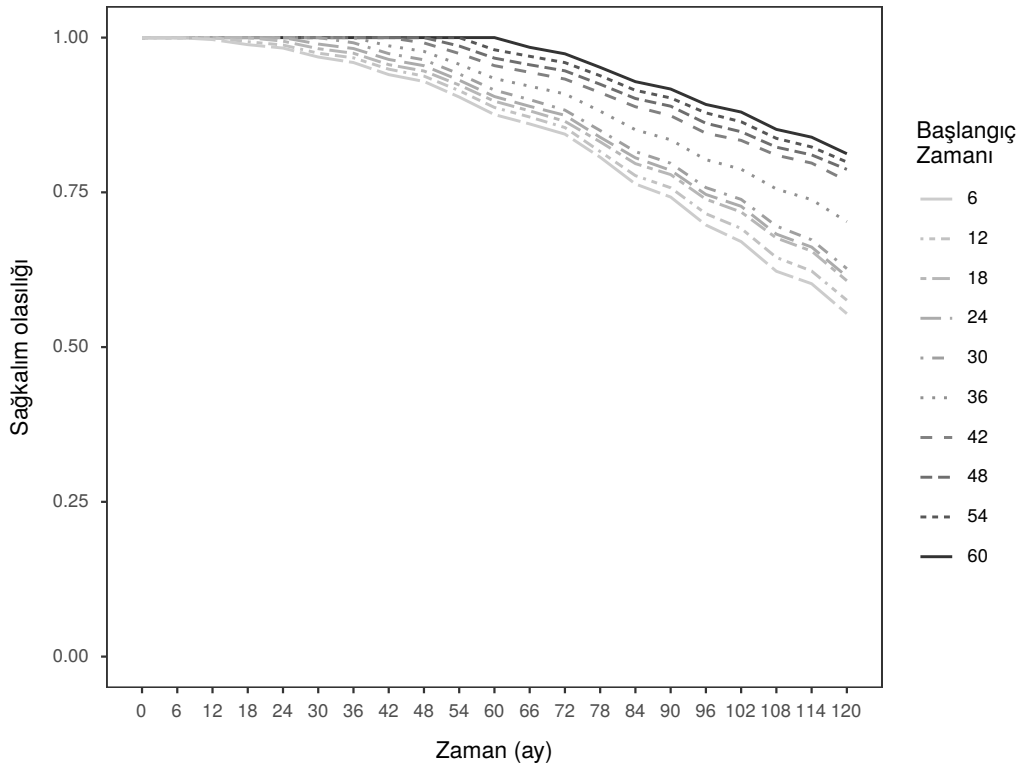


(b)

**Şekil 4.4.** Test veri setindeki 160 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Sansürlü): (a)  $t=6, 18, 30$  ve  $36$ . ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.

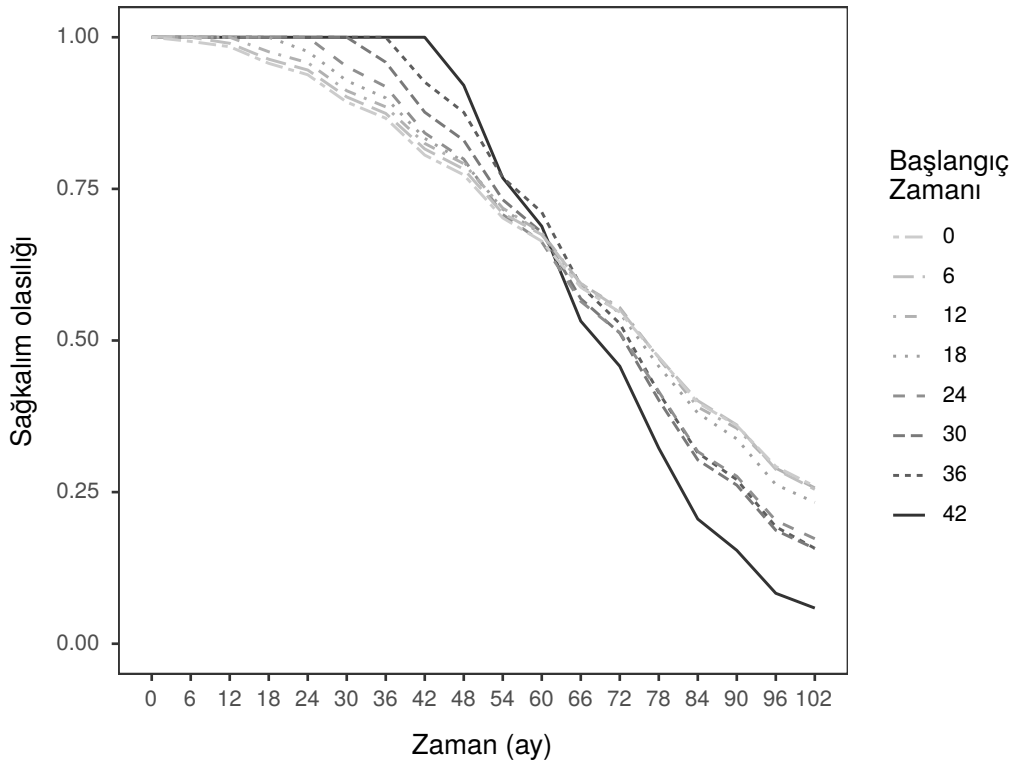
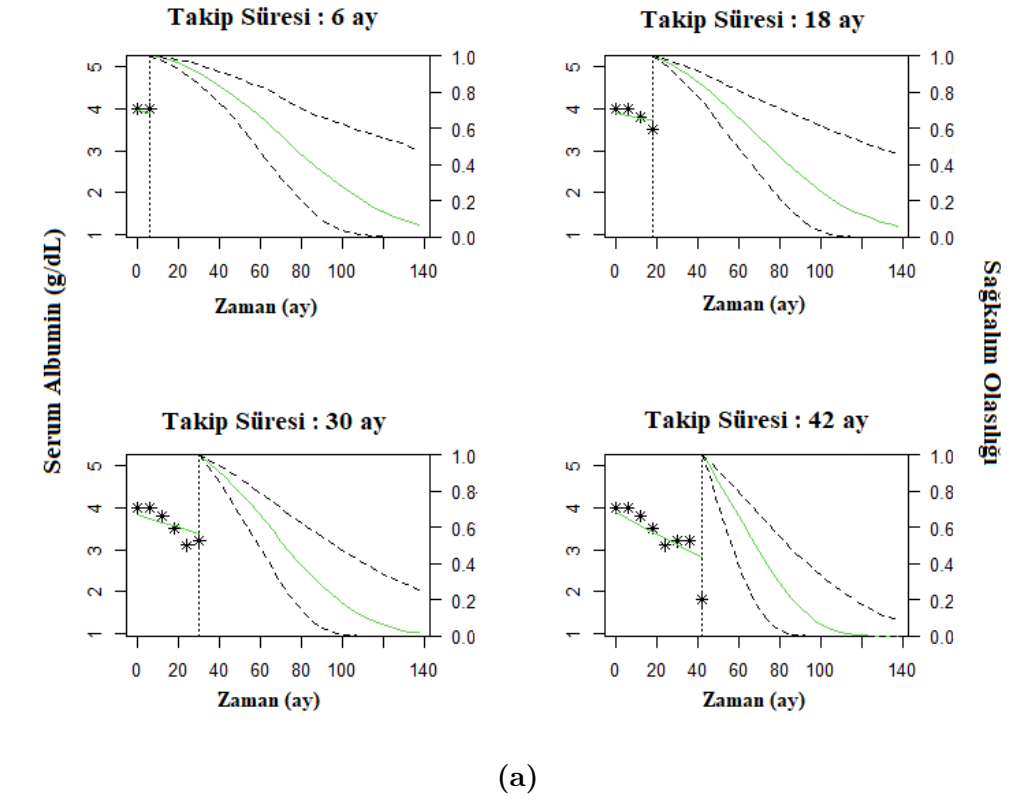


(a)



(b)

**Şekil 4.5.** Test veri setindeki 245 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Ölen): (a)  $t=24, 36, 48$  ve  $60$ . ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.

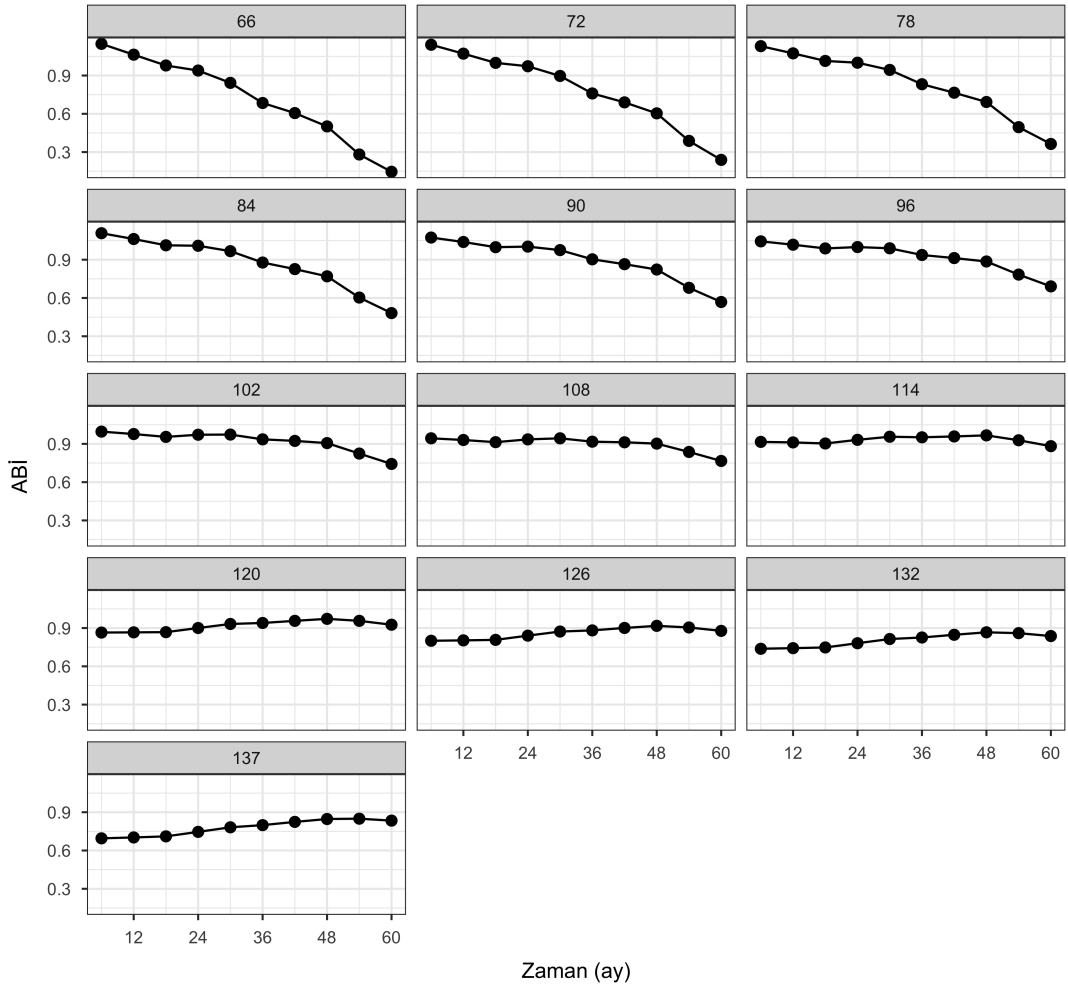


**Şekil 4.6.** Test veri setindeki 355 numaralı kişinin dinamik kestirimleri, (Ölen): (a)  $t=6, 18, 30$  ve  $42$ . ay için, (b) Genel dinamik kestirimleri.

Bu çalışmada, incelenmek istenen bir diğer konu da ileriye dönük sağkalım kestirimlerinde hangi zaman noktasına kadar alınan ölçümlerle en fazla bilginin elde edildiğidir. Bu amaçla, çalışmanın her bir tekrar noktasına kadar alınan ölçümlerin, son tekrar noktasından ileriki zamanlar için verdiği bilgi miktarları bilgi içeriği yaklaşımıyla incelenmiştir. Çalışmada, serum albümin değerlerine ait tekrarlı ölçümler çalışma başından itibaren en fazla 60. aya kadar altı ayda bir alınmıştır. Bu zaman aralığında her ölçüm noktası için elde edilen veriler kullanılarak 60. aydan çalışmanın sonuna kadar (137. ay) 6 aylık aralıklar ile sağkalım kestirimleri elde edilmiştir. Bu değerlendirmede tekrarlı ölçümlere ait zaman noktaları ve ileriye dönük kestirim yapılacak zaman noktaları aynı anda dinamik olarak değişmektedir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Burada, x eksenini serum albümin değerlerinin tekrarlı ölçüm noktalarını  $(0, 6, \dots, 60)$  ve y eksenini model kestiriminden elde edilen bilgi içeriğini göstermektedir. Sağkalım kestirimleri yardımı ile bilgi içeriğinin elde edildiği ileriki zaman noktaları ise her grafiğin yukarısında belirtilmiştir. Örneğin, ilk satır ve ilk sütunda yer alan grafik, oluşturulan modelin her bir tekrar noktasının 66. aydaki sağkalım durumları için verdiği bilgi içeriğini gösterir. Şekil 4.7’de hastaların [66 – 102] ay aralığındaki sağkalım durumları incelendiğinde genellikle çalışmanın erken dönemlerinde alınan ölçümlerinin daha fazla bilgi verdiği görülmüştür. Her bir zaman noktasını kendi içerisinde değerlendirmek amacıyla Şekil 4.7’de verilen grafiklerin Y-ekseni değerleri serbest bırakılmış, her bir alt grafiğin eksen limitleri Şekil 4.8’de verildiği gibi kendi içerisinde belirlenmiştir. Şekil 4.8’e göre çalışmanın erken dönemlerinde alınan ölçümler, hastaların [66 – 108] ay aralığındaki sağkalım durumları ile ilgili daha fazla bilgi vermektedir. Ancak, 108. aydan sonraki zamanlar için yapılan tahminlerde başlangıçtaki ölçümlerin değil, son zamanlara doğru alınan ölçümlerin daha fazla bilgi vermeye başladığı görülmüştür. Sonuç olarak, sağkalım tahmini yapılmak istenen hedef zaman noktası ölçüm alınan son zaman noktasına yakın ise çalışmanın erken dönemlerinde, uzak ise çalışmanın geç dönemlerinde alınan tekrarlı ölçümlerin daha fazla bilgi sağladığı görülmüştür. Çalışmanın klinik amacına uygun olarak, sağkalım olasılıkları kestirilmek istenen zaman noktası için izlem süresi içerisinde hangi zaman noktasında en fazla bilginin elde edildiği ve bilgi içeriğinin zamanla nasıl değiştiği bu yaklaşım ile incelenebilmektedir.

## 4.2. Benzetim Çalışması Sonuçları

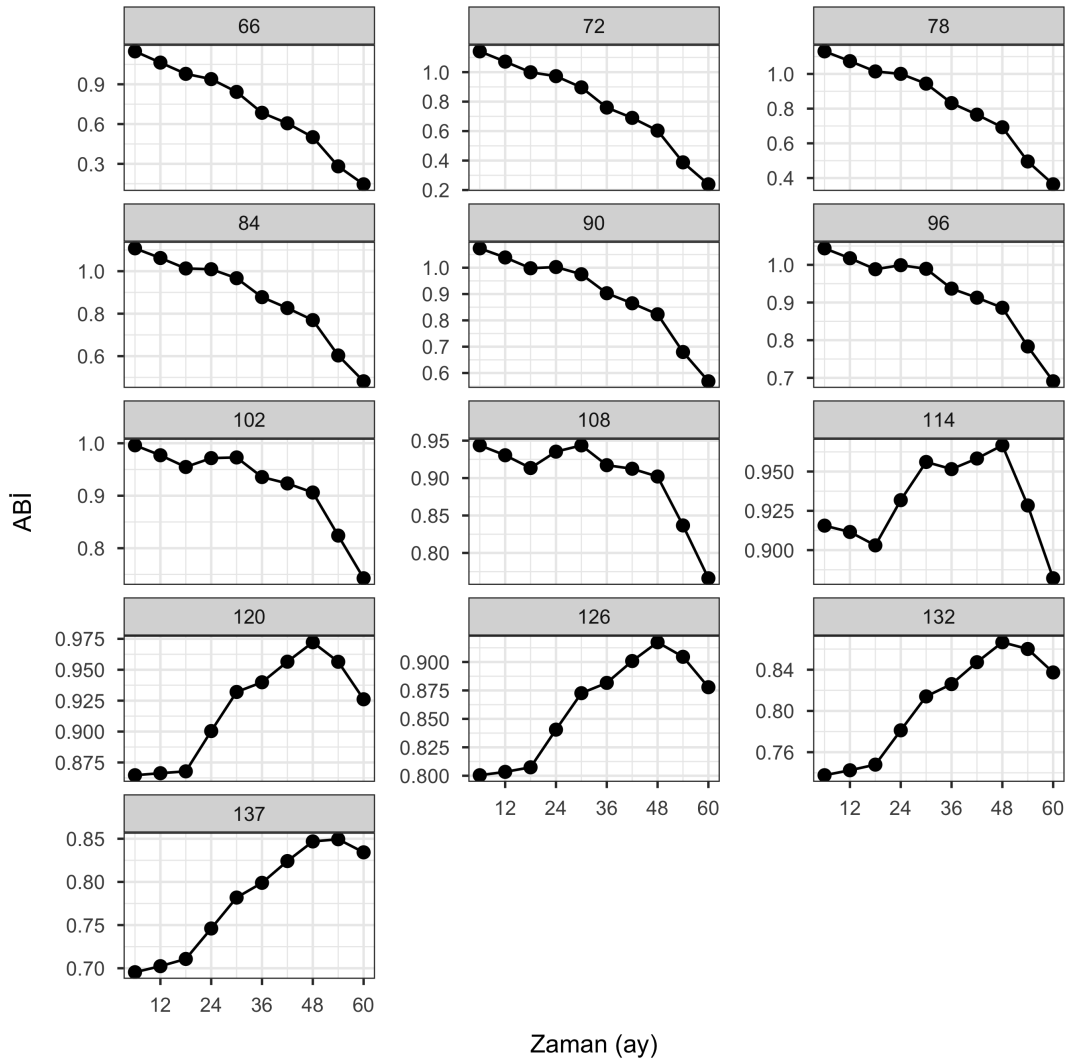
Bilgi içeriğinin model kestirim performansını değerlendirmek amacıyla benzetim çalışması yapılmış ve ROC eğrisi altında kalan alan, Brier skor ve bilgi içeriği sonuçları sırasıyla Şekil 4.9 – 4.11’de grafiksel olarak özetlenmiştir. Grafik-



**Şekil 4.7.** Belirli zaman noktaları için tekrarlı ölçümlerden elde edilen bilgi düzeylerinin bilgi içeriği yaklaşımıyla değerlendirilmesi (Y-ekseni değerleri aynı ölçekte gösterilmiştir).

ler doğru ve yanlış modellerin performans ölçüleri arasındaki farklar kullanılarak oluşturulmuştur. Her bir grafik için satırlar farklı izlem sürelerini (60 ve 120 ay), sütunlar ise örneklem genişliklerini (küçük, orta ve büyük) göstermektedir. Yatay eksenlerde izlem sürecinde referans alınan zaman noktaları yer almaktadır. Her bir zaman noktası için (yatay eksen) rastgele üretilen 200 test verisinden elde edilen performans ölçülerine yönelik bulgular kutu çizgi grafikleri ile gösterilmiştir. Sıfır noktasından çizilen kesikli yatay çizgi modeller arasında farklılığın olmadığı durumu göstermektedir.

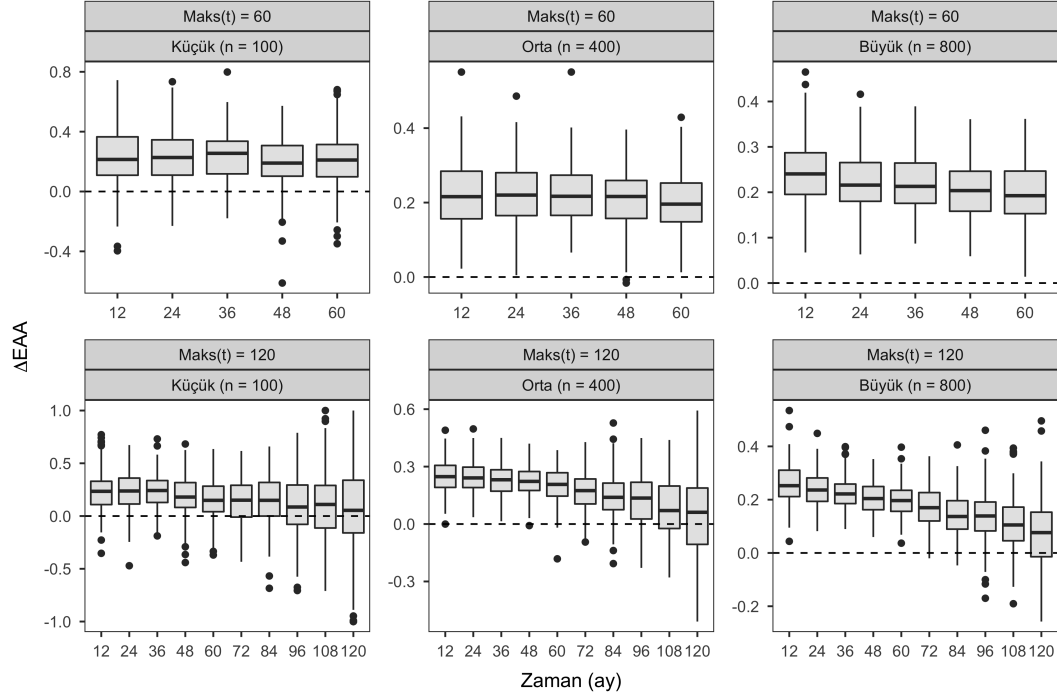
İncelenen modellerin ölü ve sansürlü gözlemleri ayırım performanslarının bir göstergesi olan eğri altında kalan alan farklarına ( $\Delta EAA$ ) ait bulgular Şekil 4.9'da, tahmin hatasının bir ölçüsü olarak kullanılan Brier Skor ise Şekil 4.10'da verilmiştir. Gözlem sayılarının artması modellerin ayırım performansına ve tahmin hatasına iki yönden olumlu etki yapmaktadır: (i) izlem süresinden bağımsız ola-



**Şekil 4.8.** Belirli zaman noktaları için tekrarlı ölçümlerden elde edilen bilgi düzeylerinin bilgi içeriği yaklaşımla değerlendirilmesi (Y-ekseni değerleri serbest bırakılmıştır).

rak modellerin ayırım performansları artmakta, tahmin hatası azalmaktadır, (ii) modellerin ayırım performansları arasındaki farkın ve tahmin hataları arasındaki farkın değişkenlikleri azalmakta ve modellerden daha tutarlı sonuçlar elde edilmektedir. Takip süresinin 120 aya çıkartıldığı senaryolarda model performanslarının  $[0, 60]$  ay aralığında hafif derecede azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Ancak, çalışmanın sonlarına doğru gidildikçe doğru modelin ayırım performansının ve tutarlılığın azaldığı, yanlış model ile benzer sonuçlar vermeye başladığı görülmüştür. Örneğin, düşük örneklem genişliğinde 120 aylık takip süresinin incelendiği senaryo için (sol alt köşe, Şekil 4.9) doğru model ile yanlış modelin ayırım performansları arasındaki farkın olabilecek en geniş aralıkta ( $-1$  ile  $1$  aralığında) değişkenlik gösterdiği ve modellerin benzer sonuçlar vermeye başladığı

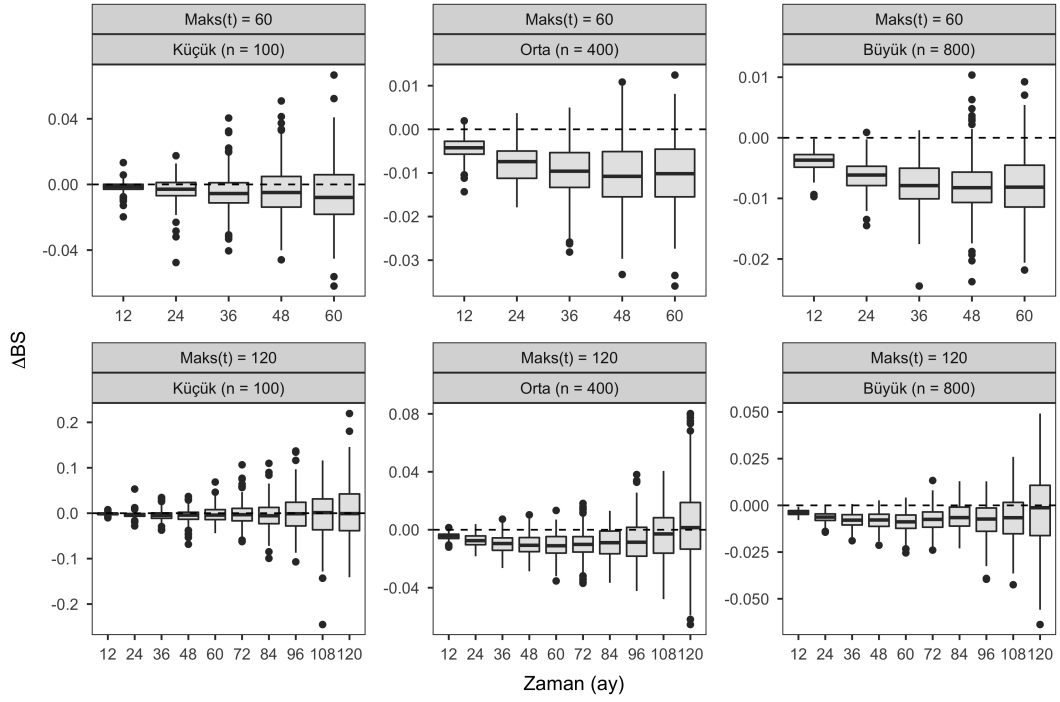
görülmektedir. Burada, 120 ay ve daha uzun süre yaşadığı bilinen hastaların ilk 120 aylık ölçümleri kullanılarak 12 ay sonrası için (132. ay) modelin ayırım ve kestirim performansları incelenmiştir. Dolayısıyla, modellerin 120. ayda göstermiş olduğu performansların benzer ve veri setleri arasında oldukça değişken olduğu söylenebilir. Benzer bulgular Brier Skoru için de geçerlidir. Modellerin tahmin hataları erken zaman noktalarında oldukça düşük olmasına karşın ileri zaman noktalarında hata miktarları önemli derecede artış göstermiştir.



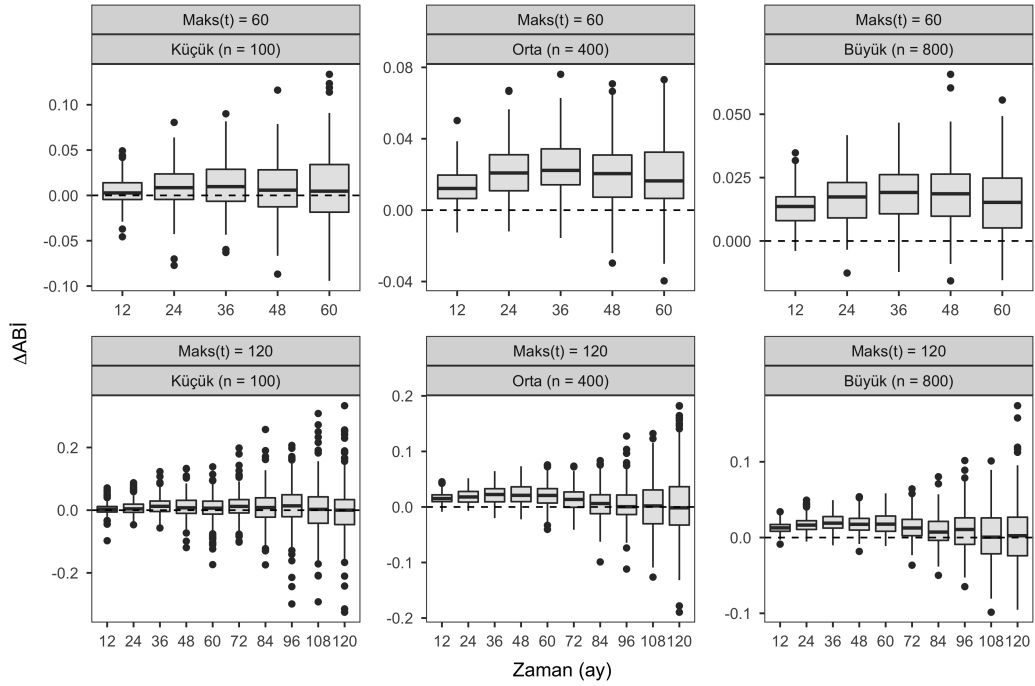
**Şekil 4.9.** Doğru ve yanlış modellerin ayırım performansları (EAA) arasındaki farkların dinamik kestirimleri  $-\Delta EAA = \mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2$ . Pozitif değerler doğru modelin daha iyi performans gösterdiği noktalarıdır.

Modellerin sağkalım durumları ile ilgili açıklamış olduğu belirsizlik miktarları ve bu değerler kullanılarak hesaplanan ağırlıklandırılmış bilgi içerikleri Şekil 4.11’de verilmiştir. Bilgi içeriği, kişilerin gelecekteki bir noktadaki durumlarına yönelik belirsizliğin ilgili model tarafından ne kadar azalttığını gösteren bir ölçüdür. Bilgi içeriği, EAA ve BS değerleri ile birlikte ele alınarak model seçimi ve model performanslarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır. EAA ve BS ile benzer şekilde, örneklem büyüklüğü arttıkça modellerin bilgi içeriğinin arttığı ve doğru modelin yanlış modele göre çoğunlukla daha fazla bilgi sağladığı görülmüştür. Takip süresinin 120 ay olduğu senaryolarda çalışmanın sonlarına yönelik yapılan tahminlerde modellerin bilgi içeriklerinin benzer olduğu görülmüş, bu koşul altında örneklem genişliğini arttırmak belirsizlik üzerinde bir etki yaratma-





**Şekil 4.10.** Doğru ve yanlış modellerin Brier skorları arasındaki farkların dinamik kestirimleri  $-\Delta BS = \mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2$ . Negatif değerler doğru modelin daha iyi performans gösterdiği noktalarıdır.



**Şekil 4.11.** Doğru ve yanlış modellerin ağırlıklandırılmış bilgi içerikleri arasındaki farkların dinamik kestirimleri  $-\Delta ABİ = \mathcal{M}_1 - \mathcal{M}_2$ . Pozitif değerler doğru modelin daha fazla bilgi sağladığını gösterir.

mıştır. Düşük örneklem genişliği ve uzun takip sürelerinde (sol alt grafik, Şekil 4.11) doğru model ile yanlış modelin bilgi içeriği bakımından çoğunlukla benzer sonuç verdiği ve sonuçların örneklem büyüklüğünden etkilendiği görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde, uzunlamasına veri ile sağkalım verisi birçok klinik çalışmada aynı anda toplanmaktadır. Belirli bir izlem süresi içerisinde hastaların ilgilenilen olayla karşılaşma sürelerinin analiz edildiği bir çalışmada, ilgilenilen olayla karşılaşana kadar geçen süre içerisinde hastalıkla ilişkili belirteç ölçümleri tekrarlı olarak alınmaktadır. Ancak, bu çalışmalarda sıklıkla sağkalım verileri ve tekrarlı ölçüm verileri ayrı ayrı analiz edilmektedir. Bu durum, iki süreç arasındaki ilişkinin ihmal edilmesine ve/veya analizlerde verilerden elde edilen bilginin eksik kullanılmasına neden olur. Birleşik model, uzunlamasına veriler ile sağkalım verilerinin birlikte analiz edilmesini, aralarındaki ilişkiyi iki alt model ile incelemeyi ve süreçlerin birbirine olan katkılarının modelleme aşamasında kullanılmasını amaçlar. İlk alt modelde, tekrarlı ölçümler modellenerek hata terimsiz (model tarafından kestirilen) ölçüm değerleri elde edilir. İkinci alt modelde ise, sağkalım verileri modellenir ve birinci alt modelden kestirilen değerler sağkalım modeline açıklayıcı değişken olarak eklenir. Bu sayede uzunlamasına verilere ait süreçler sağkalım analizine ölüm riskini kestirmede bağımsız değişken olarak katkı sağlar.

Çalışma sonunda ya da izlem süresince belirlenen zaman noktalarında elde edilen kestirim değerleri, araştırmacıların hastaların tedavisi ile ilgili doğru kararlar almasında etkili olabilir. Bu nedenle, kestirim değerlerinin doğru ve güvenilir sonuçlar vermesi gerekmektedir. Birleşik modelde dinamik kestirim değerlerinin doğruluğunu incelemede zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan (EAA), Brier skor (BS) ve EPOCE yöntemleri kullanılmaktadır. EPOCE yöntemi gizil sınıf birleşik modeller (joint latent class model, JLCM) üzerinden geliştirildiği için bu çalışmada kullanılan paylaşılan parametreler modeline uyarlanamamış ve sonuçları değerlendirilememiştir.

Bu tez kapsamında, yukarıda bahsedilen yöntemlere ek olarak yeni bir kestirim doğruluğu yaklaşımı önerilmiştir. Önerilen yaklaşımda dinamik kestirimlerin doğruluğu, bilgi içeriği yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmektedir. Bilgi içeriği yaklaşımının performansı, hem gerçek veri seti hem de benzetim çalışması yardımı ile değerlendirilmiş ve diğer yöntemlerle karşılaştırması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, önerilen yaklaşımın model performansını değerlendirme ve model seçimi için ROC EAA ve BS ölçüleri ile birlikte kullanılabilmesi görülmüştür. ROC EAA ölçüsü modelin ayırım performansını ölçer, hasta ve sağlıklıların doğru sınıflama yüzdelere odaklanır. BS ise hem ayırım hem de kalibrasyon (hata miktarı) performansını ölçer. Bilgi içeriği, ROC EAA ve BS'un aksine modelin hasta ve sağlıklıları ne kadar iyi ayırdığı ile değil, birleşik model yardımı ile tahmin edilen sağkalım olasılıklarının kişilerin sağkalım durumlarındaki (sansür/ölü) be-

lirsizliği ne kadar giderebildiği ile ilgilenmektedir. Dolayısıyla, ağırlıklandırılmış bilgi içeriği (ABİ) modelin yalnızca kalibrasyon performansına odaklanan bir ölçüdür. Örneğin, rastgele seçilen bir hasta ve bir sansürlü gözlem için sağkalım olasılıkları sırasıyla 0.501 ve 0.499 olarak kestirilmis̄ kabul edilsin. Bu değerler ROC EAA ile değerlendirildiğinde doğru sınıflandırıldığı için modelin performansının yüksek olduğu yönünde karar verilecek, ancak BS ve ABİ tarafından değerlendirildiğinde kalibrasyon düzeyi düşük, hata miktarı ve belirsizlik yüksek olduğu için ROC EAA ile aksi yönde karar verilecektir. Diğer bir ifade ile kestirilen sağkalım olasılıkları 0.50 değerinden uzaklaştıka (sansürlü kişi için 1'e, ölen kişi için 0'a doğru) modelin sağladığı bilgi artacak, kestirim hataları azalacaktır. Ancak, ROC EAA kriteri bu durumdan etkilenmeyecektir. Bu nedenle, bilgi içeriğinin modelin ayırım performansı ile birlikte değerlendirilmesi ve modelin sağlamış olduğu ayırım performansına belirsizliğin hangi oranda azaltılarak ulaşıldığının ayrıca incelenmesi önerilmektedir. Sonuç olarak, bilgi içeriği yaklaşımının tek başına değil, diğer ölçüler ile birlikte değerlendirilerek doğru modelin seçiminde kullanılması önerilmektedir.

Birleşik model çalışmalarında tekrarlı olarak alınan ölçüm sayısının ve örneklem büyüklüğünün ne olacağı sorusu merak edilen konular arasındadır. Bu tez kapsamında yürütölen benzetim çalışmasında bu iki soruya cevap aranmıştır. Elde edilen sonuçlar örneklem büyüklüğü ve izlem süresi içerisinde alınan tekrar sayısının model performanslarını etkileyen iki önemli unsur olduğunu göstermiştir. Örnekleme büyüklüğünün arttırılması her koşulda model performansına olumlu etki etmektedir. Ancak, tekrar sayısının arttırılması bir noktaya kadar olumlu etki yapmış, bu noktadan sonra model performansını olumsuz yönde etkilemeye başlamıştır. Bu durum tekrarlı ölçümlerden kaynaklı model karmaşıklığının artması, zaman içerisindeki değişimin doğrusal yapıdan eğrisel yapıya dönmesi, eksik gözlem mekanizmasının bozulması, ileri zaman noktalarında kayıp gözlem oranının artması gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Yanıt değişkeninin zaman içerisindeki değişiminin eğrisel modelleme yaklaşımları (örneğin, modele karesel terimin eklenmesi, B-splines yaklaşımının kullanılması vb.) ile modellenmesi ileri zaman noktalarında elde edilecek model performansına olumlu katkı sağlayabilir (11, 36). Ancak, bu durum modelin karmaşıklığını arttıracak ve yorumlanabilirliğini kısıtlayacaktır. Bu tez kapsamında model karmaşıklığının düşük tutulması ve sonuçların kolay yorumlanabilir olması için tekrarlı ölçümlerin zaman içerisindeki değişimi doğrusal kabul edilmiştir.

Bilgi içeriği yaklaşımı, birleşik model kestirim doğruluğunu değerlendirmenin haricinde modelden en fazla bilginin elde edildiği zaman noktalarının be-

lirlenmesi amacıyla da kullanılabilir. Gerçek veri seti sonuçlarına göre birleşik modelden elde edilen bilginin en yüksek olduğu zaman noktaları kestirim yapılan hedef zaman noktasına göre farklılık göstermektedir. Kestirim yapılan hedef zaman noktası tekrarlı ölçümlerin alındığı son zamana yakın olduğu durumda çalışmanın başında alınan ölçümlerin en fazla bilgiyi sağladığı görülmüştür. Hedef zaman noktası uzunlamasına verilerin ölçüldüğü son zaman noktasından uzaklaştıkça çalışmanın başında alınan ölçümlerin daha az, sonlarına doğru alınan ölçümlerin ise daha fazla bilgi sağladığı gözlenmiştir. Modelden elde edilen bilgi içeriği kullanılarak çalışmada alınacak tekrar sayısı ya da süresi çalışmanın amacına uygun olarak düzenlenebilir. Şekil 4.8'de görüldüğü gibi en fazla bilginin elde edildiği zaman noktası en az kaç tekrarlı ölçümün alınacağı konusunda bilgi vermektedir. Örneğin, 120. ay için sağkalım kestirimi elde edilmek istendiğinde en az 48. aya kadar tekrarlı ölçümlerin alınması gerektiği söylenebilir. Bu zaman noktasından sonra alınan ölçümler de kestirim performansına etki etmektedir; dolayısı ile, klinik anlamlılık göz önünde bulundurularak 48. ay sonraki ölçümlerde alınmaya devam edilebilir.

Bu tez çalışmasında, gerçek veri analizi olarak son dönem böbrek yetmezliği olan ve periton diyaliz alan hastaların izlem süresi içerisinde tekrarlı olarak ölçülen serum albümin değerleri ile ölüm riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu alanda yapılmış olan çalışmalar arasında Khoshhali ve ark. (58)'nın çalışması, serum albümin değerlerinin zaman içerisindeki değişimi ile klinik sonuçlar (ölüm, hemodiyalize geçiş ve organ nakli) arasındaki ilişkiyi birleşik model yaklaşımı kullanılarak inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmada sürekli ayaktan periton diyaliz alan ve üç yıl boyunca takip edilen 183 hasta yer almaktadır. Bu çalışmada, sadece başlangıç değerinin kullanıldığı ve tekrarlı serum albümin değerlerinin kullanıldığı iki ayrı yaklaşım incelenmiş ve analiz sonuçları karşılaştırılmıştır. Tekrarlı ölçümler üç yıl boyunca üç ayda bir alınmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, serum albümin değerleri ile ölüm riski arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur (düzeltilmemiş model için  $\alpha = -1.269$  düzeltilmiş model için  $\alpha = -0.895$ ). Çalışmada, üç yıllık klinik sonuçları kestirmede, başlangıçtaki serum albümin değerleri yerine tekrarlı ölçüm değerlerinin analize dahil edilmesinin daha iyi sonuç verdiği belirtilmiştir. Özellikle diyabet ve HD öyküsü olan hastaların, serum albümin değerlerini kontrol etmenin, periton diyaliz aldıkları dönem içerisinde klinik sonuçları önlemeye ya da değiştirmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Khoshhali ve ark. (59), bu çalışmasında da birleşik model yaklaşımıyla periton diyaliz hastalarda, serum albümin değerleri ile diyalizin teknik başarısızlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve iki süreci etkileyen ortak değişkenleri belirlemeyi

amaçlamıştır. Diyabet durumunun bu ilişkiyi etkileyip etkilemediğini incelemek amacıyla sonuçlar diyabet durumuna göre ayrı ayrı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, serum albümin değerleri ile diyalizdeki teknik başarısızlık riski arasında negatif yönlü bir ilişki vardır ( $\alpha$  (%95GA) =  $-0.784(-0.963, -0.587)$ ). Sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi gören diyabetik olan ve olmayan hastalarda zaman içerisinde serum albümin değerlerinin kontrol edilmesinin periton diyaliz alındığı süre içerisinde olumsuz sonuç riskini azaltabileceği belirtilmiştir. Wang ve ark. (60) da serum albümin düzeyi ile ölüm riski arasındaki ilişkiyi birleşik model yaklaşımı ile incelemiş ve başlangıç serum albümin değerleri ile tekrarlı ölçüm değerlerinin modele alındığı durumdaki sonuçlarını karşılaştırmıştır. Çalışmaya, geriye dönük olarak periton diyaliz alan 547 hasta dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, başlangıç serum albümin düzeyi ile ölüm riski arasında ilişki bulunmazken (HR = 1.030 (0.995 – 1.066)) tekrarlı ölçümlerle ölüm riski arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur (HR = 0.881 (0.383 – 0.926)). Ayrıca, zamanla artan serum albümin düzeyinin, periton diyaliz alan kişilerin hastalık seyrini iyileştirebileceği belirtilmiştir. Bu tez kapsamında, periton diyaliz alan hastalarda serum albümin düzeylerin zaman içerisindeki değişimi ile ölüm riski arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $\alpha$  =  $-0.739$ ).

Birleşik modelleme yaklaşımında alt modellerde bağımsız değişkenler kullanılarak yanıt değişkeni ve sağkalım süreleri üzerinde seçilen değişkenler bakımından düzeltmeler yapılmaktadır. Alt modellerde kullanılan değişkenler ortak olabileceği gibi tamamen farklı değişken alt kümeleri de tercih edilebilmektedir. Bu çalışmamızda, başlangıç yaşı, PD öyküsü, ek hastalık sayısı ve peritonit hızının ölüm riskini arttırdığı görülmüştür. Tekrarlı olarak ölçülen serum albümin düzeylerinin ise başlangıç yaşı, peritonit zar geçirgenliği ve peritonit hızından negatif yönde etkilendiği görülmüştür. Uzunlamasına ve sağkalım alt modellerinde kullanılan değişkenler istatistik ve klinik anlamlılıklar dikkate alınarak belirlenmiş, her iki modelde de ortak olarak kullanılabilir değişkenlere izin verilmiştir.

Ek hastalıklar sağkalım süreleri üzerinde doğrudan etki eden risk faktörleri arasındadır. Birleşik model yaklaşımında ek hastalıklar modele bağımsız değişkenler olarak eklenebileceği gibi, hastalık gruplarının ayrı ayrı modellenmesi de olasıdır (58). Bazı ek hastalıkların aynı anda görülmesi hastalık riskine daha fazla etki edebileceği düşünülerek bu tez kapsamında ek hastalıkların sayısı bağımsız değişken olarak ele alınmıştır. Bu yaklaşım periton diyaliz alanında uygulanan birleşik model literatüründe ilk defa kullanılmıştır.

Kronik hastalıkların seyri kişiden kişiye farklılıklar gösterebilmektedir. Modelleme sürecinde kişiye özgü değerlendirmelerin yapılması daha doğru sonuçla-

rın elde edilmesini sağlayabilir. Bu çalışma, periton diyaliz hastalarında serum albümin düzeyleri ile ölüm riski arasında ilişkiyi incelerken kişiye-özü kestirim değerlerini dikkate alan ve bu alanda kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımını kullanan ilk çalışmadır. Çalışma başında belirli özelliklere sahip kişiler arasından rastgele dört kişi test seti olarak seçilmiş ve analiz aşamasına dahil edilmemiştir. Rastgele seçilen dört hastanın dinamik risk kestirimleri kişiye özü kestirim modelleri kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre serum albümin değerlerinin zaman içerisinde tekrarlı olarak alınması ve kişiye özü modellemelerin yapılması daha doğru kestirimlerin elde edilmesini sağlamaktadır. Serum albumin değerleri periton diyaliz hastalarında beslenme durumunun bir göstergesi olarak kullanılmakta ve diyalize bağlı mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Test setine seçilen hastalardan birisi zaman içerisinde artan serum albümin değerlerine sahip olan ve periton diyaliz sürecinde beslenme parametreleri iyiye giden bir hasta olmasına rağmen izlem süresinde ölümle karşılaşmıştır (Şekil 4.5). Zaman içerisinde artan serum albumin değerlerinin sonucu olarak bu hasta için ileriki zaman noktalarında yüksek sağkalım olasılıkları elde edilmiştir. Bu durum hastaların bir kısmında serum albümin dışındaki değişkenlere bağlı mortalitenin (enfeksiyon, eşlik eden diğer hastalıklar, serum kreatinin, vb.) etkisi olarak değerlendirilebilir ve birleşik modelin böyle durumlarda yanlı sonuçlar vereceği söylenebilir. Sonuç olarak, hastaların bireysel özelliklerine göre değerlendirilmesi ve birey düzeyinde tahminlerin elde edilmesi kişiselleştirilmiş tıbbın önemini göstermektedir.

Periton diyaliz alanında güncel literatür incelendiğinde<sup>1</sup>, bu alanda yürütülmüş olan birleşik model çalışmalarında yalnızca gerçek veriler üzerinde değerlendirmeler yapıldığı, modellerin farklı senaryolardaki performanslarının bir benzetim çalışması yardımı ile incelenmediği görülmüştür. Bu çalışmada, gerçek veri uygulamasına ek olarak belirlenen senaryolar altında benzetim çalışması gerçekleştirilmiş ve sonuçların genellenebilmesi amaçlanmıştır. Model tabanlı veri üretme sürecinde kullanılabilecek olan dört farklı model yapısı üzerinde durulmuştur. Bu modeller gerçek veri setinde benzer performans gösterdiği için benzetim çalışmasında en basit ilişki yapısına sahip olan model (Model 1) kullanılmıştır. Ancak, farklı veri setlerinde modellerin performansları önemli farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle benzetim çalışması farklı modelleri de dikkate alarak, ilgilenilen modeller arasında da karşılaştırma yapacak şekilde geliştirilebilir. Bu çalışma aynı zamanda periton diyaliz alanında birleşik modelleme ile birlikte benzetim yaklaşımının kullanıldığı ilk çalışmadır ve bu alana dolaylı yoldan katkı sağlamaktadır.

---

<sup>1</sup> Literatür taraması PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanları incelenerek yapılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, uzunlamasına ölçüm verileri ile sağkalım verilerinin birlikte modellenmesinde birleşik model yaklaşımının kullanımı gösterilmiştir. Birleşik modelin önemli avantajlarından birisi, modelden elde edilen kestirimlerin her bir kişinin kişisel özellikleri ve hastalık durumları dikkate alınarak kişiye özgü olarak yorumlanmasını sağlamasıdır. Bu durum, kestirim değerlerinin doğru ve güvenilir olmasını gerektirir.

Birleşik modelden elde edilen kestirim performansını değerlendirmede ROC eğrisi altında kalan alan, Brier skor gibi ölçümler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, bahsedilen yöntemlere ek olarak bilgi içeriği yaklaşımını kullanan ve dinamik kestirimler için düzenlenmiş yeni bir yöntem önerilmiştir. Bilgi içeriği, modelden elde edilen kestirimlerin gerçek durumlar üzerindeki bilgi düzeyini ölçmektedir. Gerçek ve benzetim veri setinden elde edilen sonuçlar, bilgi içeriği yaklaşımının da kullanılabilirliğini göstermiştir.

Bu tez kapsamında önerilen bilgi içeriği yaklaşımı, çalışma içerisinde hangi zaman noktasına kadar alınan bilgilerin çalışma sonundaki belirli zaman noktaları için en fazla bilgiyi verdiği sorusuna da cevap verebilmektedir. Böylece, çalışma tasarımı çalışmanın amacına uygun olarak düzenlenebilir.

Bu tez çalışmasının bazı kısıtlamaları vardır: (i) çalışma verileri tek merkezlidir ve elde edilen sonuçlar merkez etkisi barındırabilmektedir, (ii) uzunlamasına verilerin modellenmesinde doğrusal modeller kullanılmıştır, ancak tekrarlı ölçümler arasındaki ilişki doğrusal olmayabilir ve bu durumda doğrusal olmayan yaklaşımların (B-splines, polinom, vb.) kullanılması daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Bu tez kapsamında, izlem süresi içerisinde tekrarlı alınan ölçümlerin sağkalım süreleri üzerindeki etkisi tek yanıt değişkeni dikkate alınarak incelenmiştir. Ancak, klinik açıdan değerlendirildiğinde farklı biyokimyasal parametrelerin de (örneğin serum kreatinin, beyaz küre sayısı vb.) sağkalım süresi üzerinde etkisi olabileceği bilinmektedir. Ayrıca, bu parametrelerin birbirileri ile ilişkisinin de dikkate alınması sağkalım sürelerinin daha iyi kestirilmesini sağlayabilir. Bu nedenle, yanıt değişkeninin çok değişkenli olarak dikkate alındığı çok değişkenli birleşik modelleme yaklaşımlarının kullanılması olasıdır (61–63). Ancak, bu yaklaşımlarda güçlü sonuçlar elde edilebilmesi için örneklem genişliğinin büyük olması istenir. Bu konu, ileri çalışma konusu olarak bırakılmıştır.

Birleşik model yaklaşımında parametre kestirimleri en çok olabilirlik ve Bayes yaklaşımı ile elde edilmektedir. Bu tez kapsamında Bayes yaklaşımı kullanılmamıştır. Ancak, bu iki yöntem birlikte kullanılarak modellerin kestirim perfor-



mansları değerlendirilebilir. Bu konu, yeni bir çalışma konusu olarak bırakılmıştır.

Bu tez kapsamında önerilen bilgi içeriği yaklaşımı, model seçiminde kullanılabilirmekte ancak bu değerin en iyi noktaya ne kadar yakın olduğu hakkında bir yorum yapılamamaktadır. Bunun nedeni, bilgi içeriğinin bir st limitinin bulunmamasıdır. Bu nedenle, bilgi içeriğinin, belirleyicilik katsayısı ( $R^2$ ) türünde bir katsayı formuna döndürülerek  $[0 - 1]$  aralığında sınırlandırılması, bilgi içeriğinin en iyi durum ile kıyaslanarak yorumlanabilir olmasını sağlayacaktır. Bu konu, yeni bir çalışma konusu olarak bırakılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self Learning Text*. Second ed. Springer, New York - USA; 2005.
2. Pauler DK, Finkelstein DM. Predicting time to prostate cancer recurrence based on joint models for non-linear longitudinal biomarkers and event time outcomes. *Statistics in medicine*. 2002 Dec;21:3897–3911.
3. Twisk J. *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology A Practical Guide*. Cambridge University Press; 2003.
4. Tsiatis AA, Degruittola V, Wulfsohn MS. Modeling the Relationship of Survival to Longitudinal Data Measured with Error. Applications to Survival and CD4 Counts in Patients with AIDS. *Journal of the American Statistical Association*. 1995;90(429):27–37.
5. Lee ET, Wang JW. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Third ed. John Wiley and Sons, Inc.; 2003.
6. Andrinopoulou ER, Rizopoulos D. Bayesian shrinkage approach for a joint model of longitudinal and survival outcomes assuming different association structures. *Statistics in medicine*. 2016 Nov;35:4813–4823.
7. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187–220. <http://www.jstor.org/stable/2985181>.
8. Schluchter MD. Methods for the analysis of informatively censored longitudinal data. *Statistics in Medicine*. 1992;11(14-15):1861–1870.
9. Faucett CL, Thomas DC. Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: A Gibbs sampling approach. *Statistics in Medicine*. 1996;15(15):1663–1685.
10. Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*. 1997 Mar;53:330–339.
11. Rizopoulos D. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data with Applications in R*. Chapman and Hall/CRC; 2012.
12. Hogan JW, Laird N. Model-based approaches to analysing incomplete longitudinal and failure time data. *Statistics in Medicine*. 1997;16(3):259–272.
13. Tsiatis AA, Davidian M. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: An overview. *Statistica Sinica*. 2004;14(3):809–834. <http://www.jstor.org/stable/24307417>.
14. Sousa I. A review on joint modelling of longitudinal measurements and time-to-event. *Revstat Stat J*. 2011;9:57–81.
15. Lu W, Wu L, Liu W, Yi GY, Huang Y. Analysis of Longitudinal and Survival Data: Joint Modeling, Inference Methods, and Issues. *Journal of Probability and Statistics*. 2012;2012.

16. McCrink LM, Marshall AH, Cairns KJ. Advances in Joint Modelling: A Review of Recent Developments with Application to the Survival of End Stage Renal Disease Patients. *International Statistical Review*. 2013;81(2):249–269.
17. Proust-Lima C, Séne M, Taylor JMG, Jacqmin-Gadda H. Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: a review. *Statistical methods in medical research*. 2014 Feb;23:74–90.
18. Lawrence Gould A, Boye ME, Crowther MJ, Ibrahim JG, Quartey G, Micallef S, ve ark. Joint modeling of survival and longitudinal non-survival data: current methods and issues. Report of the DIA Bayesian joint modeling working group. *Statistics in medicine*. 2015 Jun;34:2181–2195.
19. Hickey GL, Philipson P, Jorgensen A, Kolamunnage-Dona R. Joint modelling of time-to-event and multivariate longitudinal outcomes: recent developments and issues. *BMC Medical Research Methodology*. 2016;16(1):117.
20. Hickey GL, Philipson P, Jorgensen A, Kolamunnage-Dona R. Joint Models of Longitudinal and Time-to-Event Data with More Than One Event Time Outcome: A Review. *The International Journal of Biostatistics*. 2018;14(1).
21. Papageorgiou G, Mauff K, Tomer A, Rizopoulos D. An Overview of Joint Modeling of Time-to-Event and Longitudinal Outcomes. *Annual Review of Statistics and Its Application*. 2019;6(1):223–240.
22. Furgal AKC, Sen A, Taylor JMG. Review and Comparison of Computational Approaches for Joint Longitudinal and Time-to-Event Models. *International Statistical Review*. 2019;87(2):393–418.
23. Alsefri M, Sudell M, García-Fiñana M, Kolamunnage-Dona R. Bayesian joint modelling of longitudinal and time to event data: a methodological review. *BMC Medical Research Methodology*. 2020;20(1):94.
24. Ibrahim JG, Chu H, Chen LM. Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jun;28:2796–2801.
25. Garre FG, Zwinderman AH, Geskus RB, Sijpkens YWJ. A joint latent class changepoint model to improve the prediction of time to graft failure. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2008;171(1):299–308.
26. Proust-Lima C, Taylor JMG. Development and validation of a dynamic prognostic tool for prostate cancer recurrence using repeated measures of posttreatment PSA: a joint modeling approach. *Biostatistics (Oxford, England)*. 2009 Jul;10:535–549.
27. Rizopoulos D. Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics*. 2011 Sep;67:819–829.
28. Melville S, Byrd JB. Personalized Medicine and the Treatment of Hypertension. *Current hypertension reports*. 2019 Feb;21:13.
29. Proust-Lima C, Blanche P. In: *Dynamic Predictions American Cancer Soci-*


- ety; 2016. p. 1–6.
30. Rizopoulos D, Taylor JMG, Van Rosmalen J, Steyerberg EW, Takkenberg JJM. Personalized screening intervals for biomarkers using joint models for longitudinal and survival data. *Biostatistics* (Oxford, England). 2016 Jan;17:149–164.
  31. Schoop R, Graf E, Schumacher M. Quantifying the predictive performance of prognostic models for censored survival data with time-dependent covariates. *Biometrics*. 2008 Jun;64:603–610.
  32. Commenges D, Liqueur B, Proust-Lima C. Choice of prognostic estimators in joint models by estimating differences of expected conditional Kullback-Leibler risks. *Biometrics*. 2012 Jun;68:380–387.
  33. Elashoff RM, Li G, Li N. *Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data*. Chapman and Hall/CRC; 2016.
  34. Alpar R. *Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler*. Detay Yayıncılık, Ankara; 2017.
  35. Hedeker D, Gibbons RD. *Longitudinal Data Analysis*. John Wiley and Sons, Inc.; 2006.
  36. Brown ER, Ibrahim JG, DeGruttola V. A flexible B-spline model for multiple longitudinal biomarkers and survival. *Biometrics*. 2005 Mar;61:64–73.
  37. Hsieh F, Tseng YK, Wang JL. Joint modeling of survival and longitudinal data: likelihood approach revisited. *Biometrics*. 2006 Dec;62:1037–1043.
  38. Slasor P, Laird N. Joint models for efficient estimation in proportional hazards regression models. *Statistics in medicine*. 2003 Jul;22:2137–2148.
  39. Henderson R, Diggle P, Dobson A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics* (Oxford, England). 2000 Dec;1:465–480.
  40. Lange K. *Optimization*. Springer, New York-USA; 2004.
  41. Rizopoulos D. The R Package JMbayes for Fitting Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data Using MCMC. *Journal of Statistical Software, Articles*. 2016;72(7):1–46.
  42. Rizopoulos D, Ghosh P. A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event. *Statistics in Medicine*. 2011;30(12):1366–1380.
  43. Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD, Gersh BJ, Coggin CJ, Myers WO. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10-year follow-up. CASS Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Aug;20:287–294.
  44. Schemper M, Henderson R. Predictive accuracy and explained variation in Cox regression. *Biometrics*. 2000 Mar;56:249–255.

45. Gerds TA, Schumacher M. Consistent estimation of the expected Brier score in general survival models with right-censored event times. *Biometrical journal Biometrische Zeitschrift*. 2006 Dec;48:1029–1040.
46. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics*. 2005 Mar;61:92–105.
47. Sène M, Bellera C, Proust-Lima C. Shared random-effect models for the joint analysis of longitudinal and time-to-event data: application to the prediction of prostate cancer recurrence; 2013, working paper or preprint.
48. Nasibov EN. In: Lovric M, editor. *Fuzzy Logic in Statistical Data Analysis* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 558–563.
49. Zadeh LA. Fuzzy sets. *Information and Control*. 1965;8(3):338–353.
50. Karaağaoğlu E, Karakaya J, Kılıçkap M. *Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde İstatistiksel Yöntemler*. Detay Yayıncılık, Ankara; 2016.
51. Cover TM, Thomas JA. *Elements of Information Theory*. Second ed. John Wiley and Sons, Inc.; 2006.
52. Ross BC. Mutual Information between Discrete and Continuous Data Sets. *PLoS ONE*. 2014;9(2).
53. Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2008 May-Jun;28:238–245.
54. Rizopoulos D. JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. *Journal of Statistical Software*. 2010;35(9):1–33. <http://www.jstatsoft.org/v35/i09/>.
55. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models; 2021, <https://CRAN.R-project.org/package=nlme>, r package version 3.1-152.
56. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R; 2020, <https://CRAN.R-project.org/package=survival>, r package version 3.2-7.
57. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York; 2016. <https://ggplot2.tidyverse.org>.
58. Khoshhali M, Kazemi I, Hosseini SM, Seirafian S. Predicting Tree-Year Clinical Outcomes Using the Baseline and Trajectories of Serum Albumin in Patients on Peritoneal Dialysis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2017;19(10).
59. Khoshhali M, Kazemi I, Hosseini SM, Seirafian S. Relationship between trajectories of serum albumin levels and technique failure according to diabetic status in peritoneal dialysis patients: A joint modeling approach. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2017 Jun;36(2):182–191.

60. Wang X, Han Q, Wang T, Tang W. Serum albumin changes and mortality risk of peritoneal dialysis patients. *International urology and nephrology*. 2020 Mar;52:565–571.
61. Xu J, Zeger SL. Joint analysis of longitudinal data comprising repeated measures and times to events. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*. 2001;50(3):375–387.
62. Xu J, Zeger SL. The evaluation of multiple surrogate endpoints. *Biometrics*. 2001 Mar;57:81–87.
63. Chi YY, Ibrahim JG. Joint models for multivariate longitudinal and multivariate survival data. *Biometrics*. 2006 Jun;62:432–445.

## EKLER


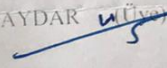
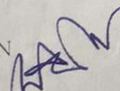
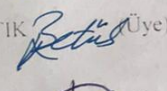



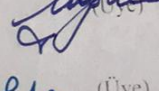


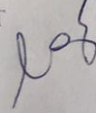
### EK - 1: Etik Kurul İzni

 **T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-38  
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 05 OCAK 2021 SALI  
**Toplantı No** : 2021/01  
**Proje No** : GO 21/05(Değerlendirme Tarihi: 05.01.2021)  
**Karar No** : 2021/01-38

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Merve Başol GÖKSÜLÜK'ün doktora tezi olan, GO 21/05 kayıt numaralı, "Uzunlamasına Veriler ile Sağlık Verilerinin Birlikte Modellenmesinde Model Performansının Bilgi İçeriği ile Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 06 Ocak 2021-06 Temmuz 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Başkan)  7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR (Üye)   
2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN (Üye)  8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK (Üye)   
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK (Üye)  9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ (Üye)   
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER (Üye)  10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye)   
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN (Üye)  11. Av. Serap MORALIOĞLU (Üye)   
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) 

## EK - 2: Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu



### Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Merve Başol Göksülük  
Assignment title: Tez\_Intihal\_Raporu  
Submission title: UZUNLAMASINA VERİLER İLE SAĞKALIM VERİLERİNİN BİRLİKT...  
File name: tez\_turnitin.pdf  
File size: 4,59M  
Page count: 67  
Word count: 17,783  
Character count: 108,013  
Submission date: 29-Jul-2021 12:48PM (UTC+0300)  
Submission ID: 1625392205





# UZUNLAMASINA VERİLER İLE SAĞKALIM VERİLERİNİN BİRLİKTE MODELENMESİNDE MODEL PERFORMANSININ BİLGİ İÇERİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

## ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Associatie K.U.Leuven</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to uhasselt</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>arxiv.org</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to University of Pretoria</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Mimar Sinan Guzel Sanatlar University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>www.eng.tau.ac.il</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>docplayer.com.br</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

# ÖZGEÇMİŞ