

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZLEM SÜRESİ İÇERİSİNDE BELİRTEÇLERİN
PERFORMANSLARINI DEĞERLENDİRMEDE
ZAMANA BAĞLI ROC EĞRİSİNİN KULLANIMI**

Eda KARAIŞMAİLOĞLU

**Biyoistatistik Programı
BÜTÜNLEŞİK DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2015**

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZLEM SÜRESİ İÇERİSİNDE BELİRTEÇLERİN
PERFORMANSLARINI DEĞERLENDİRMEDE
ZAMANA BAĞLI ROC EĞRİSİNİN KULLANIMI**

Eda KARAIŞMAİLOĞLU

Biyoistatistik Programı
BÜTÜNLEŞİK DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU

ANKARA

2015

ONAY SAYFASI:

Anabilim Dalı :**Biyoistatistik**
Program :**Biyoistatistik**
Tez Başlığı :**İzlem Süresi İçerisinde Belirteçlerin
Performanslarını Değerlendirmede Zamana Bağlı
ROC Eğrisinin Kullanımı**
Öğrenci Adı-Soyadı :**Eda Karaismailoğlu**
Savunma Sınavı Tarihi :**23/06/2015**

Bu çalışma, jürimiz tarafından bütünlük doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Osman Saraçbaşı
Hacettepe Üniversitesi



Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Ergun Karaağaoğlu
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Yasemin Yavuz
Ankara Üniversitesi



Üye: Doç.Dr. Pınar Özdemir
Hacettepe Üniversitesi




Üye: Doç.Dr. Mehtap Akçil Ok
Başkent Üniversitesi



ONAY

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin Fadilloğlu

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Prof. Dr. A. Ergun Karaağaoğlu, tez danışmanım olarak çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde yol gösterici katkılarda bulunmuştur.

Sayın Prof. Dr. Osman Saraçbaşı ve Prof. Dr. Yasemin Yavuz tez izleme komitesinde yer alarak çalışmada değerli katkılarda bulunmuştur.

Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Filiz Akbıyık ve Doç. Dr. Zeliha Günnur Dikmen, uygulamada kullanılan gerçek verinin sağlanmasında ve bulguların kliniksel olarak yorumlanmasında her türlü desteği sağlamışlardır.

Sayın Arş. Gör. Dinçer Göksülük R paket programında kod geliştirmede önemli katkıda bulunmuştur.

Tez çalışmalarım boyunca ailem, bölümdeki tüm hocalarım ve arkadaşlarım anlayış ve sabırla destek olmuşlardır.

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen bir proje kapsamında gerçekleşmiştir.

ÖZET

Karaismailoğlu, E. İzlem Süresi İçerisinde Belirteçlerin Performanslarını Değerlendirmede Zamana Bağlı ROC Eğrisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Bütünleşik Doktora Tezi, Ankara, 2015.

Hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan biyolojik belirteçlerin performansını değerlendirmede, ROC eğrisi yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Bir belirtecin, $[0,t]$ zaman aralığında, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmadaki performansı ise zamana bağlı ROC eğrisi yöntemi değerlendirilebilir. Bu çalışmanın amaçlarından ilki, gerçek bir veri seti üzerinde, zamana bağlı ROC eğrisi yöntemi ile olguyu kestirmede kullanılan birden fazla belirteci oransal *hazard* Cox regresyon yöntemi ile birleştirip elde edilen bileşik belirteç ile tek tek belirteçlerin performanslarını izlem süresince karşılaştırmaktır. İkinci amaç, bileşik belirtecin en iyi kesim noktalarının, zaman içerisindeki değişiminin incelenmesidir. Son olarak, belirteçlerin performanslarını etkileyebilecek bireysel özelliklerin (cinsiyet, aldığı tedavi gibi) belirlenip, gerekirse zamana bağlı ROC eğrisinin bu tür ortak değişkenlere göre düzeltilmesidir. Uygulamada, Troponin T, Miyogloblin, BNP ve CK-MB belirteçlerinin kardiyolojik bir nedenden kaynaklı ölümü kestirmedeki performansları değerlendirilmiştir. İzlem süresi olarak, 410 bireyin hastaneye başvurduktan sonraki 240 saat alınmıştır. Oransal *hazard* Cox regresyon yöntemi ile Miyogloblin ve BNP belirteçleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu belirteçler yine aynı yöntemle birleştirilerek bileşik belirteç oluşturulmuştur. Bileşik belirtecin, yaklaşık olarak izlemin ilk 180. saatine kadar, tek tek belirteçlerden daha yüksek performans gösterdiği görülmüştür. İzlem süresince bileşik belirtecin olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmasında kullanılacak en iyi kesim noktalarının değişkenlik gösterdiği ve bireylerin izlem içerisindeki risk durumlarının bu kesim noktalarına göre belirlenmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Diğer taraftan belirteçlerin performanslarını etkileyebilecek bireysel özellikler bulunamamıştır. Sonuç olarak, literatürde genellikle uzun dönem izlem sonucunda ortaya çıkan hastalıklar üzerinde uygulanan zamana bağlı ROC eğrilerinin bu çalışmada kısa dönemde ortaya çıkabilecek olgular üzerinde uygulanabileceği gösterilmiştir. Bu yöntem, riskli hastaların erken belirlenmesinde ve riski ortadan kalkan hastaları taburcu etme zamanına karar verilmesinde kılavuz rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: zamana bağlı ROC eğrisi, sağkalım kestirimi, kesim noktası, bileşik belirteç, ortak değişken

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B, Tez Destekleme (014 T08 101 001)

ABSTRACT

Karaismailoğlu, E. Time Dependent ROC Curve for Evaluation of the Performance of Markers during Follow-Up Time. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Combined Ph.D. Thesis in Biostatistics, Ankara, 2015. The ROC (Receiver Operating Characteristic) method commonly used to evaluate the performance of biological markers which often used to help diagnosis and treatment. The performance of the marker should be evaluated with time dependent ROC curve analysis that predicts the subjects with and without the event during the time interval $[0, t]$. The first aim of this study is to combine several biomarkers from real data set, which are used to predict the event using time dependent ROC curves, through Cox proportional hazard regression method and compare the performance of the combined biomarker to individual biomarkers within follow-up time. Another aim is to investigate optimal cut-off points of composite markers for changes over time. Lastly, identifying covariates, if exists, that may influence the performance of markers and make adjustments for time dependent ROC curve where necessary is another objective. In application, the performances of Troponin T, Myoglobin, BNP and CK-MB biomarkers for estimating death by any cardiological reason were evaluated. The follow-up time of 410 patients was taken as 240 hours after admission to the hospital. Myoglobin and BNP markers were found to be statistically significant with Cox proportional hazard regression. A composite marker was formed by combining these biomarkers by the same method. It was shown that, composite marker showed a higher performance than individual biomarkers within approximately first 180 hours of follow-up time. Our results indicated that, optimal cut-off points of composite marker which were used to discriminate between the subjects with and without the event changed during follow up time therefore the risk status in the follow-up time of individuals should be determined according to these cut-off points. On the other hand, there were no individual characteristics that might affect the performance of the biomarkers. As a result, it is shown that ROC curves, which are usually performed for diseases observed from long-term follow-up studies in literature, can also be used for diseases which might be observed in short term follow-up studies. This method may play a role in the early diagnosis of high-risk patients and the making a decision for the time of discharge from hospital for patients with less risk patients.

Keywords: time dependent ROC curve, survival estimation, cut-off point, composite marker, covariate

Supported by H.Ü.B.A.B, Combined Ph.D. Thesis Grant (014 T08 101 001)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ROC Eğrisi Yöntemi (Receiver Operating Characteristic Curve)	3
2.2. Zamana Bağlı ROC Eğrisi Yöntemi	6
(Time-Dependent ROC Curve)	
2.2.1 Zamana Bağlı ROC Eğrilerinin Tarihsel Gelişimi	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Zamana Bağlı ROC Eğrilerinin Kestirimi	25
3.1.1 Kaplan-Meier(KM) Yöntemi	25
3.1.2 En Yakın Komşuluk Kestirimi Yöntemi	27
(Nearest Neighbor Estimation-NNE)	
3.2. Zamana Bağlı ROC Eğrileri İçin Güven Aralığı Kestirimi	28
3.3. Zamana Bağlı ROC Eğrileri İçin En İyi Kesim	31
Noktalarının Belirlenmesi	
3.4. İki Ya Da Daha Fazla Belirteç İle Bileşik Belirtecın Elde Edilmesi	34
3.4.1 Cox Oransal Hazard Regresyon Analizi	34
3.5. Zamana Bağlı ROC Eğrilerinde Ortak Değişken Düzeltmesi	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	60

EKLER

EK 1. Etik kurul izni

EK 2. ZB-ROC eğrilerinin güven aralıkları için *bootstrap* R kodları

EK 3. ZB-ROC eğrilerinde kesim noktalarının güven aralığı için *bootstrap* R kodları

EK 4. Web uygulaması için R kodları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFT	<i>Accelerated Failure Time</i>
B	<i>Bootstrap</i> sayısı
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
c	Kesim noktası
CA-125	Kanser antijen-125
C_i	i. bireyin sansür zamanı
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CK-MB	Kreatin Kinaz-MB
CRCI	Kreatinin klirensi
CRP	C-Reaktif Protein
D	Uzaklık
EAA	Eğri altında kalan alan
FR skoru	Framingham Risk skoru
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IPW	<i>Inverse Probability Weighting</i>
J	<i>Youden</i> indeksi
K	Kemdall's tau katsayısı
KM	Kaplan Meier kestiricisi
kROC	Kısmi ROC eğrisi
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NNE	En yakın komşuluk kestiricisi
NRI	Net yeniden sınıflandırma iyileştirmesi
PBS	Primer biliyer siroz
S(t)	Sağkalım fonksiyonu
T_i	i. bireyin başarısızlık zamanı
T/M	<i>Tumor-to-mucle activity ratio</i>
X_i	i. bireyin belirteç değeri
PSA	Prostat Spesifik Antijen
ROC	Receiver operating characteristic
SAA	<i>Serum Amyloid A</i>

tHcy	<i>Total plasma homocysteine</i>
YNO	Yanlış negatif oran
YPO	Yanlış pozitif oran
ZB-EAA	Zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan
ZB-ROC	Zamana bağlı ROC eğrisi
δ_i	i. bireyin sansürleme göstergesi
λ_n	Düzleştirme parametresi
β	Beta katsayısı
\bar{x}	Örnekleme ortalaması
μ	Kitle ortalaması
s^2	Örnekleme standart sapması
σ^2	Kitle standart sapması

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
1.1	İdeal ve ayırimsama yapamayan belirteçleri gösteren ROC eğrisi	5
3.1	Bootstrap yönteminin aşamaları	30
3.2	En küçük d ve <i>Youden</i> İndeksi yöntemlerinin grafiksel gösterimi	33
4.1	a. BNP belirtecinin performansının NNE ve KM yöntemleriyle değerlendirilmesi	40
	b. CK-MB belirtecinin performansının NNE ve KM yöntemleriyle değerlendirilmesi	40
	c. Miyogloblin belirtecinin performansının NNE ve KM yöntemleriyle değerlendirilmesi	40
	d. Troponin T belirtecinin performanslarının NNE ve KM yöntemleriyle değerlendirilmesi	40
4.2	Belirteçlerin performanslarının birbirlerine göre karşılaştırılması	41
4.3	Bileşik belirtecin tek tek belirteçlerle performanslarının karşılaştırılması	45
4.4	Bileşik ve tek tek belirteç performanslarının bootstrap güven aralıkları ile karşılaştırılması	46
4.5	Bileşik belirteç için izlem süresi içerisinde en iyi kesim noktaları	47
4.6	120. saatin kesim noktası olan 5,69 için model denkleminde elde edilen olası belirteç değerleri	48
4.7	a. Web uygulaması görünümü	50
	b. Web sayfasından sonuçlar	52

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
4.1	Hastaların tanımlayıcı özellikleri	39
4.2	Ölen ve sansürlü bireylere ait tanımlayıcı istatistikler	39
4.3	Tek değişkenli Cox oransal <i>hazard</i> regresyon analizi sonuçları	42
4.4	Oransal <i>hazard</i> varsayımının test edilmesi	43
4.5	Tek değişkenli Cox oransal <i>hazard</i> regresyon analizinde anlamlı çıkan değişkenler ile doymuş çok değişkenli Cox oransal <i>hazard</i> regresyon analizi sonuçları	44
4.6	Çok değişkenli Cox oransal <i>hazard</i> regresyon analizi	44

1. GİRİŞ

Sağlık alanında, belirteç ya da testler, tanı ve tedaviye yardımcı olmanın yanı sıra, tedavi sonrası hastaların izleminde de sıklıkla kullanılmaktadır. Bu belirteçler her ne kadar %100 doğru sonuç veren kesin testler (altın standart test) kadar geçerli ve güvenilir olmasalar da, maliyetinin çok daha az olması, uygulama kolaylığı, sonuçlarının daha çabuk alınması gibi nedenlerden dolayı sıklıkla tercih edilmektedir.

Literatürde, bir belirtecin hasta ve sağlam (olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen) bireyleri ayırmadaki performansını belirlemek için çeşitli performans ölçüleri yer almaktadır. ROC eğrisi analizi (Receiving Operating Characteristic) , hem hesaplama kolaylığı, hem de birçok paket programda erişilebilir olduğu için en sık kullanılanıdır. Klasik ROC eğrisi, bir belirtecin ölçüldüğü anda, olgunun ortaya çıkıp çıkmadığı ile ilgilenir. Fakat olgu, belirteç ölçümünden hemen sonra ortaya çıkmayıp zaman içerisinde gözlenebileceğinden klasik ROC eğrisi analizi bu tarz durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Bu soruna karşılık 2000 yılında, Heagerty ve arkadaşları zamana bağlı ROC eğrisi (ZB-ROC) yöntemini önermişlerdir. Bu yöntemde, çalışmanın başlangıcında bireyin belirteç değeri ölçülüp $[0,t]$ izlem süresi içerisinde olgunun gerçekleşip gerçekleşmemesine göre (ya da olgunun ortaya çıkmasını kestirmede) ilgili belirtecin performansı değerlendirilir (1).

Yöntem, aynı çalışma grubu tarafından 2012 yılında “survivalROC” adlı R paket programının oluşturulmasıyla birlikte klinik yayınlarda da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada, ZB-ROC yönteminin uygulamasında karşılaşılabilecek hipotezler ele alınmıştır. Bu hipotezler şu şekilde sıralanabilir;

- Belirtecin ölçülmesi ile olgunun gerçekleşmesi arasında bir zaman aralığı olduğunda, beklenen olgunun ortaya çıkması için kullanılan belirtecin performansı zaman içerisinde değişiklik gösterir.
- Olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireylerin ayrılmasında kullanılan belirtecin, en iyi kesim noktası, izlem süresi içerisinde değişkenlik gösterir.

- Aynı amaç için kullanılan birden fazla belirteç olduğunda, bunların birbirlerine olan üstünlükleri zaman içerisinde değişebilmektedir. Bu belirteçler uygun yöntemle birleştirildiğinde, birleştirilen belirtecin performansında artış gözlemlenir.
- Bireylere göre değişiklik gösteren ortak değişkenler, belirteçlerin performanslarını etkileyebilmektedir.

Bu hipotezler için;

- Zamana bağlı ROC eğrilerinin tanıtılması,
- Zamana bağlı ROC eğrileri için çözümlene yöntemlerinin karşılaştırılması,
- Belirlenecek hastalığa özgü belirteçlerin, izlem süresi içerisinde olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri en iyi şekilde kestirebilmesi için uygun kesim noktalarının belirlenmesi,
- İki ya da daha fazla belirtecin, belirlenecek bir yöntemle birleştirilmesi; oluşturulan bileşik belirtecin performansının eğri altında kalan alanları kullanarak tek tek belirteçlerle karşılaştırılması,
- Belirteçlerin performanslarını etkileyebilecek olan bireysel özellikleri saptayarak, bu ortak değişkenler üzerinde düzeltme yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ROC Eğrisi Yöntemi (Receiver Operating Characteristic Curve)

Bir bireyin gerçekten hasta olup olmadığını belirlemede altın standart testler (gold standard test) ya da belirteçler sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin; çeşitli alanlarda, biyopsi, tomografi, koroner anjiyografi, amniyosentez gibi testler kesin sonuç veren testler olarak adlandırılabilir. Fakat bu testler pahalı, hasta için riskli ya da uzun zamanda sonuç alınan testler olabilmekle birlikte, bazı hastalıkların tanısında altın standart test bulunmayabilir. Bundan dolayı alternatif olarak ucuz, hastaya zarar vermeyen ve kısa sürede sonuç alınabilen fakat sonuçları kesin olmayan testler günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır.

Belirteçlerin doğruluğunun ve uygulanabilirliğinin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunların arasında en yaygın kullanıma sahip olan yöntem ROC eğrisi yöntemidir.

ROC eğrisi, ilk kez İkinci Dünya Savaşı'nda düşman uçaklarını saptayabilmek amacıyla radar sinyallerinin analizinde kullanılmıştır. Daha sonra, 1969 yılında tıpta özellikle radyoloji ve psikoloji alanları başta olmak üzere sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. ROC eğrisinin başlıca kullanım alanları;

- Bir belirtecin olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri en iyi şekilde ayırabilmesi için uygun kesim noktasını bulma,
- ROC eğrisi altında kalan alanın hesaplanması ile eğriyi tek bir değerle özetleme ve bu değer yardımıyla belirteçlerin performanslarını karşılaştırma,

şeklinde sıralanabilir (1). ROC eğrisi grafiği, bir belirtecin çeşitli kesim noktalarındaki duyarlılık (sensitivity) ve 1-seçicilik (1-specificity) ölçütleri kullanılarak çizilir. Duyarlılık, bir bireyde olgu gerçekleştiği bilindiğinde, bu bireyin belirteç değerinin c kesim noktasından daha büyük bir değer verme (olgu gerçekleşen bireylere ilişkin belirteç değerlerinin olgu gerçekleşmeyen bireylere göre daha büyük olduğu varsayıldığında) olasılığıdır. Seçicilik ise, bir bireyde olgu gerçekleşmediği bilindiğinde, bu bireyin belirteç değerinin c kesim noktasına eşit ya da daha küçük bir değer verme olasılığıdır. Burada sözü edilen olgu, bir hastalık olabileceği gibi; ilgili hastalıktan ölüm, hastalığın

tekrarlaması ya da iyileşme olabilir. Matematiksel olarak duyarlılık ve seçicilik, sırasıyla, aşağıdaki eşitliklerle gösterilebilir;

$$\text{Duyarlılık } (c) = P(X > c | D = 1) \quad (2.1)$$

$$\text{Seçicilik } (c) = P(X \leq c | D = 0) \quad (2.2)$$

Burada; c , belirlenecek kesim noktası; X , belirteç (tanı testi) ve D ise iki durumlu (1: olgu gerçekleşmesi, 0: olgu gerçekleşmemesi) olgu değişkenidir.

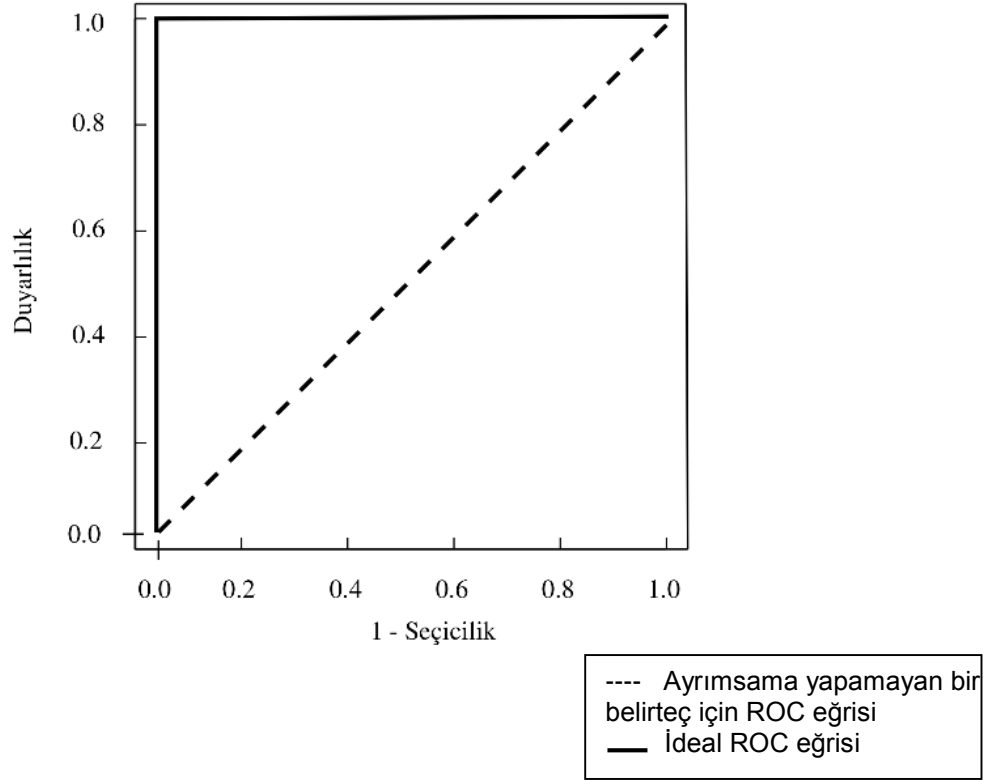
Duyarlılık ve seçicilik, bir belirtecin olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyler için doğru sınıflama oranlarıdır. Bununla birlikte, iki ayrı yanlış sınıflama oranları da mevcuttur. Bunlardan ilki, Yanlış Pozitif Oran (YPO) , bir bireyde olgu gerçekleşmediği bilindiğinde, bu bireyin belirteç değerinin c kesim noktasından daha büyük bir değer verme olasılığıdır. Diğeri ise, Yanlış Negatif Oran (YNO), bir bireyde olgu gerçekleştiği bilindiğinde, bu bireyin belirteç değerinin c kesim noktasına eşit ya da daha küçük bir değer verme olasılığıdır. YPO ve YNO sırasıyla aşağıdaki eşitliklerle gösterilebilir;

$$\text{YPO} = P(X > c | D = 0) \quad (2.3)$$

$$\text{YNO} = P(X \leq c | D = 1) \quad (2.4)$$

Hiç ayırimsama kapasitesi olmayan bir belirteç, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri tamamen rasgele ayırıyorsa ya da diğer bir deyişle olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireylerin belirteç değerlerinin dağılımları üst üste çakışıyorsa, bu belirtecin ROC eğrisi, koordinat sistemindeki (0,0) ve (1,1) noktalarını birleştirecek şekilde yatay eksenle 45 derecelik açı yapan bir doğru parçasıdır. Hiçbir hata olmadan ayırimsama yapabilen (altın standart) bir testin ROC eğrisi ise (0,0)-(0,1) ve (1,1) noktalarını birleştiren şekle sahiptir. ROC eğrisi, grafiğin sol üst köşesine (0,1)

yaklaştıkça, belirtecin, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmadaki performansı artar (Şekil 1.1) (2, 3).



Şekil 1.1: İdeal ve ayrımsama yapamayan belirteçleri gösteren ROC eğrisi

ROC eğrisi, monoton artan bir fonksiyondur ve belirteç değerleri üzerinde yapılan dönüşümlerden (logaritmik, karekök dönüşümü gibi) şekli değişmez. Bundan dolayı eğri, belirtecin biriminden ya da ölçeğinden bağımsızdır. Dolayısıyla birimi farklı olan iki ve ikiden fazla belirtecin karşılaştırılmasında da sıklıkla kullanılır.

Belirteçlerin performansı ROC eğrisi altında kalan alan (EAA) ile tek bir değerle özetlenebilir. EAA, olgu prevalansına bağlı olmadığı için iyi bir özet ölçüdür. EAA değeri, her ne kadar 0 ile 1 arasında değişse de pratikte alabileceği en düşük değer 0,5'tir. Bu durumda, belirtecin olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri tamamen şansa bağlı olarak belirlediği söylenir. EAA değeri 1 olarak elde edildiğinde ise belirtecin olgu gerçekleşen ve

gerçekleşmeyen bireyleri %100 doğru olarak belirlediği ve altın standart test olduğu ifade edilir (3).

2.2 Zamana Bağlı ROC Eğrisi Yöntemi (Time-Dependent ROC Curve)

Klasik ROC eğrisi, belirteç ölçümü ile olgunun var olup olmamasının eş zamanlı olduğu durum ile ilgilenir. Fakat çoğu hastalık ya da olgu ilgili belirtecin ölçümünden sonra zaman içerisinde gerçekleşmektedir. Klasik ROC eğrisi, olgunun ortaya çıkış zamanını dikkate almaz, diğer bir deyişle belirteç ile olgunun aynı anda saptandığı düşünülür. Bu durumda, olguya özgü belirtecin performansı klasik ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde zaman boyutu göz ardı edilmiş olur.

Hastaneye ya da bir servise başvurduğunda, bireyden alınan ölçümlere bakarak hastalığın seyrinin nasıl gelişebileceğini kestirmek önemlidir. Bazı durumlarda, bireylerden herhangi bir zaman noktasında alınan çeşitli ölçümler (örneğin, hastaneye, acil servise vb. başvurduğu an t_0 zamanında bakılan belirteçler) ileride (t_1 zaman noktasında) ortaya çıkması olası bir olguyu (ölüm, kalp krizi geçirme, enfeksiyon geliştirme vb.) ne kadar başarılı kestirebilmektedir? sorusu ile ilgilenilmek istenebilir.

Özellikle kanser gibi hastalıklar, türlerine göre farklılık göstermekle birlikte, kişinin hangi evrede olduğuna da bağlı olarak, uzun yıllar içerisinde gelişebilmektedir. Dolayısıyla ilgili kanseri tespit etmede kullanılan belirtecin, sadece hastanın hastaneye başvurduğu an değil, hastanın izlemi boyunca kanseri teşhis etmedeki performansının yüksek olması gerekir.

Örneğin, yumurtalık kanserinin beş yıllık sağkalımı %47 oranlarındadır ve en önemli ölüm nedeni tanının geç evrelerde konulmasıdır. Erken tanı ile sağkalım oranı %80'lere çıkabilmektedir (4). CA-125 (Kanser Antijen-125) yumurtalık kanseri tanısında sıklıkla kullanılan bir belirteçtir. Hastalığı erken teşhis edebilmek için belirtecin olguyu kestirim gücünün sadece ölçüldüğü zaman değil, izlem süresince yüksek olması istenir. Kestirim performansının değerlendirilebilmesi için ise zaman fonksiyonunun da dahil edildiği zamana bağlı ROC eğrisi yönteminin kullanılması uygundur.

Klasik ROC eğrisi yöntemi 1960'ların sonunda geliştirilmiş bir yöntem olmakla birlikte, analize zaman boyutunun da eklenmesiyle izlem süresi içerisinde olgunun ortaya çıkmasını kestirmede kullanılacak zamana bağlı ROC eğrisi yöntemi 2000'li yıllarda popülerlik kazanmıştır. Yöntemi ilk kez Heagerty ve arkadaşları 2000 yılında önermişlerdir. Bu yöntemde, belirtecin ölçülmesi ile olgunun ortaya çıkması arasında bir zaman aralığı vardır. Çalışmanın başlangıcında ölçülen belirteç ya da birden fazla belirtecin birleştirilmesiyle elde edilen bileşik belirteç, $[0,t]$ izlem süresi içerisinde, olgu gerçekleşen ya da gerçekleşmeyen bireyleri ne kadar iyi ayırabilmektedir? sorusuna yanıt aranır (1).

Hastalık durumu zamana bağlı olduğunda duyarlılık ve seçicilik zamana bağlı fonksiyonlara dönüşür ve zamana bağlı $ROC(t)$, belirtecin çeşitli kesim noktalarından elde edilen duyarlılık(t) ve 1-seçicilik(t) ile çizilir. Zamana bağlı ROC eğrilerinde sırasıyla duyarlılık ve seçicilik aşağıdaki eşitliklerle tanımlanır.

$$\text{Duyarlılık } (c, t) = P(X > c | D(t) = 1) \quad (2.5)$$

$$\text{Seçicilik } (c, t) = P(X \leq c | D(t) = 0) \quad (2.6)$$

Bu eşitlikler kullanılarak herhangi bir t zaman noktasında $ROC(t)$ eğrisi çizilebilir (1).

2.2.1 Zamana Bağlı ROC Eğrilerinin Tarihsel Gelişimi

Etzioni ve arkadaşları (1999) ilk kez, ROC eğrisine zaman boyutunu dahil etmişlerdir. Tanıdan önce, çeşitli zamanlarda, hastalığa özgü belirteçlerin ROC eğrileri çizilmiştir. Bunun için iki farklı model önerilmiştir. Önerilen modellere zaman boyutu da dahil edilmiş ve ROC eğrilerini kestirmek için bu modellerden elde edilen parametre kestirimleri kullanılmıştır. İlk yöntemde, karışık etkili regresyon modeli (mixed-effects regression model) kullanılarak belirteçler modellenmiştir. Bu modellerden elde edilen parametre kestirimleri ile zamana özgü ROC eğrileri kestirilmiştir. İkinci yöntemde ise, belirteçler

yerine, direkt olarak zamanın, ROC eğrileri üzerine etkisi modellenmiştir. Uygulamada, başlangıçta hepsi sağlıklı olan, yaşları eşleştirilmiş, 71 kontrol ve 71 prostat kanseri hastası olmak üzere toplamda 142 kişinin tanıdan 2, 4 ve 8 yıl önceki toplam PSA ve serbest PSA/toplam PSA değerlerine ulaşılmıştır. İzlem süresi toplamda 8 yıldır. İki belirteç ile yukarıda tanımlanan iki yöntem kullanılarak modeller oluşturulmuştur. Bireylerin, tanıdan 2, 4 ve 8 yıl önceki kan örnekleri alınarak, bu zamanlarda toplam PSA ve serbest PSA/toplam PSA belirteçlerine ait ROC eğrileri değerlendirilmiştir. Önerilen her iki model de benzer sonuçlar vermiştir. Buna göre, iki belirteç de tanıdan 8 yıl önce benzer performans göstermelerine karşın, toplam PSA'nın tanı zamanı yaklaştıkça daha iyi performansa sahip olduğu bulunmuştur (5).

Heagerty ve arkadaşları (2000) tarafından ilk kez, sansürlü veriler için, belirteçlerin performanslarının, zamana bağlı ROC eğrileriyle değerlendirilmesi önerilmiştir. Zamana bağlı ROC eğrilerinin kestirimi için iki yöntem tanıtılmıştır: Kaplan Meier Kestiricisi (Kaplan Meier Estimator-KM) ve En Yakın Komşuluk Kestiricisi (Nearest Neighbor Estimator-NNE). İki yöntem karşılaştırılmış ve KM yönteminin, özellikle küçük örneklerde, ROC eğrilerinin $[0,1]$ aralığında monoton artan olması koşulunu sağlamadığı belirtilmiştir. Bu nedenle, NNE yönteminin bu anlamda daha üstün olduğu ifade edilmiştir. Uygulamada, meme kanseri tanısı konulmuş 253 kadının izlem süresi içerisinde, bu hastalıktan ölümü kestirmede iki ayrı belirtecin performansı karşılaştırılmak istenmiştir. Bu amaçla kullanılan standart ve modifiye edilmiş akışlı hücreölçer (flow cytometer) belirteçlerinin performansları, çeşitli zamanlarda elde edilen zamana bağlı ROC eğrileri ile karşılaştırılmıştır. İzlem süresi 63 aydır ve bu süre içerisinde 44 kadın meme kanserinden ölmüştür. Belirteçlerin zamana bağlı ROC eğrileri, 40, 60 ve 100. aylarda, hem KM yöntemi hem de NNE yöntemi ile elde edilerek iki yöntemin karşılaştırılması yapılmıştır. İki yöntem de yakın sonuçlar vermiştir. Buna göre, iki yöntemle de, 40 ve 60. aylarda, ölümü kestirmede, modifiye edilmiş akışlı hücreölçer daha iyiyken, 100. ayda her iki belirteç de benzer performans göstermiştir (1).

Li ve arkadaşları (2004) tarafından, yüksek boyutlu mikrodizi gen ekspresyon verileriyle, hastaların ölümünü kestirmek için, bileşenler arasında korelasyon olmayacak şekilde, temel bileşenler (principal components) oluşturulmuş ve bu bileşenler yardımıyla kısmi Cox regresyon yöntemi (partial Cox regression method) geliştirilmiştir. Uygulamada, 2002 yılında Rosenwald ve arkadaşları tarafından yayınlanan diffüz büyük b hücreli lenfoma (diffuse large b cell lymphoma-DLBCL) verisi kullanılmıştır. Veride, 7399 gen ekspresyon ölçümü vardır. İzlem süresi 20 yıl olarak belirlenmiştir. İki yüz kırk hastanın, önerilen yöntemden elde edilen model skorlarının ölüm zamanını ne kadar iyi kestirdiğini değerlendirmek için zamana bağlı ROC eğrileri kullanılmıştır. Buna göre, tek değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi yardımıyla, 0,05 anlamlılık düzeyinde 1836 gen, 0,01 anlamlılık düzeyinde 506 gen istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu genler ile kısmi Cox oransal *hazard* regresyon analizi yapılmıştır. Her iki anlamlılık düzeyinde de ilk 7 temel bileşenden skorlar elde edilmiştir. Buna göre, izlemin ilk 10 yılında, zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alan (ZB-EAA) yaklaşık olarak 0,65 iken 10. yıldan sonra izlem sonuna kadar 0,60'ın altına düştüğü görülmüştür (6).

Zheng ve arkadaşları (2004), uzunlamasına verilerde (longitudinal data) zamana bağlı ROC eğrisi için yarı parametrik bir yaklaşım önermişlerdir. Bu yöntem, Heagerty ve Pepe (1999) tarafından, uzunlamasına veriler için geliştirilmiş *regression quantile* yaklaşımının zamana bağlı ROC eğrisine uyarlamasıdır. Bu yöntemde, sonuç değişkeni, ortak değişkenler ve zaman ile oluşturulan bir fonksiyon ile belirteç dağılımı modellenir. Standart zamana bağlı ROC eğrisinde amaç, çalışmanın başlangıcında ölçülen belirtecin, izlem süresi içerisinde gerçekleşen olguyu kestirmedeki başarısıdır. Bu yöntemde ise, izlem boyunca belirli aralıklarda belirteç ölçümleri alınır ve amaç, izlem süresi içerisinde gerçekleşen olguyu, hangi zamanda ölçülen belirteç değerinin en iyi kestirdiğini bulabilmektir (7).

Heagerty ve arkadaşları (2005), standart Cox oransal *hazard* regresyon modelinin zamana bağlı duyarlılık, seçicilik ve ROC eğrileri için nasıl uyarlanabileceğini göstermişlerdir. Klasik zamana bağlı ROC eğrisinde, izlemin başlangıcından belirlenen bir zamana kadar $[0, t]$, olgunun gerçekleşme

olasılığı ile ilgilenilirken; yeni yöntemde, izlem süresi içerisinde bir zaman noktasında (t), olgunun gerçekleşme olasılığıyla ilgilenilir. Yapılan simülasyon çalışmasında, veriler, X_i belirteç değerleri ile $\log T_i$ sağkalım süreleri arasında -0,7 korelasyon olacak şekilde iki değişkenli standart normal dağılımdan, 200 örneklem büyüklüğünde 500 tekrarla üretilmiştir. Gerçek zamana bağlı EAA değeri de yukarıda tanımlanan parametre değerleri kullanılarak elde edilmiştir. Sansürleme oranı %20 ve %40 olarak alınmıştır. Buna göre, %20 sansürleme oranında ZB-EAA değerlerinin standart sapması %40'a göre daha küçük bulunmuştur. Her iki sansürleme oranında da modifiye edilmiş Cox oransal *hazard* regresyon analizi sonuçları yansız ve gerçek ZB-EAA değerlerine yakın sonuçlar vermiştir. Ayrıca çalışmada, Kendall's tau ve c indeksi gibi klasik uyum istatistikleri ile zamana bağlı ROC eğrileri arasındaki ilişki de açıklanmıştır. c indeksi, ZB-EAA'nın ağırlıklandırılmış ortalaması iken, c indeksi ile Kendall's tau (K) arasında $c=K/2+1/2$ şeklinde bir ilişki olduğu belirtilmiştir (8).

Chambless ve arkadaşları (2005), uzun süre izlemi olan hastalıklarda, olguyu kestirebilmek için kullanılan belirteçlerin performanslarını değerlendirmede, ZB-EAA için iki kestirim yöntemi önermişlerdir. Bu yöntemler, 2000 yılında Heagerty'nin önermiş olduğu Kaplan Meier ve En Yakın Komşuluk kestiricilerinden elde edilen ZB-EAA'yı kestirmeyi amaçlamaktadır. Uygulama olarak, 7274 kadında, 10 yıl içerisinde iskemik inme geçirmeyi kestirmek amacıyla üç farklı model oluşturulmuştur. Bunlardan ikisi önerdikleri yeni yöntemler, üçüncüsü ise lojistik regresyon yöntemidir. Bu amaçla, geleneksel risk faktörleri olan; yaş, sigara içme durumu, diyabetli olma, sol ventrikül hipertrofisi olma, kalp ve damar hastalığı geçirme, hipertansiyon ilacı kullanımı ve sistolik kan basıncına ek olarak; ırk (siyah, beyaz), vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, HDL kolesterolü, albümin, alkol tüketimi, karotid arteri duvar kalınlığı ve periferik arter hastalığı olma durumu değişkenleri ile modeller kurulmuştur. Buna göre, 10 yıl içerisinde olguyu kestirmede, üç modelin performansı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, lojistik regresyon yardımıyla elde edilen ZB-EAA değerlerinin, diğer iki yöntemden elde edilenlerden daha düşük değer verme

eğiliminde olduğu bulunmuştur. Standart risk faktörlerine eklenen yeni ortak değişkenlerin ise kestirim gücünü artırmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, önerilen yöntemlerin zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan kısmi alanların hesaplanması için de kullanılabilmesi öne sürülmüştür (9).

Zheng ve arkadaşları (2006), bir olguyu kestirmede kullanılan birden fazla belirtecin en iyi kombinasyonunu dört farklı modelle oluşturup, bu modellerin performanslarını, ZB-EAA ile karşılaştırmışlardır. Ağırlıklandırılmış lojistik regresyon analizi, önerilen yeni yöntem olup, elde edilen bileşik belirtecin performansı, izlem süresi içerisinde değiştiğinde kullanılması önerilmektedir. Diğer yöntemler ise, Cox oransal *hazard* regresyon analizi, AFT (Accelerated Failure Time) analizi ve oransal odds analizi yöntemleridir. Yapılan simülasyon çalışmasında, 5 belirteç, sıfır ortalamalı, birim varyanslı ve aralarında 0,3 korelasyon olacak şekilde çok değişkenli normal dağılımdan üretilmiştir. Bu parametreler yardımıyla da gerçek ZB-EAA değeri bulunmuştur. Buna göre, önerilen yöntemle kestirilen bileşik skorların ZB-EAA değerleri ile gerçek ZB-EAA değerleri arasındaki farkın diğer yöntemlere göre en küçük olduğu belirtilmiştir. Cox oransal *hazard* modeli ve AFT modelleri ise yanlış ZB-EAA değerleri vermiştir. Bileşik belirtecin zaman içerisindeki performansı sabitse ve örneklem genişliği küçükse, oransal odds modeli diğer modellerden daha iyi performans göstermiştir. Uygulamada, 2002 yılında yayınlanan, Van de Vijver ve arkadaşlarının çalışmasından alınan meme kanseri cDNA mikroarray veri seti kullanılmıştır. 1984-1995 yılları arasında tanı konulmuş 295 meme kanseri hastasının 70 gen profili oluşturulmuştur. Amaç, meme kanserinden ölümü kestirebilmek için 70 genin tümüne ihtiyaç olup olmadığını araştırmaktır. İleriye yönelik adimsal regresyon analiziyle genler arasından 6 gen seçilmiştir. Meme kanseri tanısından 2, 5 ve 8 yıl sonra, ölen ve sağkalan hastaları ayırmada, modellerden elde edilen skorların performansları zamana bağlı ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir. Buna göre, kısa ve orta dönemde (2 ve 5 yıl) ağırlıklandırılmış lojistik regresyon modelinin en iyi performans gösterdiği belirtilmiştir. Uzun dönemde ise (8 yıl) dört model de benzer performans göstermiştir (10).

Cai ve arkadaşları (2006), zamana bağlı duyarlılık ve seçicilikleri kestirmek amacıyla yarı parametrik bir regresyon modeli önermişlerdir. Bu yöntemde, 1997 yılında Leisenring ve arkadaşlarının, sansürlü veri ve iki durumlu belirteçler için geliştirdikleri parametrik model, sansürlü veri ve sayısal belirteçlere uyarlanmıştır. Simülasyon çalışması sonucu, modelin parametre kestirimleri yansız elde edilmiştir. Gerçek veri seti olarak, çalışmanın başında herhangi bir kalp ve damar hastalığı olmayan 3967 kişi üzerinde çalışılmıştır. Amaç, bireylerin, 7 yıllık izlem süresi boyunca kalp ve damar hastalığı geçirme durumlarını Framingham Risk (FR) Skoru (model; yaş, sigara içme durumu, kan basıncı, şeker hastalığı durumu, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol değişkenlerinden oluşmaktadır) ile kestirmektir. Önerilen modele ayrıca cinsiyet ve hipertansiyon ilacı alıp almama ortak değişkenleri de dâhil edilmiştir. Buna göre; FR skoru, hipertansiyon ilacı almayan bireylerde, 7 yıl içerisinde, kalp ve damar hastalığı geçirme ya da geçirmemeyi daha iyi kestirdiği bulunmuştur. Ayrıca cinsiyet etkisi de anlamlı çıkmıştır. FR skorunun duyarlılığı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Buna rağmen, kalp ve damar hastalığını öngörmek için sıklıkla kullanılan FR skorunun kalp ve damar hastalıklarını kestirmede iyi bir belirteç olmadığı da vurgulanmıştır (11).

Zheng ve arkadaşları (2007), zaman içerisinde tekrarlı ölçümleri alınan bir belirtecin, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ne kadar iyi ayırdığını kestirmek için zamana bağlı ROC eğrilerini kullanmışlardır. Amaç, s zamanında ölçülen bir belirtecin ($s \geq 0$, başlangıç zamanından sonra), belirlenen t zamanına kadar $[s, t]$, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ne kadar iyi ayırdığını değerlendirmektir (12).

Song ve arkadaşları (2008), zamana bağlı ROC eğrilerinde ortak değişken etkilerini düzeltmek için yarı parametrik bir yöntem önermişlerdir. Yöntemde, sağkalım zamanının belirteç değerine bağlı olduğu ve ortak değişkenlerin, oransal risk (proportional hazard) varsayımını sağladığı varsayılmaktadır. Uygulamada, hamile kadından bebeğe HIV virüsünün geçmesini engellemek amacıyla kullanılan *Nevirapine* ve *Zidovudine* adlı ilaçların etkinliğini karşılaştıran bir çalışmanın veri seti kullanılmıştır. Her iki ilaç grubunda 313'er kadının bulunduğu bu çalışmada, bebeklerde HIV

enfeksiyonu varlığını ya da ölümü kestirmek için Maternal HIV-1 RNA ve CD4 Sayısı belirteçleri kullanılmıştır. Tedavilerin, belirteçlerin performanslarını etkileyebildiği düşünülmektedir. Bundan dolayı, tedavi grubu, ortak değişken düzeltilmesi olarak alınmıştır. Grup etkisi anlamlı bulunduğundan, her bir ilaç grubu için ayrı ayrı çeşitli zamanlarda ($t=0,5, 1, 1,5$ ve 2 yıl) iki belirtecin performansları karşılaştırılmıştır. Buna göre, *Nevirapine* ilacını kullanan grupta Maternal HIV-1 RNA, *Zidovudine* ilacını kullanan grupta ise CD4 Sayısı daha iyi performans göstermiştir (13).

Pepe ve arkadaşları(2008), 2008 yılına kadar yapılmış olan zamana bağlı ROC eğrisi ile ilgili Heagerty ve ark.(2005), Cai ve ark. (2006), ve Song ve ark.(2008)'nin yayınlarını özetleyip, iki gerçek veri seti üzerinde yöntemleri uygulamışlardır. İlk olarak, Seattle Kalp Yetmezliği (Seattle Heart Failure Study) verisi kullanılmıştır. Bu veri, ilk olarak 2006 yılında, kalp yetmezliği geçirmiş hastaların 2 yıl içerisinde ölümlerini kestirmek için yeni bir model oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. Çalışmada kalp yetmezliği geçirmiş 1000 kişi vardır ve izlem süresi 2 yıldır. Cox oransal *hazard* regresyon modeli yardımıyla, yaş, cinsiyet, inme geçmişi, New York Kalp Birliği Sınıflamasına (New York Heart Association (NYHA) Classification) göre bireyin hangi sınıfta yer aldığı, ejeksiyon fraksiyonu, sistolik kan basıncı, potasyum koruyucu diüretik (potassium sparing diuretic) kullanımı, statin kullanımı, Allopurinol kullanımı, hemoglobin, lenfosit sayısı, ürik asit, sodyum, kolesterol, diüretik dozu değişkenleri ile model kurulmuş ve risk skorları elde edilmiştir. Amaç, bu skorların, tanıdan sonra 3 yıl içerisinde ölümü kestirmedeki başarısını değerlendirmektir. Buna göre, yöntemlerden elde edilen ZB-EAA değerleri, izlem sürelerinde ($t=0,5, 1$ ve $1,5$ yıl) farklı performanslar göstermiştir. Bootstrap yöntemi kullanılarak elde edilen ZB-EAA değerinin güven aralığı, Song'un ve Heagerty'nin yönteminde, Cai'nin yöntemine göre daha dar bulunmuştur. Ancak tek bir veri seti üzerinde böyle bir sonuca varıldığını ve genelleme yapabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bir diğer gerçek veri seti olarak, kalp ameliyatı geçirmiş hastaların, izlem içerisinde, akut böbrek yetmezliği tanısı alma olgusu incelenmiştir. Tanı için ise serum kreatinin belirteci kullanılmıştır. Çalışmada

1800 hasta yer almaktadır. Takip süresi ise 5 gündür. Buna göre, Cai'nin yönteminde, belirtecin, izlemden 1 ve 2 gün sonrasını kestirmedeki performansı benzerken, Song'un yönteminde, belirtecin, izlemden 1 gün sonrasını kestirmedeki performansı, 2. güne göre daha yüksektir (14).

Chiang ve arkadaşları (2009) birden fazla belirtecin en iyi kombinasyonunu oluşturmak için yeni bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntemde, *time-varying coefficient general linear model*'ine zaman fonksiyonu dâhil edilmiştir. Yöntemin performansı *Inverse Probability Weighting (IPW)* yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Hem simülasyon hem de gerçek veri seti üzerinde uygulamalar yapılmıştır. Uygulamada, koroner anjiyografi olmuş 1050 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar 3500 gün izlenmiş ve her bir hastanın başlangıç (baseline) C-reaktif protein (CRP) plazma düzeyi, Serum *amyloid A (SAA)* değeri, *Interleukin 6 (IL-6)* değeri ve toplam plazma homosistein (tHcy) değerleri, anjiyografiden sonra koroner arter hastalığından ve tüm nedenlerden kaynaklı ölüme kadar geçen süreler kaydedilmiştir. Çalışmanın amacı, izlem süresi içinde, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmak için, uygun model seçimi altında bu dört belirtecin en iyi bileşimini oluşturmaktır. ZB-EAA ise, en iyi doğrusal bileşik belirtecin kestirim gücünü değerlendirmede kullanılmıştır. Bu yöntemle, dört belirteçle oluşturulan bileşik belirtecin performansı, hem tüm nedenlerden kaynaklı ölümleri hem de koroner arter hastalığına bağlı ölümleri kestirmede, izlemin ilk 1000 gününde yüksekken, daha sonra düşüğe geçmiştir. CRP, SAA ve tHcy belirteçlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan bileşik belirteç, izlem süresi boyunca; IL6 belirteci ise tek başına 1000. günden izlem sonuna kadar, tüm nedenlerden kaynaklı ölümleri kestirmede yüksek performans göstermiştir. Koroner arter hastalığına bağlı ölümleri kestirmede ise, izlem başlangıcından yaklaşık 1700 günün sonuna kadar, CRP-SAA bileşik belirtecinin daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir. Yapılan simülasyon çalışması sonucunda ise, önerilen yöntemin, IPW yöntemine göre sansür oranından etkilenmediği ve örneklem genişliği arttıkça standart hatanın azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca, IPW yönteminin, verideki sansür oranı arttıkça daha yanlı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (15).

Chiang ve arkadaşları (2009), ZB-EAA için yeni bir güven aralığı yöntemi önermişlerdir. Normal dağılıma dayalı güven aralığı yönteminin, özellikle küçük örneklem genişliği ve yüksek sansür oranından etkilendiği belirtilmiştir. Bu tip sorunların üstesinden gelebilmek için rasgele ağırlıklı bootstrap yaklaşımına (random weighted bootstrap approximation) dayalı alternatif bir yaklaşım geliştirmişlerdir. Burada, rasgele ağırlıklı bootstrap dağılımı, ZB-EAA'nın örnekleme dağılımını kestirmek için kullanılmaktadır. Yaptıkları simülasyon çalışmasında, farklı örneklem genişliklerinde ve sansür oranlarında, güven aralığı genişlikleri ve kapsama olasılıkları (coverage probability) değişimi incelenmiştir. Standart güven aralığına göre (normal dağılıma dayalı) yeni yöntemin güven aralığı genişliklerinde bir değişim gözlenmezken, kapsama olasılıklarının iyileştiği gözlemlenmiştir (16).

Yine Chiang ve arkadaşları (2010), ZB-EAA'nın kestirimi için parametrik olmayan bir yöntem önermişlerdir. Diğer yöntemlere göre hesaplaması daha kolay olduğu belirtilen bu yöntem, Gauss sürecine (Gaussian processes) dayanmaktadır. Uygulama, farklı simülasyon senaryoları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Simülasyon senaryoları; farklı örneklem genişlikleri (250 ve 500), farklı sansürleme oranlarında (%30 ve %50) oluşturulmuştur. Senaryolar 500 tekrarlı yapılmıştır. Buna göre, büyük örneklem genişliğinde ve düşük sansürleme oranında EAA kestiricilerinin standart hatalarının azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu yöntemin, farklı sansür yapılarına (soldan sansür, aralık sansür gibi) sahip veri türlerine de kolayca uygulanabileceği belirtilmiştir (17).

Sığırlı ve arkadaşları (2010), meme kanserinde tümör hücrelerinin çoğalma hızı hakkında bilgi veren Ki-67 proteini için izlem süresi içerisinde, zamana bağlı ROC eğrilerinde uygun kesim noktalarını Youden İndeksi yardımıyla belirlemişlerdir. Bunun için kullandıkları veri setinde, meme kanseri tanısı almış 81 kadın yer almaktadır ve izlem süresi 136 aydır. Amaç, hastaların izlem süresi içerisinde ölümünü kestirmede, lenf nodunda ve tümör hücrelerinde ölçülen Ki-67 proteinlerinin en iyi kesim noktalarını değerlendirmektir. Öncelikle farklı t zamanlarında, iki belirtecin EAA değerleri elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlılıkları 0,5 değerine karşı ($H_0=0,5$) test

edilmiştir. Anlamlı bulunan zaman noktaları için ise belirteçlerin en iyi kesim noktaları elde edilmiştir. Buna göre, klasik ROC eğrisi altında kalan alanda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken ZB-EAA'da; 37-136 ay arasında tümör hücrelerinde, 23-136 ay arası lenf nodunda Ki-67 proteininde anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu zaman aralıkları için en iyi kesim noktaları Youden İndeksi yardımıyla elde edilmiştir. Ayrıca, t=20, 50, 60 ve 70. aylarda, lenf nodunda Ki-67 proteininin ölen ve sağkalanları ayırmadaki performansı tümör hücrelerindeki Ki-67 proteininden daha yüksek bulunmuştur (18).

Hung ve arkadaşları (2010), koroner arter hastalığına bağlı ölümleri kestirmede en iyi belirteç kombinasyonunu oluşturabilmek amacıyla parametrik olmayan yöntem önermişlerdir. Bu yöntemde, genişletilmiş genelleştirilmiş doğrusal modeller (extended generalized linear model) yardımıyla doğrusal kestiriciler elde edilmiştir. Uygulamada, koroner anjiyografi olmuş 1050 hasta, 3500 günlük izleme çalışmaya alınmıştır. Hastaların, CRP plazma düzeyi, SAA, IL-6 ve tHcy değerleri çalışmanın başında kaydedilmiştir. Lee ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmaya göre; koroner arter hastalığına bağlı ölümü kestirmede, IL-6 ve tHcy belirteçleri, CRP ve SAA belirteçlerinden daha iyidir. Önerilen yöntemde göre ise; izlemin başlangıcından yaklaşık 1500 gün sonra CRP ve IL-6 bileşik belirtecinin koroner arter hastalığına bağlı ölümü kestirmede daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir. SAA belirtecinin genel olarak performansı düşük bulunurken, tHcy ise tek başına, izlem başlangıcından 3500. güne kadar performansı yüksek olarak bulunmuştur (19).

Saha ve arkadaşları (2010), yarışan riskleri (competing risk) zamana bağlı ROC eğrisine uyarlamışlardır. Uygulamaya, çalışmanın başlangıcında sağlıklı olan 438 erkek dahil edilmiştir. Amaç, 5 yıllık izlem süresi içerisinde bu kişilerin AIDS'e yakalanmalarını ya da ölümlerini kestirmede *CD4* lenfosit yüzdesi belirtecinin performansını değerlendirmektir. Sonuç olarak, belirtecin AIDS'e yakalanmayı kestirmede daha başarılı olduğu bulunmuştur (20).

Foucher ve arkadaşları (2010), zamana bağlı ROC eğrisi yöntemiyle, bir belirtecin birden fazla başarısızlığı kestirmedeki performansını

değerlendirmek için bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntemde, yarı Markov yaklaşımı (semi-Markovian approach) ile yarışan risk modelleri oluşturulmuştur. Bu modellerden elde edilen riskler ile de zamana bağlı ROC eğrileri elde edilmiştir. Uygulamada, böbrek nakli yapılmış hastaların 1 yıl içerisinde ölmeleri ya da diyalize gereksinim duymaları açısından CrCl (kreatinin klirensi) belirtecinin kestirim gücü araştırılmıştır. Sonuç olarak, CrCl belirtecinin diyalize gereksinim duymayı kestirmek için iyi bir belirteç olup, ölümü kestirmede kullanılamayacağı belirtilmiştir (21).

Li ve arkadaşları (2011), zamana bağlı ROC eğrilerini aralık sansürlü (interval-censored) verilere uyarlamışlardır. Yapılan simülasyon çalışmasında, önerilen yöntemle elde edilen ZB-EAA'nın bootstrapten elde edilmiş standart hatalarının, örneklem genişliği arttıkça azaldığı gözlemlenmiştir (22).

Bovelstad ve arkadaşları (2011), sağkalım verilerinden elde edilen belirteçlerin olguyu kestirmedeki performanslarını değerlendirmede kullanılan dört yöntemi karşılaştırmışlardır. Bunlar sırasıyla; iki grup için log-rank testi, zamana bağlı EAA, Cox kısmi olabilirliğe dayalı R^2 (R^2 measure basen on on the Cox partial likelihood) ve Brier skoruna dayalı R^2 'dir (R^2 measure based on the Brier score). Bu amaçla üç farklı gen veri seti kullanılmıştır. Bunlar; 4919 gen ölçümünden oluşan meme kanseri tanısı almış hastalar, 7399 gen ölçümünden oluşan diffüz büyük b hücreli lenfoma tanısı almış hastalar ve 9978 gen ölçümünden oluşan nöroblastom tanısı almış hastalardır. Tüm verilerde, ilgilenilen sonuç değişkeni, izlem süresi içerisinde hastalığa bağlı ölümün olup olmamasıdır. Buna göre üç veri setinde de, log-rank testinin ve zamana bağlı EAA'nın ölüm ve sağkalımı ayırmada daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (23).

Simon ve arkadaşları (2011), yüksek boyutlu sağkalım verilerinde, risklerin sınıflandırılması için çapraz geçerlilik (cross-validation) yöntemini zamana bağlı ROC eğrilerine uyarlamışlardır. Bu yöntemde, veri seti rasgele k gruba ayrılır. Bir grup test seti için ayrılır, geriye kalan k-1 grup ile model kurulur. Bu çalışmada Cox oransal *hazard* regresyon modeli kurulmuştur. Test verisi kullanılarak, kurulan modelden kestirim değerleri elde edilir ve bu

değerler yardımıyla herhangi bir zaman için zamana bağlı ROC eğrisi ve EAA elde edilir. Bu süreç k kez tekrarlanır. Her bir tekrarla elde edilen k tane EAA değerinin ortalaması alınarak genel ZB-EAA değeri bulunur. k değeri araştırmacı tarafından belirlenmektedir. Çalışmada, 5 ile 10 arasında bir değer alınmasının uygun olduğu belirtilmiştir. Olgu sayısı 50'den az olduğunda, gruplara düşecek olgu sayısı yeterli olmayacağından, bu yöntemin uygulanmaması gerektiği vurgulanmıştır (24).

İki ROC eğrisi kesiştiğinde, eğriler altında kalan alan benzer olduğu halde eğrilerin performansları birbirinden farklı olabilmektedir. Bu durumda, eğrilerin performansı kısmi ROC eğrisi (kROC) ile değerlendirilir. Hung ve arkadaşları (2011), zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan kısmi alan için parametrik olmayan bir yöntem önermişlerdir. Yöntem, Gauss sürecine bağlı kestirimler elde etmeye yöneliktir. Eğri altında kalan kısmi alanın hesaplanmasında sıklıkla kullanılan yamuk kuralının (trapezoidal rule) daha karışık ve zaman alıcı olduğu, bu yöntemin ise daha kolay uygulanabilir olduğu belirtilmiştir. Yapılan simülasyon çalışmasına göre, örneklem genişliği arttıkça, sansür oranı azaldıkça ve daha kısa izlem periyodunda önerilen yöntemin performansının arttığı vurgulanmıştır (25).

Wolf ve arkadaşları (2011), sansürlü verilerde duyarlılık ve seçiciliği hesaplamak için parametrik olmayan *Nelson-Aalen* kestiricisini kullanmışlardır. Bu kestirici, her bir olgunun gerçekleştiği zamandaki toplam olgu sayısının toplam kişi sayısına oranlarının toplanmasıyla elde edilir ve kümülatif riski kestirir. Bu yöntemin, Kaplan Meier yöntemi ile elde edilen zamana bağlı ROC eğrisindeki monoton artışın bozulması ve NNE yönteminde, düzleştirme parametresinin seçiminde bir standart olmaması gibi eksiklikleri giderdiği belirtilmiştir. Kalp krizi geçirip sağkalmış 2343 hastanın, 5 yıl içerisindeki ölümlerini kestirmek için, yeni bir belirteç olan DC ile standartta kullanılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (left-ventricular ejection fraction-LVEF) belirteçleri kullanılarak izlem zamanı boyunca belirteçlerin kestirim gücünde değişim olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kalp krizinden sonra ilk 6 ayda LVEF belirtecinin ZB-EAA değeri yaklaşık 0,80 ile kestirim doğruluğunun en yüksek olduğu değere ulaşmakta, 6. aydan sonra EAA'lar

0,70-0,75'lere düşmektedir. DC ile karşılaştırılacak olursa, ilk 1,5 yılda LVEF daha güçlüyken sonra avantaj DC'ye dönmektedir. İki buçuk yıldan sonra iki belirtecin de ZB-EAA'ları benzerdir (26).

Rizopoulos ve arkadaşları (2011), 2007 yılında Zheng ve arkadaşlarının önerdikleri tekrarlı ölçümlerde zamana bağlı ROC eğrilerini kestirim yöntemine alternatif bir yaklaşım sunmuşlardır. Öncelikle uzunlamasına veriler için sağkalım olasılıklarının nasıl kestirileceği üzerinde durulmuş, daha sonra ise belirtecin ayırım gücü değerlendirilmiştir (27).

Foucher ve arkadaşları (2012), 2000 yılında Heagerty ve arkadaşlarının zamana bağlı ROC eğrilerini kestirmek için önerdikleri Kaplan-Meier ve En Yakın Komşuluk kestiricileri için iki ayrı kesim noktası bulma yöntemi önermişlerdir. Bu yöntemler, yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif (YN) oranların birleştirilmesi ve maliyet fonksiyonunun da modele eklenmesi ile elde edilmektedir. İlgilenilen olguya göre YP ya da YN oranı en küçük olacak şekilde ağırlıklandırma yapılır. Bu iki oranın önemi aynı ise ağırlık eşit verilir. Uygulamada, 1996-2006 yılları arasında böbrek nakli yapılmış 839 hasta çalışmaya alınmıştır. Nakil sonrası ölüm ya da tekrar diyalize gereksinim duyma, sonuç değişkeni olarak kabul edilmiştir. Her bireyin nakil sonrası kreatinin klirens değeri (CrCl) ölçülmüştür. Amaç, , YN ve YP sonuçlarının maliyetleri de göz önünde bulundurularak, bu belirteç için sağkalan ve ölen ya da diyalize gereksinim duyan ve duymayan hastaları en iyi şekilde ayırabilecek bir kesim noktası bulmaktır. Sonuç olarak, her iki yöntemin de benzer sonuç verdiği ve yöntemlerin örneklem genişliği 50'nin üstünde olduğunda daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir (28).

Zheng ve arkadaşları (2012), 2010 yılında Saha ve Heagerty'nin önermiş olduğu yarışan risklerin zamana bağlı ROC eğrilerine uyarlamasına ortak değişken düzeltmesi yapmak amacıyla yarı parametrik iki yöntem önermişlerdir. Bunlardan ilki Cox oransal risk modeline dayalıdır. Bu modelde, belirteç etkisi zaman içerisinde sabittir. Bu varsayım her zaman sağlanmadığı için ikinci yöntem olarak, riskler üzerinde belirteç etkisinin lineer olmadığı, "Düzleştirilmiş" Cox regresyon modeli ("Smoothed" Cox regression model)

önerilmiştir. Uygulamada, prostat kanseri tanısı almış 671 hastanın prostat spesifik antijen (PSA) ölçümlerinin, prostattan kaynaklı ölümü ne kadar iyi kestirdiği araştırılmak istenmektedir. Burada yarışan risk ise diğer nedenlerden ölümdür. Ayrıca PSA'nın performansını tümör derecesinin etkileyebileceği düşünülmüştür. Tümör derecelendirmesi ise, *Gleason* skorlamasına göre iyi (2-4 arası), orta (5-6 arası) ve kötü (7-10) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Buna göre; PSA, tüm tümör derecelerinde, prostat kanserinden kaynaklı ölümleri daha iyi kestirirken, diğer nedenlerden ölümü kestirmede iyi bir performans göstermemiştir. Bununla birlikte, tümör sınıflaması göz önüne alındığında, PSA, prostat kanserinden kaynaklı ölümü en iyi tümör derecesi orta olanlarda, en kötü ise tümör derecesi iyi olanlarda kestirmiştir (29).

French ve arkadaşları (2012), hastalığa özgü risk faktörleriyle elde edilen risk modeline yeni bir belirteç eklemenin, sınıflamaya olan katkısını değerlendirmek için ZB-EAA ile Net Yeniden Sınıflandırma İyileştirmesi (Net Reclassification Improvement-NRI) yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Bu amaçla, kalp yetmezliği geçirme riski yüksek bireyleri kestirmede kullanılan Beyin Natriüretik Peptid düzeyi (Brain Natriuretic Peptide level-NT-proBNP) ve yaş, cinsiyet, serum sodyum, kreatinin, digoksin kullanımı, statin kullanımı, carvedilol kullanımı, beta bloker kullanımı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kalp rahatsızlığı öyküsü değişkenleriyle elde edilen SHFM (Seattle Heart Failure Model) risk skorlarına, ST2 proteininin katkısı değerlendirilmek istenmiştir. Risk skorları, Cox regresyon modeli yardımıyla elde edilmiştir. Sonuç olarak, zamana bağlı ROC eğrisi kullanıldığında ST2'nin modele bir katkısı bulunmamıştır. NRI yönteminde ise, ST2'nin modele eklenmesiyle elde edilen skorlar ile sağlıklı bireylerin tespitinde artış gözlemlenirken, hastaları belirlemede bir ayırım gücü gözlenmemiştir (30).

Song ve arkadaşları (2012), bir belirtecin ZB-EAA'ya alternatif, parametrik olmayan, Ağırlıklı EAA (Weighted AUC) yöntemini önermişlerdir. Bu ölçü, belirtecin, izlem süresi içerisindeki performansını tek bir değerle özetleyebilmektedir. Uygulamada, 301 annede, HIV virüsünün anneden bebeğe geçme ya da bebeğin AIDS'ten ölmesinde, HIV-1 RNA ve CD4 sayısı belirteçlerinin performansları değerlendirilmek istenmiştir. Tüm izlem süresi

boyunca (1 yıl), HIV-1 RNA'nın performansının Ağırlıklı EAA değeri 0,71; CD4 sayısının ise 0,61 olarak bulunmuştur. Aradaki 0,10 birimlik fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (31).

Saha ve arkadaşları (2012), ZB-EAA kestirimi için parametrik olmayan, Ağırlıklı Sıra Ortalaması Kestiricisi (Weighted Mean Rank Estimator) yöntemini önermişlerdir. Bu yöntem, Ağırlıklı U istatistiği (Weighted U-statistics) kullanarak, uyumlu (concordant) olgu-kontrol çiftlerinin oranlarının ağırlıklı ortalamasının kestirimine dayanmaktadır. Yöntemin sonuçları, 2005 yılında Heagerty ve arkadaşlarının önerdiği yöntem ile karşılaştırılmıştır. Yapılan simülasyon çalışmasına göre, her iki yöntem de benzer sonuçlar vermekle birlikte, kendi yöntemlerinde herhangi bir varsayım olmadığı için daha uygulanabilir olduğu vurgulanmıştır. Uygulamada, veri, Primer biliyer siroz (PBS) tedavisinde D-penisilamin ilacının kullanımı ile ilgili olan rasgele plasebo kontrollü bir çalışmadan alınmıştır. Cox regresyon yardımıyla iki ayrı model ve bu modellerden risk skorları elde edilmiştir. Oluşturulan modellerden ilki; albümin, protrombin zamanı, ödem ve yaş değişkenlerinden oluşurken; ikincisi, bu dört değişkene ek olarak bilirubin değişkeninin modele eklenmesiyle elde edilmiştir. Simülasyon çalışmasında olduğu gibi, bu iki modelde de yöntemler benzer sonuçlar vermiştir. Ayrıca, 120 aylık izlem süresi içerisinde, beş değişkenli modelden elde edilen skorların, PBS hastalığından ölümü, dört değişkenli modelden elde edilen skora göre daha iyi kestirdiği gözlemlenmiştir (32).

Li ve arkadaşları (2013), zamana bağlı ROC eğrisini kullanarak, bir belirtecin performansını değerlendirebilmek için, gerekli örneklem genişliğini hesaplamaya yönelik bir çalışma yapmışlardır. Yöntem, parametrik varsayımlara dayanmaktadır. Yöntemi kullanabilmek için, belirteç değerleri normal dağılım, sağkalım süreleri ise üstel dağılım göstermesi gerekmektedir. Yapılan simülasyon çalışmasına göre, sağkalım süreleri üstel dağılım göstermediğinde, yöntemin, örneklem genişliğini olması gerekenden daha düşük kestirdiği belirtilmiştir. Uygulamada, rahim ağzı kanseri olan hastalarda, 3 yıl içerisinde, hastalıkta ilerleme olmadan sağkalımı kestirmek için kullanılan T/M (Tumor-to-muscle Activity Ratio) belirtecinin gerekli örneklem genişliği,

literatürden alınan benzer çalışmaların sonuçları yardımıyla hesaplanmıştır. Buna göre, farklı senaryolar altında, gerekli örneklem genişlikleri 156 ile 461 arasında değişkenlik göstermiştir (33).

Blanche ve arkadaşları (2013), IPCW yaklaşımını yarışan risklerde zamana bağlı EAA kestirime uyarlamışlardır. Yapılan simülasyon sonuçlarına göre, sansürün belirteç değerinden bağımsız olması durumunda, zamana bağlı EAA sonuçları yansız bulunurken, bağımlılık durumunda yanlış sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca yöntem için "timeROC" isimli bir R paketi de yazılarak erişime açılmıştır (34).

Blanche ve arkadaşları (2013), zamana bağlı ROC eğrilerini kestirmek için önerilmiş olan 5 farklı yöntemin performansını karşılaştırmışlardır. Bunlar; en yakın komşuluk kestiricisi(NNE) (Heagerty,2000), Kaplan-Meier kestiricisi (KM_{HLP})(Heagerty,2000), modifiye edilmiş Kaplan-Meier kestiricisi (KM_{CD})(Chambless ve Diao,2005), *Inverse Probability of Censoring Weighting-IPCW*(Hung ve Chiang, 2010) ve *Conditional Inverse Probability of Censoring Weighting-CIPCW*(Hung ve Chiang, 2010). Yapılan simülasyon çalışmasına göre, örneklem genişliği büyüdükçe NNE ve CIPCW yöntemleri benzer performans göstermektedir. KM_{CD} , özellikle izlemin geç zamanlarında, tüm yöntemlerden daha kötü performans göstermektedir. Sansür, belirteç değerine bağlı olduğunda, KM_{HLP} , KM_{CD} ve IPCW yanlış sonuçlar vermiştir. Simülasyonda, KM_{HLP} ve IPCW yöntemleri, ZB-EAA değerlerini olduğundan yüksek verirken; KM_{CD} , olduğundan düşük vermiştir. Sonuç olarak, sansür belirteç değerine bağlı olduğunda, CIPCW, NNE ya da IPCW yöntemlerinin kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (35).

Lambert ve arkadaşları (2014), belirteçlerin performanslarını değerlendirmede ZB-EAA'nın Ağırlıklandırılmış Ortalama yöntemini (Weighted Average of the Time-dependent AUC) önermişlerdir. Bu yöntemde, bir olguyu kestirmede kullanılan bir belirtecin, izlem süresi içerisinde, belirli bir zaman aralığındaki performansının kestirimi amaçlanmaktadır. Bu zaman aralığındaki performansı değerlendirmede kullanılan özet ölçü ise ZB-EAA'nın Ağırlıklandırılmış Ortalama değeridir. Yöntem, 2005 yılında Heagerty ve

arkadaşlarının önerdikleri yaklaşımın uyarlamasıdır. Bu yöntem, Harell's c istatistiği ile karşılaştırılmıştır. Bu istatistik, belirli bir zamanda rasgele seçilmiş, olgu gerçekleşmiş bir bireyin risk skorunun, olgu gerçekleşmemiş bir bireyden daha yüksek bir değer verme olasılığıdır. Bu değer, 0,5 ile 1 arasında değişir ve 0,5, en kötü ayrımı gösterirken 1 ise mükemmel ayrımı gösterir. Yapılan simülasyon sonucu, sansür oranı arttıkça Harell's c değeri de artma eğilimi göstermiştir. Yeni yöntemin sonuçlarının, sansür oranından etkilenmediği gözlemlenmiştir. Gerçek veri olarak, 1278 sirozlu hastada, ölümü kestirmek için dört değişken kullanılmıştır. Bunlar; yaş, platelet sayısı, protrombin zamanı ve serum alfa-fetoprotein düzeyidir. Yeni yöntemle; 80 aylık izlem süresince, sirozdan ölümü kestirmede, albüminin performansı en yüksekken, daha sonra sırasıyla, platelet sayısı, yaş iyi performans göstermiştir. Alfa-fetoprotein düzeyinin ise sirozlu hastalarda ölümü kestirmede bir etkisi bulunamamıştır (36).

Lorent ve arkadaşları (2014), özellikle uzun dönem kronik hastalıklarda, hastalığa özgü ölümleri diğer nedenlerden kaynaklı ölümlerden arındırmak için parametrik olmayan, net zamana bağlı ROC eğrisi yöntemini önermişlerdir. Yapılan simülasyon çalışmasına göre, örneklem genişliği en az 250 olduğunda, net zamana bağlı EAA ile anlamlı bir düzeltme sağlanmıştır. Uygulamada, 2012 yılında Saha ve arkadaşlarının da çalışmalarında kullanmış oldukları PBC Mayo verisi kullanılmıştır. Hem PBC hastalığından kaynaklı ölümlerin hem de tüm nedenlerden ölümlerin kestirim sonuçları benzer bulunmuştur. Yani, net zamana bağlı ROC eğrisi ve zamana bağlı ROC eğrisi yöntemleri yakın sonuçlar vermiştir. Bunun nedeninin, diğer kaynaklı ölümlerin de PBC hastalığıyla ilişkili olabileceği yönünde olmuştur. Ayrıca, yöntem için "ROct" isimli bir R paketi de yazılarak erişime açılmıştır (37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilimdalı'na, Ocak 2010-Ekim 2012 tarihleri arasında, göğüs ağrısı ya da nefes darlığı şikayetiyle başvuran 410 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Veriler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez ve Acil Laboratuvarı bilgisayarında Nexus programı kullanılarak, hastaların kayıtlı dosyaları taranarak elde edilmiştir.

Hastaların kayıtları incelenip, yaş, cinsiyet, hastaneye yatış yapıldıktan sonra alınan tanı, belirtilen şikayetlerde sıklıkla istenilen CK-MB (Kreatin Kinaz-MB), Miyogloblin, Troponin T ve BNP (Beyin Natriüretik Peptid) belirteçleri kaydedilmiştir. Ölümü kestirmedeki performansı değerlendirilecek olan belirteçlerden CK-MB, Miyogloblin ve Troponin T genellikle göğüs ağrısı şikayeti olan kişilerde kalp krizi olup olmadığını belirlemek için bakılan testler olmakla birlikte; BNP genellikle kalp yetmezliği tanısında kullanılan bir testtir.

Belirteçlerin değerlerinin dağılımları heterojen olduğu için verilere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Çalışmanın devamında elde edilen tüm bulgular dönüştürülmüş veriler üzerinden sunulmuştur.

Alınan uzman görüşüne göre, ilgili belirteçlerin 10 günden sonraki performansı klinik olarak anlamlı değildir. Bundan dolayı, hastaların izlem süresi, acil servise başvurduktan sonraki 10 gün (240 saat) olarak alınmıştır.

İlgilenilen olgu, hastaların kardiyolojik bir nedenden ölümü olarak planlanmıştır. Çalışmaya, 18 yaş üstü hastalar alınmıştır. Veriler, sağdan sansürlü olup sağkalım süreleri saat olarak hesaplanmıştır.

Verilerin toplanması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Onay tarihi: 04.02.2015, Numara: GO 15/80)

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve Cox oransal *hazard* regresyon analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapılmıştır. Hem belirteçlerin performanslarını karşılaştırmada hem de elde edilen en iyi kesim noktalarının

güvenirligini değerlendirmede kullanılan güven aralıkları R 3.1.2 paket programında kod geliştirilerek elde edilmiştir.

3.1 Zamana Bağlı ROC Eğrilerinin Kestirimi

Literatürde günümüze kadar zamana bağlı ROC eğrilerini kestirmek için çok çeşitli yöntemler yer almıştır. Bu çalışmada, Heagerty ve arkadaşlarının (2000) önermiş olduğu iki yöntem üzerinde durulacaktır.

T_i , i . bireyin olgu (başarısızlık) zamanı, C_i sansür zamanı ve X_i belirteç değeri olmak üzere,

$$Z_i = \min(T_i, C_i)$$

izlem süresini gösterir. Burada, δ_i sansürleme göstergesi (censoring indicator) olarak kullanıldığında,

$$T_i \leq C_i \text{ ise } \delta_i = 1$$

$$T_i > C_i \text{ ise } \delta_i = 0$$

değerini alır. Buna göre, herhangi bir t zamanında olgu (başarısızlık) durumunu (failure status) belirlemek için,

$$T_i \leq t \text{ ise } D_i(t) = 1$$

$$T_i > t \text{ ise } D_i(t) = 0$$

olur.

3.1.1 Kaplan-Meier(KM) Yöntemi

Bayes teoremine ve Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonuna dayalı olan Kaplan-Meier(KM) yöntemi, anlaşılması ve uygulaması kolay olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Zamana bağlı fonksiyonun sırasıyla duyarlılık ve seçiciliği aşağıdaki eşitliklerle tanımlanır.

$$P(X > c | D(t) = 1) = \frac{(1 - S(t|X > c))P(X > c)}{(1 - S(t))} \quad (3.1)$$

$$P(X \leq c | D(t) = 0) = \frac{S(t|X \leq c)P(X \leq c)}{S(t)} \quad (3.2)$$

Burada, $S(t)$ sağkalım fonksiyonu olup $S(t)=P(T>t)$ olarak ifade edilir. $S(t|X>c)$ ise $X > c$ olduğunda koşullu sağkalım fonksiyonudur.

Sağkalım fonksiyonunu kestirmek için en sık kullanılan yöntem Kaplan Meier yöntemidir ve t zamanındaki KM olasılığı aşağıdaki eşitlik ile kestirilir.

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{s \in T_n, s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\sum_j 1(Z_j = s)\delta_j}{\sum_j 1(Z_j \geq s)} \right\} \quad (3.3)$$

Buradaki T_n , t zamanından önce gözlenen olguların izlem sürelerinin değerleridir. $S(t)$ 'nin parametrik olmayan en büyük olabilirlik kestirimi olan KM yöntemi ile zamana bağlı duyarlılık ve seçicilikler sırasıyla aşağıdaki eşitlikler yardımıyla kestirilir.

$$\hat{P}_{KM} = (X > c | D(t) = 1) = \frac{(1 - \hat{S}_{KM}(t|X > c))(1 - \hat{F}_X(c))}{(1 - \hat{S}_{KM}(t))} \quad (3.4)$$

$$\hat{P}_{KM} = (X \leq c | D(t) = 0) = \frac{\hat{S}_{KM}(t|X \leq c)\hat{F}_X(c)}{\hat{S}_{KM}(t)} \quad (3.5)$$

Burada, $\hat{S}_{KM}(t)$ sağkalım fonksiyonu olup, $\hat{S}_{KM}(t) = P(T > t)$ olarak ifade edilir. $\hat{S}_{KM}(t|X > c)$ ise $X > c$ olduğunda koşullu sağkalım fonksiyonudur.

KM yönteminin bir dezavantajı, ROC eğrisinin monoton artan bir fonksiyon olması özelliğini sağlayamadığı durumların olmasıdır. Yani, 1-seçicilik artarken zaman zaman duyarlılık azalabilmektedir. Diğer bir deyişle,

$c_1 > c_2$ iken $P(X > c_2 | D(t)=1) \geq P(X > c_1 | D(t)=1)$ olabilmektedir. Özellikle küçük örneklerle çalışıldığında bu sorunla daha sık karşılaşılır. Bunun nedeni, KM kestiriminde zamanın fonksiyonunun düzleştirilmemiş olmasıdır. Bir diğer sorun ise, bu yöntemde, $\hat{S}_{KM}(t|X > c)$ koşullu KM kestiricisi, sansürleme sürecinin X 'e bağımlı olmadığını varsaymaktadır. Bu tip sorunların üstesinden gelebilmek için alternatif ikinci bir yöntem önerilmiştir (1).

3.1.2 En Yakın Komşuluk Kestirimi Yöntemi (Nearest Neighbor Estimation-NNE)

Bu yöntem, 1994 yılında Akritas'ın sansürlü veriler için önerdiği yarı parametrik bir yöntem olan en yakın komşuluk kestiricisinin zamana bağlı ROC eğrisine uyarlamasıdır. Yöntem, $F(c,t)=P(X \leq c, T \leq t)$ ya da $S(c,t)=P(X < c, T > t)$, iki değişkenli dağılım fonksiyonunun kestiricisi kullanılarak elde edilir. Bu yöntem, KM yöntemiyle ortaya çıkabilen, monoton artan olmayan ROC eğrisi ve sansürleme durumunun belirteç değerinden bağımsız olması sorunlarının üstesinden gelebilmektedir. Bu yöntemle göre, zamana bağlı duyarlılık ve seçicilikler sırasıyla aşağıdaki eşitlikler yardımıyla kestirilir.

$$\hat{P}_{\lambda_n}(X > c | D(t) = 1) = \frac{[(1 - \hat{F}_x(c) - \hat{S}_{\lambda_n}(c, t))]}{(1 - \hat{S}_{\lambda_n}(t))} \quad (3.6)$$

$$\hat{P}_{\lambda_n}(X \leq c | D(t) = 0) = 1 - \frac{\hat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{\hat{S}_{\lambda_n}(t)} \quad (3.7)$$

Formül (3.6) ve (3.7)'de yer alan $\hat{S}_{\lambda_n}(c, t)$ ifadesi aşağıdaki eşitlikle kestirilmektedir.

$$\hat{S}_{\lambda_n}(c, t) = \frac{1}{n} \sum_i \hat{S}_{\lambda_n}(t | X = X_i) I(X_i > c) \quad (3.8)$$

Formül (3.8)'de yer alan $\hat{S}_{\lambda_n}(t|X = X_i)$ 'nin kestirimi ise aşağıdaki eşitlikle elde edilebilir.

$$\hat{S}_{\lambda_n}(t|X = X_i) = \prod_{s \in T_n, s \leq t} \left(1 - \frac{\sum_j K_{\lambda_n}(X_j, X_i) I(Z_j = s) \delta_j}{\sum_j K_{\lambda_n}(X_j, X_i) I(Z_j \geq s)}\right) \quad (3.9)$$

Buradaki λ_n , düzleştirme parametresidir (smoothing parameter). Seçilecek düzleştirme parametresine göre elde edilen duyarlılık ve seçicilikler değişkenlik göstermekle birlikte, örneklem büyüklüğü arttıkça bu değişkenlik azalmaktadır. Ayrıca, düzleştirme parametresi ile KM yönteminde ortaya çıkabilen, ROC eğrisinde monoton artan olmama sorunu da ortadan kalkmaktadır. Bu parametre, her bir kesim noktası için en yakın komşulukları belirlemede kullanılır. $K_{\lambda_n}(X_i - X_j) = 1\{-\lambda_n < F_X(X_i) - F_X(X_j) < \lambda_n\}$ fonksiyonu Akritas (1994) tarafından önerilen 0/1 değerli çekirdek fonksiyon olmak üzere, $2\lambda_n$ değeri her bir kesim noktası X_j için en yakın komşuluk sınırları içerisindeki toplam gözlem yüzdesini verir (38). Düzleştirme amacıyla belirlenecek en iyi λ değeri seçimi için literatürde kesin bir bilgi olmamakla birlikte, büyük λ değeri seçiminde elde edilen ROC eğrisinde bilgi kaybı olurken, küçük λ değeri seçiminde ise yeterli düzleştirme sağlanamayabilmektedir. Wolf ve arkadaşlarının (2011) böbrek nakli yapılmış hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, λ değeri 0 ile 0,2 arası 0,01 birim artırılarak alınıp eğri altında kalan alanların değişimi incelenmiştir. Buna göre, nakil yapılmış hastaların 9 yıllık sağkalımını kestirmede EAA değerleri, 0,663 ile 0,695 arasında değişkenlik göstermiştir (26).

3.2 Zamana Bağlı ROC Eğrileri İçin Güven Aralığı Kestirimi

Bilinmeyen bir parametreyi kestirebilmek için örneklemden hesaplanacak ilgili istatistiğin değeri kullanılır. Elde edilen bu değere nokta

kestirimi denir. Örneğin kitle ortalaması μ 'nün nokta kestiricisi \bar{x} iken, kitle varyansı σ^2 'nin nokta kestiricisi s^2 'dir. Nokta kestirimi kullanılarak belirli bir güvenle (%95, %99 gibi) kitle değerini belirli bir aralıkta tahmin etmek araştırmacıya daha fazla bilgi verir. Bu yöntemle aralık kestirimi (güven aralığı) denilir. Bir parametre, güven aralığı yöntemi ile kestirilmek istenirse, kitlenin belirli bir dağılıma uyması gerekir. Aksi durumda alternatif olarak bootstrap yöntemi ile herhangi bir istatistiğin (ortalama, ortanca, korelasyon vs.) standart hatası, güven aralığı ya da başka doğruluk ölçüleri hesaplanabilir. Özellikle örnekleme dağılımı bilinmeyen istatistikler için bu yöntemle kestirim doğruluğunun değerlendirilmesi son zamanlarda sıklıkla tercih edilmektedir (39).

Parametrik ve parametrik olmayan olmak üzere iki bootstrap tekniği vardır. Parametrik yöntemde kitlenin bir dağılıma uyduğu varsayılmaktadır. Örneğin varsayım sağlandığında, %95 güven aralığı,

Örnekleme istatistiği $\pm 1.96 \times$ Standart hata

formülü ile hesaplanabilir. Formülasyonda yer alan standart hata (SH) da yine bootstrap yöntemi ile aşağıdaki gibi elde edilir.

$$\widehat{SH}_B(\hat{\theta}) = \left\{ \frac{1}{B-1} \sum_{b=1}^B (\hat{\theta}_b - \bar{\hat{\theta}})^2 \right\}^{1/2} \quad (3.10)$$

Formülde yer alan $\bar{\hat{\theta}}$ ise şu şekilde elde edilir.

$$\bar{\hat{\theta}} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{\theta}_b \quad (3.11)$$

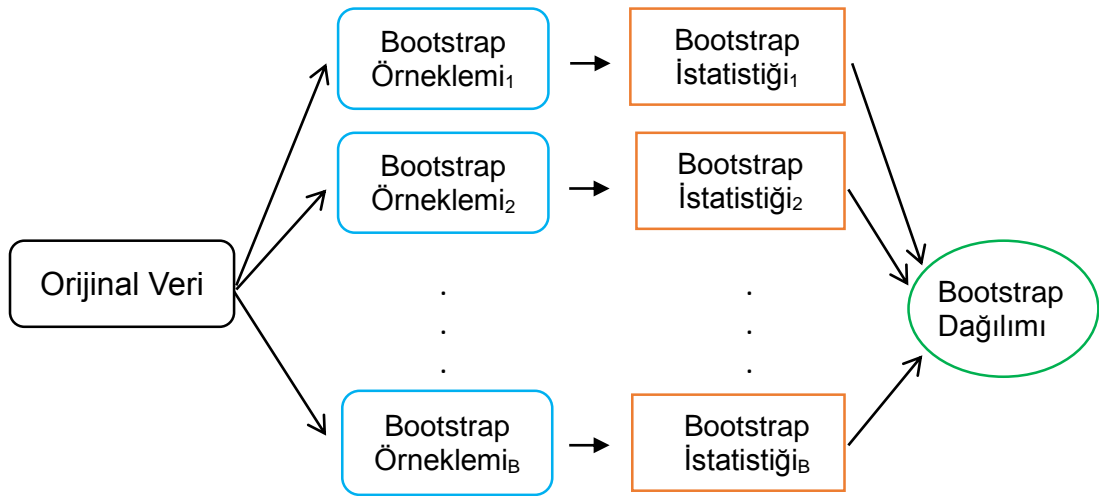
Buradaki $\hat{\theta}$ ilgili istatistik, B bootstrap sayısı, $\hat{\theta}_b$ ise b. bootstraptan hesaplanan istatistiktir (40).

Genel olarak bootstrap yönteminin çalışma mantığı şu şekildedir. n büyüklüğündeki bir veri setinden yerine koyarak, rasgele, n genişliğinde, B kez örneklemler çekilir. Her bootstrap, orijinal verinin örneklem büyüklüğünde olmalıdır. Aksi durumda kestirilen güven aralığı ya da standart hata yanlış

olabilir. Her bir gözlemin örnekleme çıkma olasılığı $\frac{1}{n}$ 'dir. Örnekleme işlemi, gözlemler yerine konularak çekildiği için bazı gözlemler birden fazla gelirken, bazı gözlemler örnekleme hiç çıkmayabilmektedir. Çekilen her bir örneklemden, ilgilenilen istatistiğin kestirimi yapılır ve n adet istatistiğin ortalaması alınır. Elde edilen bu ortalama, kitle değerinin bir kestirimidir. Bu kestirim yardımıyla standart hata ya da parametrik bootstrap güven aralığı hesaplanabilir.

Parametrik olmayan yöntemde herhangi bir varsayım yoktur. Bu çalışmada, ilk kez 1979 yılında Efron ve arkadaşları tarafından önerilen, parametrik olmayan yöntem kullanılacaktır (41). Bu yöntemde ortalama yerine yüzdelikler kullanılarak güven aralığı hesaplanır.

Bootstrap akış şeması Şekil 3.1'deki gibi özetlenebilir.



Şekil 3.1: Bootstrap yönteminin aşamaları.

Bu bilgiler ışığında, çalışmada izlenecek yönerge aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1. $x=(x_1, x_2, \dots, x_n)$ veri setinden n genişliğinde, yerine koyarak örneklemler çekilir.

2. Her bir örneklemeden, gözlenen her bir zaman noktası için zamana bağlı EAA değerleri hesaplanır.
3. İlk iki adım B kez tekrarlanır.
4. Elde edilen B adet zamana bağlı EAA değerleri küçükten büyüğe doğru dizilir ve Yüzdelik *Bootstrap Güven Aralığı (Quantile Bootstrap Confidence Interval)* hesaplanır. %95 güven aralığı için elde edilecek alt ve üst limitler aşağıdaki gibi gösterilebilir.

$$P(EAA_t^{(i)} < Alt\ sınır) = 0,025 \quad (3.12)$$

$$P(EAA_t^{(i)} < Üst\ sınır) = 0,975 \quad (3.13)$$

Burada t alt indisi gözlemlenen t zamanı, i üst indisi ise i. bootstraptir (42).

Yapılacak tekrar sayısı (B sayısı) araştırmacı tarafından belirlenmektedir. Kestirilecek istatistiğin algoritması karmaşıklaştıkça ve B sayısı arttıkça simülasyon süresi de artacaktır. B sayısı azaldıkça ilgili istatistiğe ait hesaplanacak standart hatanın ya da güven aralığının güvenilirliği de azalacaktır. n büyüklüğündeki bir örneklemeden nⁿ tane farklı örneklem çekilebilmektedir. Son yıllarda, yayınlanan makalelerde 1000 tekrar sayısı sıklıkla kullanılmakla birlikte, yüksek performanslı bilgisayar gereksinimi olan istatistikler için bu tekrar sayısı 100'e kadar düşebilmektedir. Fakat daha doğru parametre kestiriminde bulunabilmek için ya da daha dar güven aralıkları elde edebilmek için bootstrap sayısının en az 200 olması önerilmektedir (43).

3.3 Zamana Bağlı ROC Eğrileri İçin En İyi Kesim Noktalarının Belirlenmesi

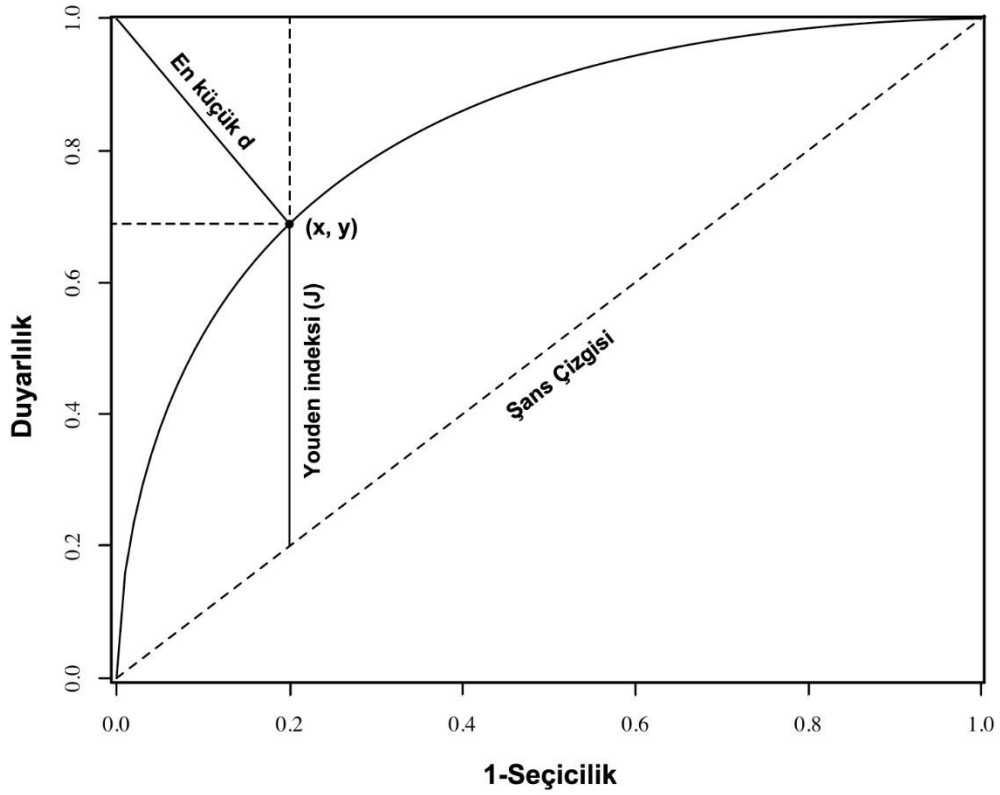
Bir belirtecin kullanılabilir olması için minimum hata ile hasta ve sağlam bireyleri (riski olan ve olmayan bireyleri) birbirinden ayırabilmesi gerekir. Bunun için de iki grubu birbirinden ayıracak en iyi kesim noktasına (optimal cut-off) ihtiyaç vardır.

İlgili hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, bir belirtecin duyarlılık ya da seçiciliğinin daha yüksek olması önemli olabilir. Örneğin, kanser gibi ciddi hastalıkların gözden kaçmaması için bir belirtecin seçiciliği yüksek (yanlış negatifin minimum) olması gerekirken, tarama testlerinde ise duyarlılığın (yanlış pozitifin minimum) yüksek olması gerekir. Bu tarz durumlarda ilgili belirteç için farklı kesim noktası belirleme yöntemleri vardır. Bu yöntemler genellikle maliyet fonksiyonu içerir ve uygulaması zor olduğu için sağlık alanında nadiren kullanılır. Bu çalışmada, bir belirtecin duyarlılık ve seçiciliğine eşit önem verilmesi durumunda kullanılacak yöntemlerden bahsedilecektir.

Bir belirtecin duyarlılık ve seçiciliğine aynı ağırlık verildiğinde, en iyi kesim noktasını belirlemek için iki yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, ROC eğrisinin grafiğın sol üst köşesindeki (0,1) noktasına olan minimum uzaklığını veren (x,y) noktasının, en iyi kesim noktası olarak alınmasıdır. Bu uzaklık aşağıdaki eşitlik ile elde edilir.

$$d = \sqrt{[(1 - \text{Duyarlılık})^2 + (1 - \text{Seçicilik})^2]} \quad (3.14)$$

Buradaki d uzaklığı gösterir. En iyi kesim noktasını hesaplayabilmek için gözlenen her bir kesim noktası (belirteç değerleri) için d değeri hesaplanır. En küçük d değerini veren belirteç değeri uygun kesim noktası olarak belirlenmiş olur (Şekil 3.2) (44).



Şekil 3.2: En küçük d ve Youden İndeksi yöntemlerinin grafiksel gösterimi.

İkinci yöntem ise, grafikte görüldüğü gibi, yer alan şans çizgisi ile ROC eğrisi arasındaki en uzak mesafe olan (x,y) noktasının en iyi kesim noktası olarak alınmasıdır. Bu yöntemle elde edilen değere *Youden İndeksi* denir. J ile gösterilir ve 3.15'teki eşitlikle tanımlanabilir.

$$J = \text{Duyarlılık} + \text{Seçicilik} - 1 \quad (3.15)$$

Bu değer 0 ile 1 arasında değişir. Diğer yöntemde olduğu gibi, her bir belirteç değeri için J elde edilir ve 1'e en yakın değeri veren belirteç değeri en iyi kesim noktası olarak alınır. Hesaplama kolaylığı açısından bu yöntem literatürde daha sık kullanılır (45). İki yöntemin de ROC eğrisi üzerinde

gösterimi Şekil 3.2'de verilmiştir. Burada (x,y) noktası ilgili belirtecin en iyi kesim noktasını göstermektedir. İki yöntemle farklı kesim noktaları elde edilebilmekle birlikte gösterimler temsilidir.

Zaman içerisinde ROC eğrilerinin ve buna bağlı olarak EAA'ların değişmesiyle birlikte, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmada kullanılan en iyi kesim noktaları da değişebilmektedir. Bu durumda, en iyi kesim noktaları her bir zaman noktası için ayrı ayrı incelenmelidir. Bu çalışmada, en iyi kesim noktaları *Youden İndeksi* yöntemi ile değerlendirilecektir (45).

3.4 İki Ya Da Daha Fazla Belirteç İle Bileşik Belirtecin Elde Edilmesi

Aynı amaç için kullanılan birden fazla belirteç uygun bir yöntemle birleştirildiğinde, elde edilen bileşik belirtecin olguyu kestirmedeki performansı, tek tek elde edilen belirteçlerin performanslarından daha iyi olabilmektedir.

Literatürde zamana bağlı olarak belirteçlerin en iyi kombinasyonunu oluşturmada çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (7,12,16). Fakat bu yöntemlerin çoğunun pratikte uygulama kolaylığı bulunmamaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanı ve uygulama kolaylığından dolayı Cox oransal *hazard* regresyon analizidir. Bu çalışmada da ilgilenilen olguyu kestirmede kullanılacak olan belirteçlerden elde edilecek risk skorları bu yöntem ile bulunacaktır.

3.4.1 Cox Oransal *Hazard* Regresyon Analizi

Sansürlü verileri analiz etmek için Cox oransal *hazard* regresyon analizi sıklıkla kullanılmaktadır (Cox,1972). Bu analizde amaç, bir olgunun ortaya çıkmasına etki edebilecek bağımsız değişkenlerin, bireylerin sağkalım süreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Cox oransal *hazard* modelinin risk fonksiyonu aşağıdaki eşitlikle elde edilir.

$$S(t|x) = S_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) = S_0(t) \exp(\beta' X) \quad (3.16)$$

Burada, $S_0(t)$, temel risk fonksiyonu (baseline hazard function), zamana bağlı bir fonksiyondur ve çalışmadaki tüm bireyler için aynı değere sahiptir. x_1, x_2, \dots, x_p bağımsız değişkenlerdir. $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ ise regresyon parametreleridir ve zamandan bağımsızdır. β katsayıları, en çok kısmi olabilirlik fonksiyonu (maximum partial likelihood function) ile kestirilebilir. n tane gözlenen sağkalım süresi içerisinde k tanesinde olgu gerçekleşmiş ($k < n$) olsun. $R(t_i)$ ise i . olgu ortaya çıktığında başarısızlığa uğrama riski olan bireylerin kümesi olsun. Bu bilgilere göre en çok kısmi olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki gibi elde edilir.

$$L(\beta) = \prod_{k=1}^n \frac{\exp(\beta' x_k)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta' x_j)} \quad (3.17)$$

Kısmi olabilirlik fonksiyonunun logaritmik formu aşağıdaki gibidir.

$$\text{Log } L(\beta) = \sum_{k=1}^n \{ \beta x_k - \log[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta x_j)] \} \quad (3.18)$$

Bu fonksiyonun en büyüklenmesi ile β katsayılarının en çok olabilirlik kestiricileri elde edilir (46). β katsayısının pozitif olarak elde edilmesi, ilgili bağımsız değişkenin sonuç değişkeni üzerinde bir risk faktörü olduğunu, negatif elde edilmesi ise değişkenin riski önleyici bir etkisinin olduğunu gösterir.

Kestirilen β katsayılarının önemliliği, $H_0: \beta=0$ hipotezi, çeşitli testlerle değerlendirilebilir. Bu çalışmada Wald testi ile değerlendirme yapılacaktır. Bu test, en çok olabilirlik kestiricilerinin normal dağılması varsayımına dayanır. S_β en çok olabilirlik kestiricisinin standart hatası olmak üzere,

$$z = \frac{\beta}{S_\beta} \quad (3.19)$$

Elde edilen z istatistiği, tablo değerinden büyük ise sıfır hipotezi reddedilir ve β katsayısının istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenir. Buradaki standart hata, aşağıdaki eşitlikle elde edilebilir (47).

$$\frac{\partial^2 L_p(\beta)}{\partial \beta^2} = - \sum_{i=1}^m \left\{ \frac{[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(x_j \beta)] [\sum_{j \in R(t_i)} x_j^2 \exp(x_j \beta)] - [\sum_{j \in R(t_i)} x_j \exp(x_j \beta)]^2}{[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(x_j \beta)]^2} \right\} \quad (3.20)$$

$$\hat{S}_\beta = \sqrt{\frac{1}{-\frac{\partial^2 L_p(\beta)}{\partial \beta^2}}} \quad (3.21)$$

Formülasyonun karmaşıklığından dolayı alternatif olarak bootstrap yöntemi ile de standart hata kestirilebilmektedir.

Büyük örneklerde Wald istatistiği standart normal dağılım gösterir. Eşitliğin karesi alındığında ise istatistik 1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımına dönüşür. H_0 hipotezi reddedildiğinde, Cox oransal *hazard* regresyon modelinde yer alan diğer değişkenler düzeltildiğinde ya da sabit tutulduğunda, ilgili değişkenin sağkalım süresi üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenir. β katsayısının %95 güven aralığı ise $\hat{\beta}_j - 1,96(\hat{S}_{\beta_j}) < \beta_j < \hat{\beta}_j + 1,96(\hat{S}_{\beta_j})$ eşitliği ile hesaplanabilir.

Bu çalışmada belirteçlerin birleştirilmesi Cox oransal *hazard* regresyon analizi ile yapılacaktır. Birleştirilmiş belirteç skorları aşağıdaki gibi elde edilecektir.

1. Çok değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi yardımıyla her bir belirteç için β katsayıları bulunacaktır.
2. $x=(x_1, x_2, \dots, x_p)$, p adet belirteç olmak üzere $\sum_{p=1}^P \beta_p x_p$ eşitliği ile birleştirilmiş skorlar elde edilecektir.

3.5 Zamana Bağlı ROC Eğrilerinde Ortak Değişken Düzeltmesi

Belirteçlerin olgu kestirmedeki performansı, bireylerin demografik ya da fizyolojik özelliklerinden etkilenebilir. Klasik ROC eğrisinde bu özellikler göz önüne alınmaz. Diğer bir deyişle belirteçlerin sadece marjinal dağılımlarıyla ilgilenilir. Bir ortak değişken, ilgili belirteç ve iki durumlu sonuç değişkeni ile ilişkili olursa, belirtecin değerleri, ortak değişken sonuçlarından etkilenir. Dolayısıyla bu ortak değişkenlere göre düzeltme yapılmazsa yanlış ROC eğrisi ya da EAA elde edilmiş olur. Bu durumda, ortak değişkenlerin tespit edilip ona göre belirteç değerleri ya da ROC eğrisi üzerinde bir düzeltme yapılması gerekir. Özellikle yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, ek hastalığın varlığı gibi faktörler (ortak değişkenler) sonuçları sıklıkla etkilemektedir. Örneğin, prostat spesifik antijen (PSA) belirteci erkeklerde prostat kanserini teşhiste sıklıkla kullanılmaktadır ve belirteç değerlerinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Ya da çok merkezli çalışmalarda, her bir merkezde kullanılan kitlerin farklı olabilmesi, bireyden alınacak örneğin (kan, idrar vs) saklama koşulları gibi etkenlerden dolayı sonuçlar üzerinde farklılık görülebilmektedir. Bu anlamda, belirteçlerin performanslarını artırmak için bahsi geçen ortak değişkenler üzerinde düzeltme yoluna gitmek gerekir. Düzeltme, direkt belirteç üzerinde yapılabileceği gibi, ROC eğrisi gibi performans ölçüleri üzerinde de yapılabilir. ROC eğrisi üzerinde düzeltme yapılması durumunda, belirteç değerleri direkt kullanılmadığı için bu değerlerin dağılımı ile ilgili herhangi bir varsayıma da gerek yoktur (48).

Klasik ROC eğrilerinde olduğu gibi zamana bağlı ROC eğrilerinde de gerektiğinde ortak değişken düzeltmesine gitmek gerekir. Klasik ROC eğrilerinde ortak değişken düzeltmesi için literatürde çok sayıda parametrik ve yarı parametrik olmak üzere çeşitli yöntemler önerilmiş olmakla birlikte, zamana bağlı ROC eğrileri için sadece 2008 yılında Song ve arkadaşları tarafında yarı parametrik bir yöntem önerilmiştir (13). Fakat karmaşık bir teorik alt yapısı olmasından ve yöntemle ilgili programlama kodu yazılmadığından dolayı uygulaması mümkün olmamaktadır.

Regresyon yöntemleri (doğrusal regresyon, lojistik regresyon, Cox oransal *hazard* regresyon vs.) ortak değişkenlere göre sonuç değişkeni ya da

bağımlı değişken üzerinde düzeltme yapmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada da sağkalım üzerinde ortak değişkenlere göre düzeltme Cox oransal *hazard* regresyon analizi ile yapılacaktır.

4. BULGULAR

İzlem süresi (240 saat) içerisinde, çalışmaya alınan 410 kişiden, 66 kişi kardiyolojik nedenlerle ölmüş, 344'ü ise sansürlü olarak belirlenmiştir. Bu kişilere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri.

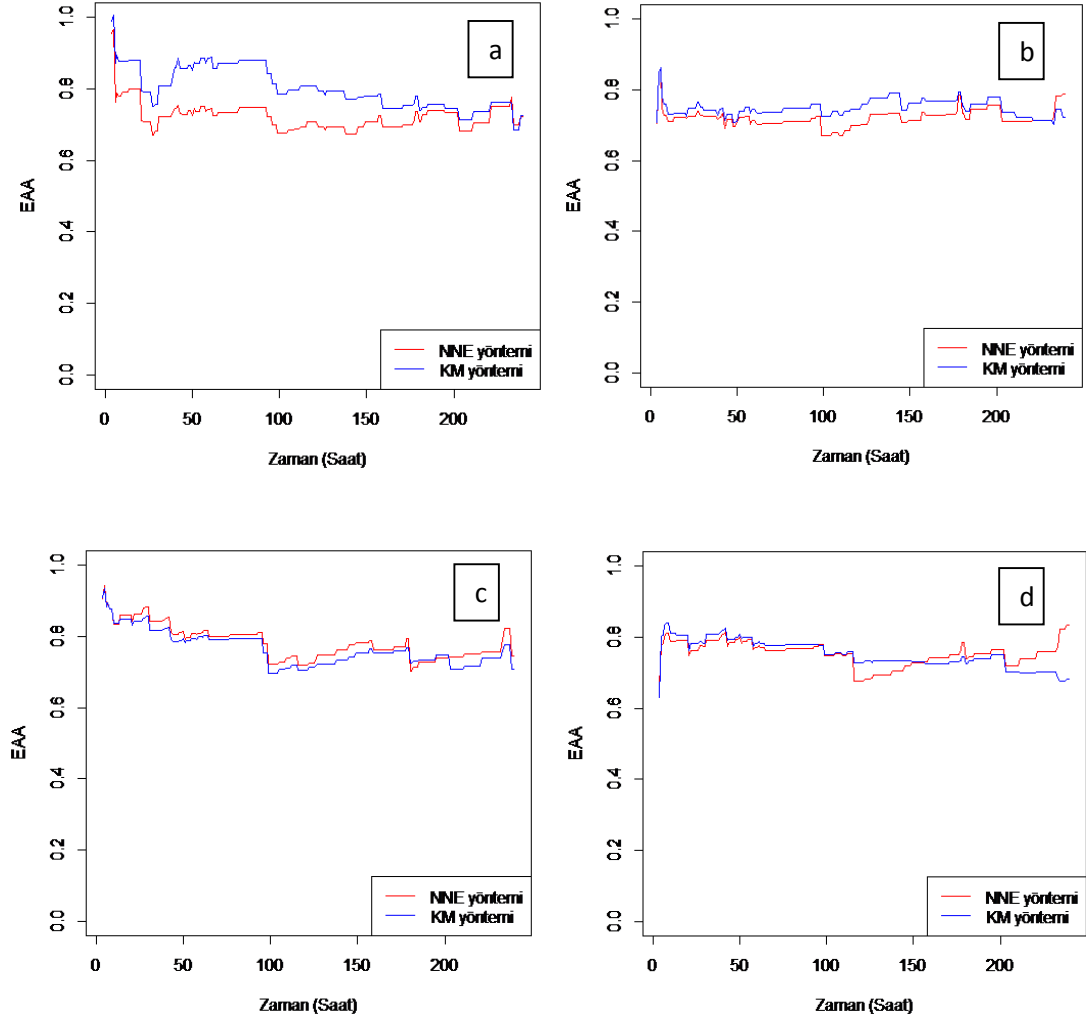
Değişken		Sayı (%)
Durum	Sansürlü	344 (83,9)
	Ölen	66 (16,1)
Cinsiyet	Kadın	189 (46,1)
	Erkek	221 (53,9)
Tanı	Kardiyolojik	227 (55,4)
	Akciğer/Solunum	162 (39,5)
	Diğer	21 (5,1)
Değişken		Ortalama±S.Sapma
Yaş		70,22±11,56
Log(CK-MB)		0,48±0,33
Log(Miyogloblin)		1,88±0,48
Log(TroponinT)		-1,47±0,63
Log(BNP)		2,72±0,56

Olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen (ölen ve sansürlü) bireylere ait tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Ölen ve sansürlü bireylere ait tanımlayıcı istatistikler.

Değişken		Ölen	Sansürlü
Cinsiyet	Kadın	160 (84,7)	29 (15,3)
	Erkek	184 (83,3)	37 (16,7)
Tanı	Kardiyolojik	194 (85,5)	33 (14,5)
	Akciğer/Solunum	136 (84)	26 (16)
	Diğer	14 (66,7)	7 (33,3)
Değişken		Ortalama±S.Sapma	
Yaş		71,95 ±13,22	69,89 ± 11,21
Log(CK-MB)		0,72 ± 0,45	0,43 ± 0,28
Log(Miyogloblin)		2,42 ± 0,66	1,77 ± 0,36
Log(TroponinT)		-0,87 ± 0,72	-1,58 ± 0,55
Log(BNP)		3,09 ± 0,54	2,65 ± 0,54

Her bir belirtecin izlem süresi içerisindeki performansları zamana bağlı ROC eğrilerini kestirmede kullanılan KM ve NNE yöntemleri ile değerlendirilmiştir. (Şekil 4.1)

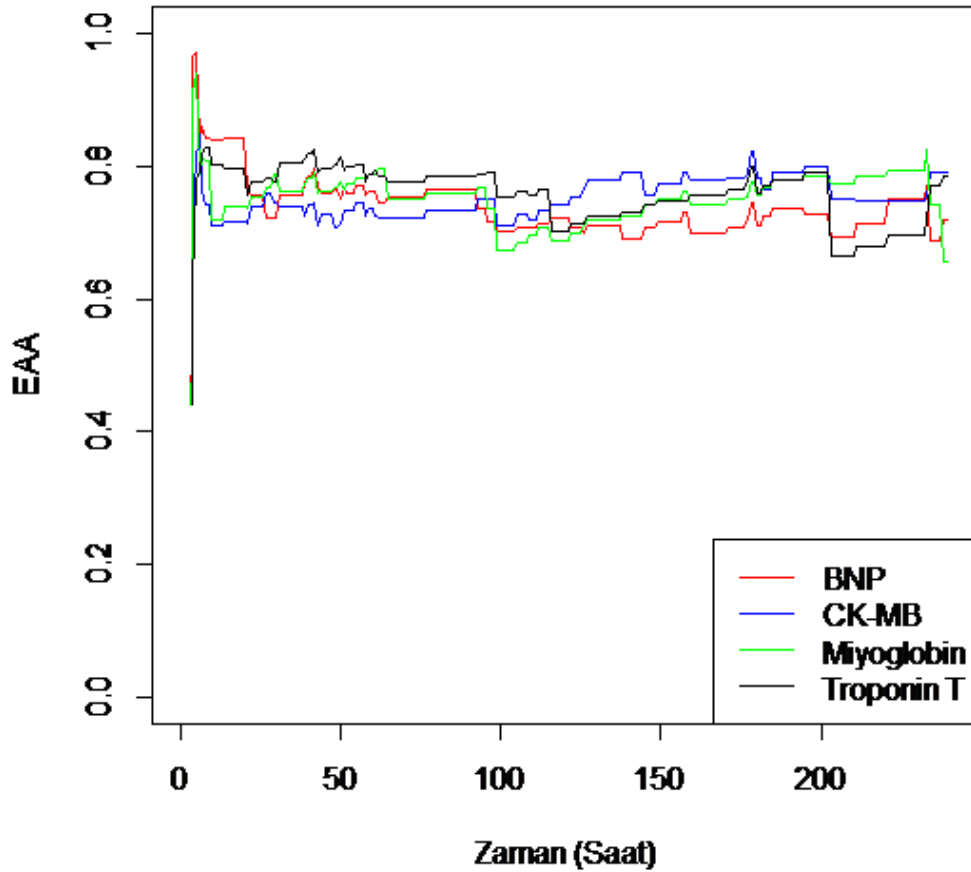


Şekil 4.1: a) BNP, b) CK-MB, c) Miyoglobin ve d) Troponin T belirteçlerinin performanslarının NNE ve KM yöntemleriyle değerlendirilmesi.

Grafiklerin x eksenini izlem süresini (240 saat), y eksenini ise her bir zaman noktası için hesaplanmış olan zamana bağlı ROC eğrileri altında kalan alanları göstermektedir. Dolayısıyla zamana karşı çizilmiş olan bu eğriler 1'e yaklaştıkça, ilgili belirtecin ya da birden fazla belirteçten elde edilen bileşik

skorların olguyu kestirmedeki performansının o kadar yüksek olduğu söylenir. Buna göre; Şekil 4.1'e bakıldığında, CK-MB, Miyoglobin, Troponin T belirteçleri her iki yöntemde de benzer sonuçlar verirken, zaman içerisindeki EAA değerleri 0,80 civarında seyretmiştir. BNP belirtecinde ise KM yöntemi NNE yöntemine göre zaman içerisinde daha yüksek değerler vermiştir. Daha önce de belirtildiği üzere (Bkz. Bölüm 3.1.1), NNE yönteminin KM yönteminde karşılaşılabilecek sorunların üstesinden geldiği için çalışmanın devamında NNE yöntemi kullanılacaktır.

Tüm belirteçlerin zaman içerisindeki performanslarının birlikte gösterimi Şekil 4.2'de görülmektedir.



Şekil 4.2: Belirteçlerin performanslarının birbirlerine göre karşılaştırılması.

Grafikte de görüldüğü gibi, zaman içerisinde belirteçlerin performanslarının birbirlerine göre üstünlükleri bir miktar değişkenlik göstermekle birlikte trendlerinin değişimleri benzerdir.

Belirteçlerin olgu kestirmedeki performanslarını arttırmak amacıyla belirteçler ve bu belirteçlerin performanslarını etkileyebilecek olan ortak değişkenler (cinsiyet, yaş ve hastaneye başvurduktan sonra aldıkları tanı) Cox oransal *hazard* regresyon analizi yardımıyla birleştirilmiştir. Buna göre, öncelikle, doymuş çok değişkenli Cox oransal *hazard* modeline aday olacak değişkenleri bulabilmek için tek değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi yapılmıştır. Aday değişken olma kararı $p < 0,20$ olarak belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.3'te sunulmuştur. Buna göre, sadece dört belirteç istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, belirteçleri etkileyebileceği düşünülen ortak değişkenler anlamsız bulunmuştur.

Tablo 4.3. Tek değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi sonuçları.

Değişken	B	Standart Hata	Wald (X ²)	P Değeri	Exp(β)	Güven Aralığı Exp(β)	
Yaş	0,01	0,011	0,71	0,399	1,01	0,987-1,033	
Cinsiyet	Kadın	-	-	-	-	-	
	Erkek	0,101	0,249	0,164	0,685	1,106	0,679-1,801
Tanı	Kardiyolojik	-	-	1,909	0,385	-	-
	Akciğer/ Solunum	-0,053	0,263	0,041	0,839	0,948	0,566-1,588
	Diğer	0,525	0,418	1,574	0,21	1,69	0,744-3,839
Log(CK-MB)	1,057	0,187	32,084	<0,001	2,876	1,996-4,146	
Log(Miyogloblin)	1,406	0,182	59,528	<0,001	4,078	2,853-5,828	
Log(Troponin T)	0,714	0,128	31,043	<0,001	2,042	1,589-2,626	
LOG (BNP)	1,466	0,25	34,355	<0,001	4,33	2,653-7,069	

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan belirteçlere çok değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi uygulamadan önce, bu belirteçlerin oransal risk varsayımını sağlayıp sağlamadığı incelenmelidir. Bunun için farklı grafiksel

yaklaşımlar (log-log grafiği, gözlenen beklenen değer grafiği gibi) olmakla birlikte, bu yaklaşımlar öznel olabilmektedir. Bundan dolayı, Schoenfeld artıklarının sağkalım süreleri ile ilişkisinin incelendiği hipotez testi daha nesnel sonuç verecektir. Bu testte yokluk hipotezi, “Schoenfeld artıkları ile sağkalım süreleri arasında ilişki (korelasyon) yoktur”. şeklinde kurulur. Buna göre, H_0 hipotezi kabul edilirse, ilgili değişkenin oransal risk varsayımını sağladığı söylenir.

Tablo 4.4’te belirteçlerin oransallık varsayımı test sonuçları yer almaktadır. Buna göre, sadece Miyogloblin belirtecinin varsayımı sağlamadığı ve riskin zaman içerisinde sabit olmadığı söylenir. Dolayısıyla çok değişkenli Cox oransal *hazard* modeli oluşturulurken Miyogloblin belirtecinin zamanla etkileşimi de modele dahil edilmelidir.

Tablo 4.4: Oransal *hazard* varsayımının test edilmesi.

Değişken	Ki-Kare değeri	P değeri
Log (CK-MB)	2,59	0,108
Log (Miyogloblin)	7,41	0,006
Log (Troponin T)	0,56	0,454
Log (BNP)	0,18	0,669

Tablo 4.5’te zaman etkileşiminin de dahil edildiği doymuş çok değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Buna göre, Miyogloblin, Miyogloblin ve zaman etkileşimi ve BNP belirteçleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, Troponin T ve CK-MB belirteçleri anlamlılığını yitirmiştir.

Tablo 4.5. Tek değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizinde anlamlı çıkan değişkenler ile doymuş çok değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi sonuçları.

Değişken	B	Standart Hata	Wald (X ²)	P Değeri	Exp(β)	Güven Aralığı Exp(β)
Log (Miyogloblin)*Zaman	-0,008	0,003	7,557	0,006	0,992	0,987-0,998
Log (Miyogloblin)	1,892	0,359	27,828	<0,001	6,632	3,284-13,393
Log (TroponinT)	-0,172	0,216	0,632	0,427	0,842	0,551-1,287
Log (BNP)	1,204	0,270	19,856	<0,001	3,332	1,962-5,657
Log(CK-MB)	0,286	0,371	0,596	0,440	1,332	0,644 -2,755

Tablo 4.4'te anlamlı olarak bulunan değişkenler ile elde edilen son model sonuçları ise Tablo 4.5'te verilmiştir. Buna göre; bir hastanın log(Miyogloblin) değeri 1 birim arttığında ölüm riski yaklaşık 6,9 kat artmaktadır. Aynı şekilde, log(BNP) değeri de 1 birim arttığında ölüm riski yaklaşık 3 kat artmaktadır.

Tablo 4.6. Çok değişkenli Cox oransal *hazard* regresyon analizi.

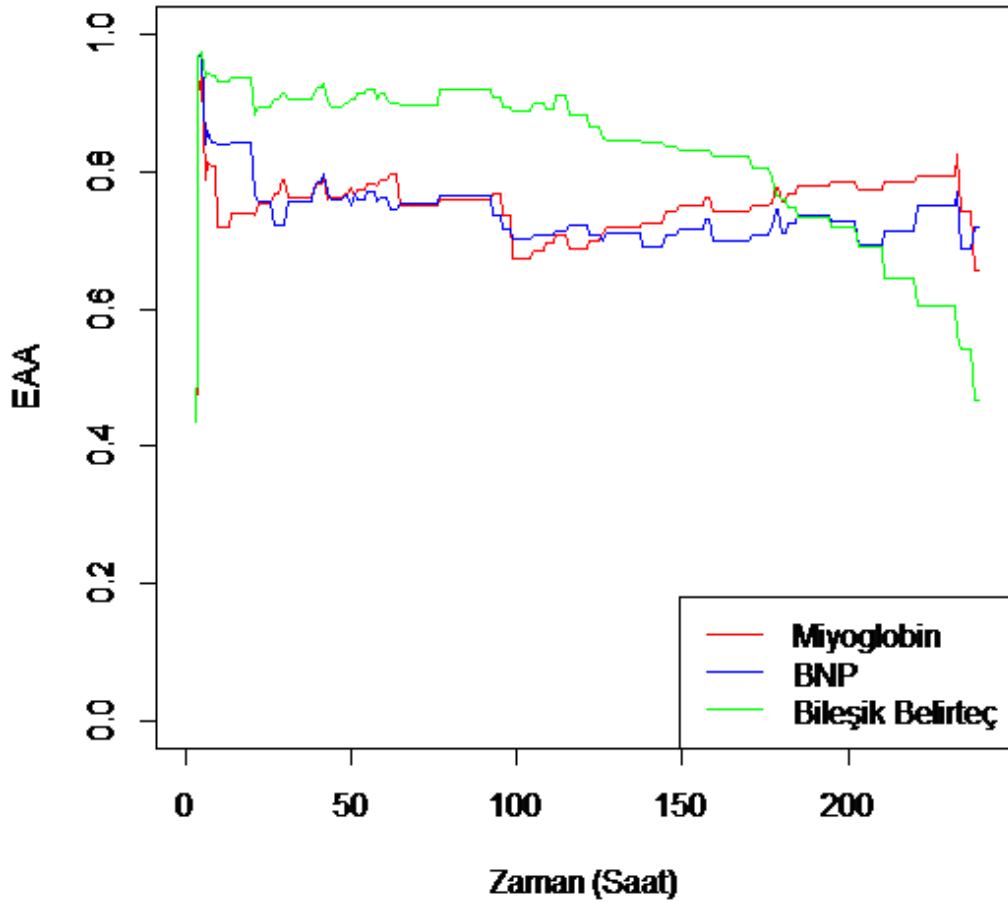
Değişken	B	P değeri	Exp(β)	Güven Aralığı Exp(β)
Log (Miyogloblin)	1,928	<0,001	6,876	3,686-12,824
Log (BNP)	1,109	<0,001	3,032	1,866-4,928
Log (Miyogloblin)*Zaman	-0,008	0,006	0,992	0,987-0,998

Son modelden elde edilen beta katsayıları kullanılarak her bir bireyin skoru,

$$\text{Skor} = (-0,008 \times \text{Log (Miyogloblin)*Zaman}) + (1,928 \times \text{Log (Miyogloblin)}) + (1,109 \times \text{Log (BNP)}) \quad (4.1)$$

eşitliği yardımıyla elde edilmiştir. Bu skorlar çalışmanın devamında “bileşik belirteç” olarak anılmıştır.

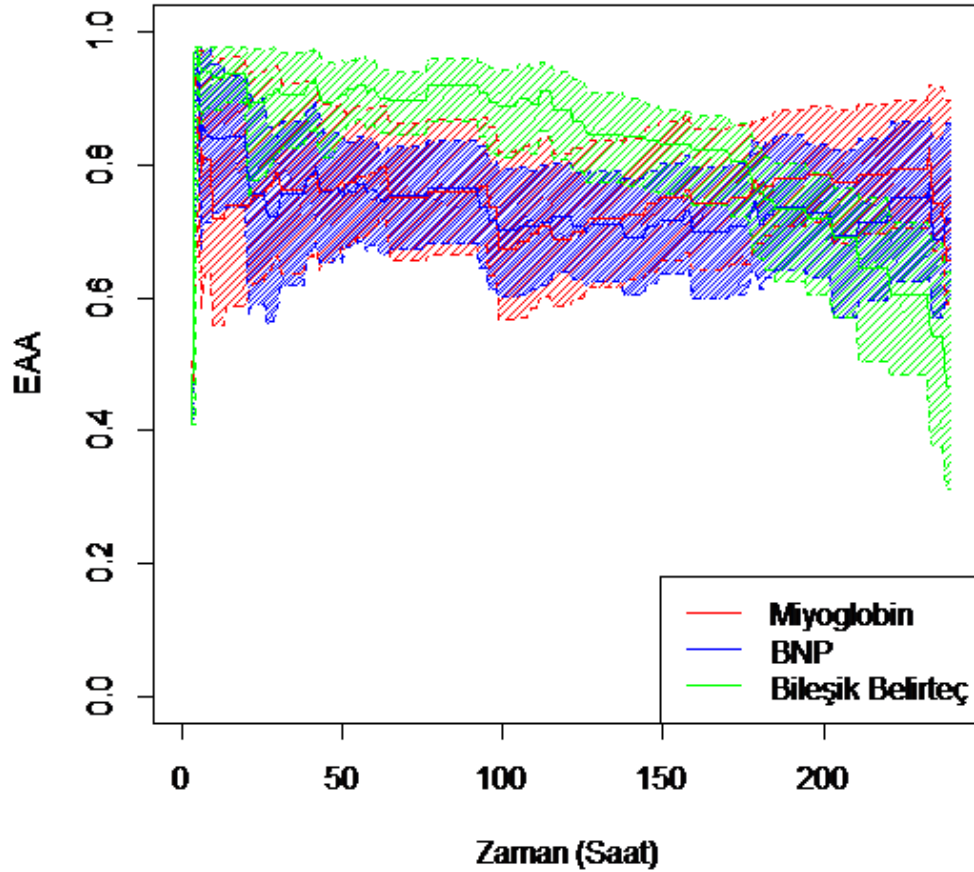
Bileşik belirtecin Miyogloblin ve BNP belirteçlerinden daha yüksek bir performans gösterip göstermediğini değerlendirmek için Şekil 4.3 grafiği elde edilmiştir. Buna göre, grafiğe bakıldığında, izlem başlangıcından yaklaşık 180. saate kadar bileşik skor diğer belirteçlerden yüksek performans göstermiştir. Zamana bağlı EAA değerleri 0,75 ile 0,97 arasında değişkenlik göstermiştir. Yüz sekseninci saatten sonra ise bileşik belirtecin performansı düşüşe geçerken avantaj Miyoglobline geçmiştir. Miyogloblinin zamana bağlı EAA değerleri ise 0,74 ile 0,82 arasında değişkenlik göstermiştir



Şekil 4.3: Bileşik belirtecin tek tek belirteçlerle performanslarının karşılaştırılması.

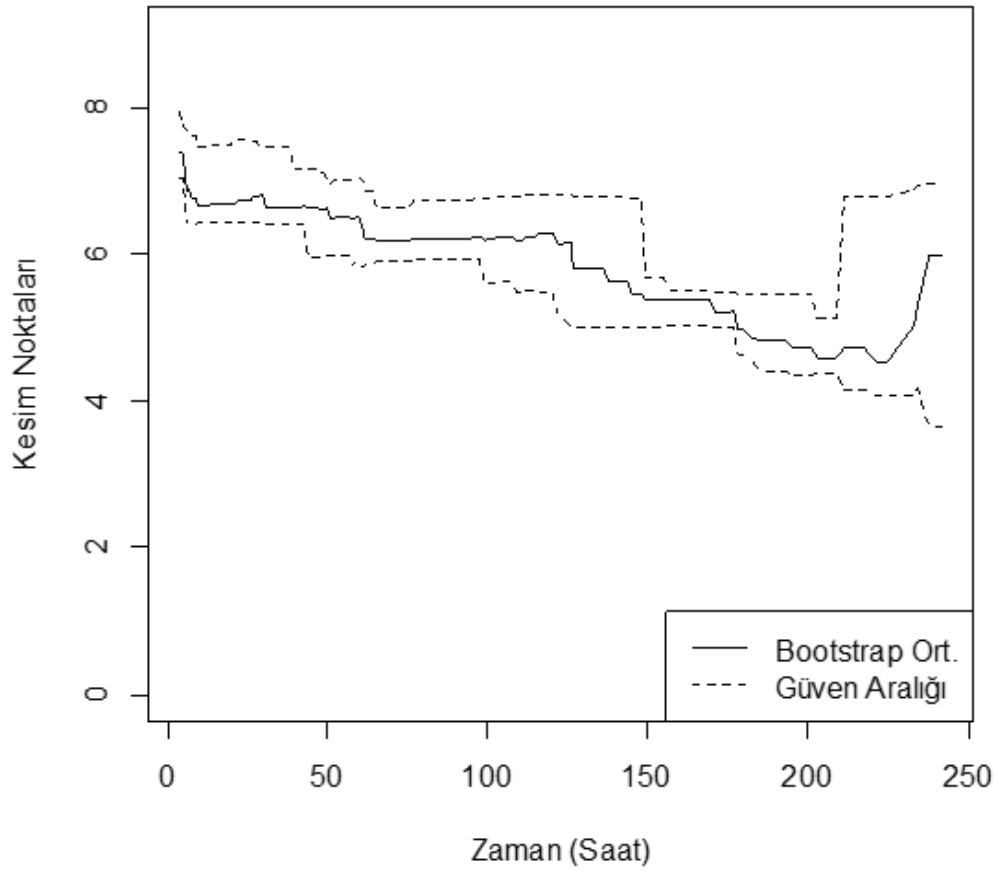
Her ne kadar bileşik belirteç, izlemin ilk 180 saatinde, diğer belirteçlerden daha iyi performans gösterse de eğriler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olması gerekir. Literatürde eğriler arasındaki farklılığı değerlendirecek hipotez testi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, bootstrap güven aralıkları ile belirteçlerin istatistiksel olarak birbirlerinden

anamlı derecede iyi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bunun için ise, R 3.1.2 paket programında kod geliştirilmiştir. Her bir izlem noktası için (240 saat) 1000 tekrarlı, yerine konularak, orijinal veri genişliğinde (n=410) örneklemeler çekilmiştir. Bu örneklemeler yardımıyla önce her bir zaman noktası için zamana bağlı ROC eğrileri, daha sonra ise bu eğriler altında kalan alanlar hesaplanmıştır. Yüzdeler bootstrap yöntemi ile de güven sınırları elde edilmiştir. Orijinal veri yapısını yakalamak için sansür ve olgu oranları sabit tutularak (344 sansür, 66 ölüm) örneklemeler çekilmiştir. Buna göre bileşik ve tek tek belirteçlerin güven aralıklarıyla karşılaştırılması Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4: Bileşik ve tek tek belirteç performanslarının bootstrap güven aralıkları ile karşılaştırılması.

Grafiğe bakıldığında, üç belirtecin de güven aralıklarının çakıştığı görülmektedir. Buna göre, her ne kadar bileşik skor diğer belirteçlerden daha yüksek performans gösterse de istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık yoktur.

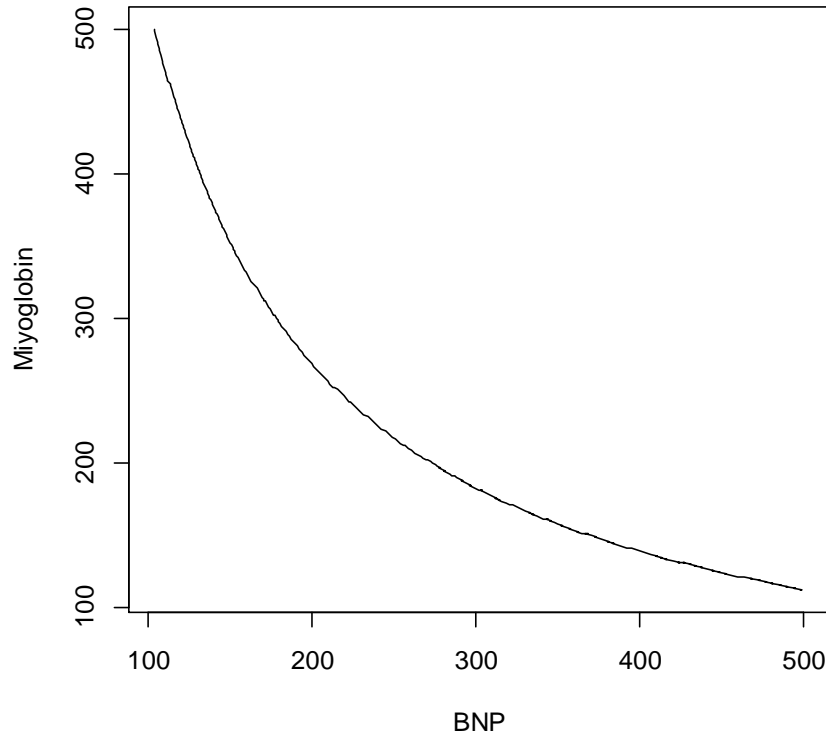


Şekil 4.5: Bileşik belirteç için izlem süresi içerisinde en iyi kesim noktaları.

İzlem süresi boyunca zamana bağlı ROC eğrileri altında kalan alanlar değişkenlik gösterdiği için olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmada kullanılacak en iyi kesim noktaları da değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla her bir zaman noktası için ayrı ayrı uygun kesim noktalarının belirlenmesi gerekir. Bu çalışmada, duyarlılık ve seçiciliğe eşit ağırlık verildiği için en iyi kesim noktaları *Youden* İndeksi yöntemi ile belirlenmiştir. Bu yöntem ile en iyi kesim noktası şu şekilde hesaplanmaktadır. c kesim noktası (bileşik belirteç değeri) olmak üzere, bileşik belirtecin her bir kesim noktası için $J = \text{Duyarlılık}(c) + \text{Seçicilik}(c) - 1$ değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler arasından en büyük belirteç değeri kesim noktası olarak belirlenmiştir. Buna göre,

zamana göre kesim noktalarının değişim grafiği Şekil 4.5'de yer almaktadır. Grafikte y eksenini, bileşik belirteç skorlarına ait olan değerler olmakla birlikte $\log(\text{Miyogloblin})$ ve $\log(\text{BNP})$ belirteçleriyle elde edilmiştir. Bu skorlar eşitlik 4.1 yardımı ile hesaplanmaktadır. Buna göre, elde edilen bileşik skorların en küçük değeri 2,84 ve en büyük değeri 8,77'dir. Bu bilgiler ışığında Şekil 4.5'e bakıldığında, yaklaşık olarak ilk 120 saatte kesim noktaları değişkenlik göstermekte (yaklaşık olarak 6-6,5 arasında); 120. saatten sonra izlem sonuna kadar kesim noktaları düşüşe geçmektedir (yaklaşık olarak 4,2-6 arasında).

Kesim noktalarının değişkenliğinin miktarını ölçebilmek için yine yüzdelik bootstrap güven aralığı yönteminden yararlanılmıştır. Her bir zaman noktası için tekrar sayısı 1000 olarak belirlenmiştir. Yaklaşık olarak ilk 200 saatte kesim noktalarının güven aralığı daha darken, 200. saatten sonra genişlemiştir.



Şekil 4.6: 120. saatin kesim noktası olan 5,69 için model denkleminde elde edilen olası belirteç değerleri.

Şekil 4.5'te bulunan kesim noktaları, Cox *hazard* regresyon modelinden modelden elde edilen kestirim değerleridir. Grafikte yer alan kesim noktalarını verebilecek çeşitli Miyogloblin ve BNP değerlerini bulmak mümkündür. Örneğin, Şekil 4.6'da, 120. saatin kesim noktası olan 5,69 değeri için olası BNP ve Miyogloblin değerlerinden elde edilen grafik görülmektedir. Eğrinin altında kalan alan, ölüm riski olmayan hastalar; üstünde kalan alan ise ölüm riski olan hastalardır. Miyogloblini yüksek olan bir hastanın değerini düşürmek mümkün değildir. Bununla birlikte, BNP değerini çeşitli ilaçlarla düşürmek mümkündür. Dolayısıyla, örneğin, Miyogloblin değeri 250, BNP değeri 300 olan bir bireyin ölüm riski mevcutken, bu kişinin Miyogloblin değeri sabitken, BNP değeri yaklaşık olarak 200'e düşürülürse, ölüm riski ortadan kalkmış olacaktır.

En İyi Kesim Noktası İçin Web Uygulaması

Klinisyenlerin, hastaneye başvuran hastaların risk durumlarını değerlendirebilmeleri için bir web uygulaması geliştirilmiştir. Uygulamaya, <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/tdROC/> bağlantısından ulaşılabilmektedir. Web sayfasının genel görüntüsü Şekil 4.7.a'da verilmiştir.

Uygulamanın alt yapısında da Acil Tıp Anabilim Dalı'ndan toplanmış olan veri seti kullanılmıştır. Anlamlı bulunan Miyogloblin ve BNP belirteçleri ile model kurulmuş fakat uygulama zorluğundan dolayı Miyogloblin belirtecinin zamanla etkileşimi göz ardı edilmiştir. Cox oransal *hazard* regresyon yardımı ile etkileşimsiz yeni model oluşturulmuştur. Bu durumda hastaneye başvuracak bir hastanın risk skoru

$$\text{Skor}=(1,234 \times \text{Log}(\text{Miyogloblin})+(1,175 \times \text{Log}(\text{BNP}))$$

eşitliği ile elde edilmektedir.

tdROC: Zamana Bağılı ROC Analizi Aracı

Veri girişi

BNP değeri Miyogloblin değeri

İzlen Zamanı Yakınlaştırma

Örnek veri göster Güven aralığını göster

Not: Ondalık ayırıcı olarak . kullanılır.

1. Bootstrap Kesim Değerleri

10 records per page

Search:

Zaman	BSOrtalama	BSOranca	AltLimit	UstLimit
4	6.763	6.629	6.419	7.41
5	6.766	6.655	6.448	7.354
6	6.529	6.629	5.527	7.091
7	6.601	6.642	5.553	7.054
8	6.305	6.183	5.536	7.035
9	6.305	6.183	5.536	7.035
10	6.075	5.936	5.523	7.012
11	6.075	5.936	5.523	7.012
12	6.075	5.936	5.523	7.012
13	6.075	5.936	5.523	7.012

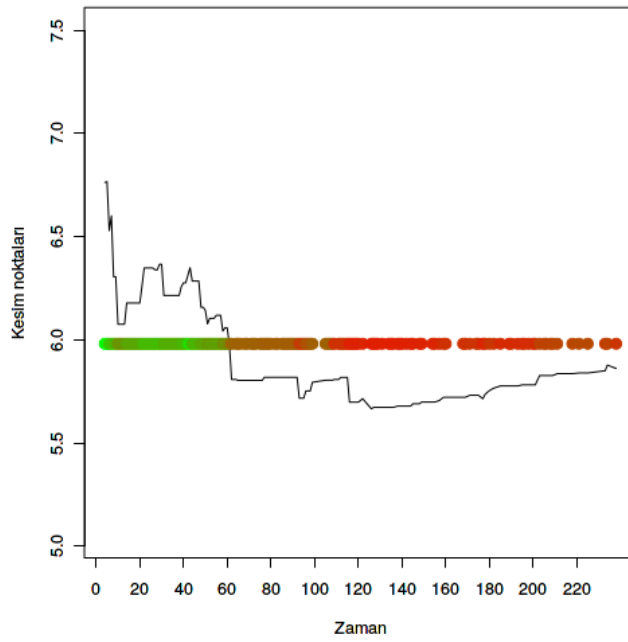
Showing 1 to 10 of 159 entries

Şekil 4.7.a: Web uygulaması görünümü

Örnek olarak, bir hastanın BNP değeri 110, Miyogloblin değeri 800 olarak girildiğinde, bu kişinin risk skoru Cox regresyon modelinden 5,981 olarak elde edilmektedir. Web sayfasının sol tarafında yer alan “Örnek veri göster” seçeneği işaretlenerek örnek değerler yüklenebilir. Grafikte, bu kişinin risk skoru, x eksenine paralel olacak şekilde yeşil-kırmızı bir bar ile gösterilmektedir. Grafikteki siyah çizgi ise izlemin ilk 240 saati için en iyi kesim noktalarının değişimidir. Buna göre, hastanın risk skoru, siyah çizginin altında kaldığı aralıklarda hastanın ölüm riski olmayacak, üstünde kaldığı aralıklarda ise ölüm riski olacaktır. Dolayısıyla bireyin riskini gösteren barın yeşil olduğu bölgelerde hasta risksizken, kırmızı olan bölgelerde risklidir. Aynı zamanda web uygulamasının sonuç kısmında, hastanın riskli olduğu zaman aralıklarının başlangıç ve bitiş süreleri sayısal olarak da verilmektedir. Örneğe göre, hasta, izlemin ilk 61 saati risk altında değilken, 62. saat ile 240. saatler arasında riskli olarak görülmektedir (Şekil 4.7.b).

Zamana göre değişen kesim noktalarının güven aralıkları bootstrap yöntemi ile elde edilmiştir. Sayfada, “Güven aralığını göster” seçeneği işaretlenince grafiğe kesim noktalarının bootstrap güven aralıkları eklenmektedir. Her bir zaman noktası için elde edilen 1000 bootstrap ortalaması, ortancası, %2,5 ve %97,5 güven aralığı değerleri de web sayfasında sunulmuştur. Bu sayede, filtre alanından, istenilen zaman aralıklarının kesim noktalarının değerleri elde edilebilir. Ayrıca, ana sayfada yer alan “İzlem zamanı” alanına da ilgilenilen zaman noktası girilirse, izlem başlangıcından ilgili zamana kadar olan aralık için grafik çizdirilebilir. “Yakınlaştırma” alanından istenirse grafiğin y ekseninin ölçeği değiştirilebilir.

2. Zamana Bağlı Kesim Noktaları Grafiği



3. Sonuç

```

Değişkenler           : Miyogloblin, BNP

Model Denklemi        : RiskSkoru = 1.234*log(Miyogloblin) + 1.175*log(BNP)

Kişiyeye ait risk skoru : 5.981

Riskli Zaman Aralıkları
-----
Başlangıç Bitiş
[1,]          61  242

```

Şekil 4.7.b: Web sayfasından sonuçlar

Bir hastadan başlangıç zamanında (t_0) alınan ölçüm ya da ölçümlerle, hastalığın seyri konusunda bilgi edinilmeye çalışılır. Bu çalışmada, acil servise göğüs ağrısı ya da nefes darlığı şikayeti ile başvuran hastalardan başvuru anında alınan ölçümlerle (belirteç) ilk 240 saatlik dönemin her zaman noktasında hastanın ölüm riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tek tek belirteçlerle ya da belirteçleri birleştirerek, farklı zaman noktalarında, hastanın nasıl bir seyir izleyeceği önceden kestirilebilirse, önlem almak ya da gerekli girişimlerde bulunmak hasta sağlığı açısından o kadar yararlı olabilecektir. Başvuru anında belirteç değerlerine bakarak hekim, yakın, orta ve uzun

dönemde nasıl bir tablo ile karşılaşabileceğini bu şekilde değerlendirme şansına sahip olacaktır. Buna göre gerekli girişimlerle, kestirimde kullanılan belirteç değerlerinin normal sınırlara çekilmesi çabasının ölüm riski üzerinde ne derece değişim yarattığı, hangi belirteç ya da belirteçlerin normal değerlere yaklaştırılmasının riski daha çok azalttığı bu çalışma ile görülebilecektir.

5. TARTIŞMA

Hastaların tanı, tedavi ve takibinde sıklıkla kullanılmakta olan biyolojik belirteçlerin performansları, sağlık alanı açısından oldukça önemli bir konudur. Belirteçlerin performansını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem ROC eğrisi analizidir. Klasik ROC eğrisinde, belirteç ölçümü ile birlikte hastalık tanısı konmaktadır. Fakat hastalık ölçümden sonra zaman içerisinde gelişebilmektedir. Bu durumda klasik ROC eğrisine zaman fonksiyonunun da dahil edilmesi gerekir. İlk kez 2000 yılında Heagerty tarafından zamana bağlı ROC eğrileri önerilmiştir. Fakat 2004 yılından itibaren aktif olarak konu üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Klinikte ise 2008 yılından başlamak üzere günümüzde sıklıkla uygulamada kullanılmaktadır.

Yöntem, bu zamana kadar yapılan çalışmalarda, özellikle uzun yıllar izlem sonunda ortaya çıkabilen onkolojik, kardiyolojik hastalıklar üzerinde uygulanmıştır. Bu çalışmada ise, kısa süreli izlemi olan acil servise başvuran hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Dolayısıyla izlem süresi gün değil saat olarak kaydedilmiştir.

Bu çalışmada da kullanılmış olan NNE ve KM yöntemlerini ilk kez Heagerty ve arkadaşları 2000 yılında önermiştir. Uygulamada, meme kanserinden ölümü kestirmek için standart ve modifiye edilmiş akışlı hücreölçer belirteçlerinin performansları bu yöntemlerle değerlendirilmiştir. Her iki yöntemin de benzer sonuçlar verdiği görülmüştür (1). Bu çalışmada ise, göğüs ağrısı ya da nefes darlığı olan hastaların kardiyolojik nedenden kaynaklı ölümlerini kestirmede kullanılan BNP, Troponin T, CK-MB ve Miyogloblin belirteçlerin performansları aynı yöntemlerle karşılaştırılmış ve BNP dışındaki tüm belirteçler iki yöntemle de benzer sonuçlar vermiştir. BNP'de ise takibin ilk 200 saatinde KM yöntemi, NNE yönteminden daha yüksek zamana bağlı ROC eğrisi altında kalan alanlar verirken, 200. saatten sonra iki yöntem de benzer sonuçlar vermiştir. Blanche ve arkadaşları (2013), yaptıkları simülasyon çalışması sonunda, sansür, belirteç değerine bağlı olduğunda NNE yönteminin kullanılmasının daha uygun olacağını söylemişlerdir (35). Çalışmanın devamında zamana bağlı ROC eğrileri NNE yöntemi ile elde edilmiştir.

Belirteçlerin olgu kestirmedeki performanslarını etkileyebilecek ortak değişkenler var ise bunların belirlenmesi ve düzeltilmesi gerekir. Literatürde zamana bağlı ROC eğrilerinde ortak değişken düzeltilmesi ile ilgili sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışma, Song ve arkadaşları (2008) tarafından önerilen yarı parametrik bir yöntemdir (13). Bu yöntemin pratikte uygulanması iki yönden zordur. Birincisi, uygulayabilmek için bir program ya da yazılmış kod bulunmamaktadır. İkincisi ise, bu yöntemin uygulanabilmesi için ortak değişkenlerin oransal risk varsayımını sağlaması gerekir. Bu çalışmada yer alan belirteçlerden Miyogloblin varsayımı sağlamaması ve uygun kodlamanın da yer almaması nedeniyle ortak değişken düzeltilmesi için Cox oransal *hazard* regresyon analizi kullanılmıştır.

Bazen herhangi bir olguyu kestirebilmek için tek bir belirtecin sonucu yerine birden fazla belirtecin sonucu birleştirilerek ortak bir karara varılır. Böylece, altın standart teste daha yakın sonuçlar elde edilebilir. Bu amaçla uygun bir yöntemle gerekli birleştirme yapılır. Literatürde farklı birleştirme yöntemleri önerilmekle birlikte (10, 15,19), bunlardan birçoğunun uygulaması karmaşık olduğu için sadece teoride yer almakla kalmaktadır. Hem birçok paket programda erişilmesi kolay olduğu için, hem de uygulaması kolay olduğu için Cox oransal *hazard* regresyon analizi bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Pepe ve arkadaşlarının (2008) makalesinde de kalp yetmezliği geçirmiş hastaların iki yıl içerisinde ölümlerini kestirmek için yaş, cinsiyet, inme geçmişi, New York Kalp Birliği Sınıflamasına göre bireyin hangi sınıfta yer aldığı, ejeksiyon fraksiyonu, sistolik kan basıncı, potasyum koruyucu diüretik (potassium sparing diuretic) kullanımı, statin kullanımı, Allopurinol kullanımı, hemoglobin, lenfosit sayısı, ürik asit, sodyum, kolesterol, diüretik dozu değişkenleri kullanılarak Cox oransal *hazard* analizi yardımıyla risk skorları elde edilmiştir (14). Bu çalışmada da benzer şekilde yaş, hastaların aldığı tanı, cinsiyet, BNP, Troponin T, CK-MB ve Miyogloblin değişkenleri ile Cox oransal *hazard* analizi kullanılarak risk skorları hesaplanmıştır.

Klasik ROC eğrilerinde, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmada tek bir kesim noktası kullanılır. Zamana bağlı ROC eğrilerinde ise takip süresince kesim noktalı değişkenlik gösterebilmektedir. Dolayısıyla bir

bireyde olgu gerçekleşip gerçekleşmeyeceği kesim noktalarının zamanla güncellenmesine göre karar verilir. Foucher ve arkadaşları (2012), NNE ve KM kestiricileri için en iyi kesim noktası bulma yöntemi önermişlerdir (28). Fakat yöntemler maliyet fonksiyonu içerdiği için uygulamada kullanılması zordur. Sığırlı ve arkadaşları ise (2010) meme kanseri olan kadınlarda 136 ay içerisinde ölümü kestirmek amacıyla en iyi kesim noktalarını Youden İndeksi ile belirlemişlerdir (18). Bu çalışmada da 240 saat içerisinde, hastaların kardiyolojik bir nedenden ölümlerini kestirebilmek için en iyi kesim noktaları *Youden* İndeksi ile elde edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastalığa (olguya) özgü bir belirtecin, izlem süresince ($[0,t]$ zaman aralığında) olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri tahmin etmedeki performansının klasik ROC eğrisi yöntemi yerine zamana bağlı ROC eğrisi yöntemi ile değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Klasik ROC eğrisi, ilgili belirtecin ölçüldüğü zaman noktası için performansı değerlendirirken, zamana bağlı ROC eğrisi, başlangıçta ölçülen belirteç değerine bağlı olarak, ilgili belirtecin izlem süresi içerisindeki performans değişimini değerlendirir.

Bu çalışmada; göğüs ağrısı ya da nefes darlığı şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran hastalara rutin olarak başvuru zamanında bakılan CK-MB, Miyogloblin, Troponin T ve BNP belirteçlerinin izlem süresi (240 saat) içerisinde ölümü ne kadar iyi kestirebildiği zamana bağlı ROC eğrisi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Veriler kullanılarak;

1. Zamana bağlı ROC eğrisi yöntemi tanıtılmış, zamana bağlı ROC eğrileri için çözümlene yöntemlerinden NNE ve KM yöntemleri karşılaştırılmıştır.
2. Belirteçlerin, izlemin ilk 240 saati içerisinde ölen ve sağ kalan bireyleri en iyi şekilde ayırabilmesi için uygun kesim noktaları belirlenmiştir. Böylece, izlem süresi içerisinde ölümün gerçekleşip gerçekleşmeme riskini kestirebilmek için, zaman da göz önüne alınarak hangi belirteç ya da belirteçlerin kullanılması gerektiği ve hangi kesim noktalarına göre karar verilmesi gerektiği sorusuna cevap verilmiştir.
3. Cox oransal *hazard* regresyon yöntemi ile anlamlı bulunan iki belirteç (Miyogloblin ve BNP) birleştirilip yeni bir bileşik belirteç oluşturulmuştur. Elde edilen bu bileşik belirtecin ve tek tek belirteçlerin izlem süresince ölümü kestirmedeki performansları karşılaştırılmıştır. Böylece, belirteçler, farklı zaman noktalarında performansları açısından değerlendirilip, belirli zaman noktalarında hangi belirteçlerin ya da bileşik belirtecin daha doğru ayırimsama yaptığı gösterilmiştir.
4. Belirteçlerin performanslarının hangi bireysel özelliklerden (yaş, cinsiyet ve aldığı tanı) etkilendiğini belirlemek amacıyla Cox oransal

hazard regresyon analizi uygulanmış fakat belirteçlerin bahsi geçen ortak değişkenlerden etkilenmediği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla ortak değişken düzeltme yoluna gidilmemiştir. Çalışmada kullanılan veriler retrospektif olarak toplandığı için belirteçlerin performanslarını etkileyebileceği düşünülen çeşitli ortak değişkenler (sigara içme durumu, beden kitle indeksi gibi) elde edilememiştir.

5. Belirteçlerin performanslarını karşılaştırılmasında sıklıkla kullanılan bootstrap güven aralığı için R paket programı yardımıyla kod yazılmıştır. İleriki aşamada paket haline getirilecek bu kodlama sayesinde izlem süresi içerisinde hangi belirteçlerin ya da bileşik belirtecin olguyu kestirmede daha iyi performans gösterdiği belirlenebilecektir.
6. Zaman içerisinde değişkenlik gösterebilen en iyi kesim noktaları için de bootstrap güven aralığı kodlaması yapılmıştır. Böylece, hangi zaman aralıklarında kesim noktalarının daha güvenilir olduğu sorusuna yanıt bulunmuştur.

Zamana bağlı ROC eğrileri, literatürde özellikle uzun dönem izlem sonucunda ortaya çıkabilen hastalıklar üzerinde uygulanmıştır. Kısa dönemde ortaya çıkabilecek olgular üzerinde uygulamasına rastlanmamıştır. Bu çalışmada ise saatler ya da en fazla bir hafta içerisinde olgunun gerçekleşebileceği acil servis verisi üzerinde uygulama yapılmıştır. Özellikle riskli hastaları belirleyebilmek ve ona göre hastaya o anda müdahalede bulunabilmek adına izlemin saat bazında kaydedilmesinin önemi büyüktür. Ayrıca, sadece riskli hastalar için değil, riski ortadan kalkan hastaları taburcu etme zamanına karar vermek için de kılavuz olacaktır.

Belirteçlerin performanslarını etkileyebilecek beden kitle indeksi, sigara kullanımı, fiziksel aktivite yapma sıklığı gibi bireysel özelliklerin belirlenip belirteç değerleri üzerinde ortak değişken düzeltmesi yapılması gerekmektedir. Çalışma verisi geriye dönük olarak elde edildiği için bu tarz faktörlere ulaşamamıştır. Bundan dolayı araştırmacılara uygulamada kullanılacak verinin ileriye yönelik olarak planlanması önerilmektedir.

Zamana bağlı ROC eğrilerinde, başlangığta ölçülen belirtecin izlem süresi içerisindeki performansı değerlendirilmektedir. İzlem süresince birden fazla ölçüm alınarak (uzunlamasına veri) lmlerdeki değişimin modellenmesiyle daha iyi bir kestirim sağlanıp sağlanmayacağı başka bir çalışma konusu olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Heagerty, P., Lumley, T. ve Pepe M. (2000). Time-Dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics*, 56, 337-344.
2. Fawcett, T., (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8), 861-874.
3. Bewick, V., Cheek, L. ve Ball J. (2004). Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves. *Critical Care*, 8(6), 508-512.
4. Özbaşı E. (2009). *İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Lenf Nodu Diseksiyonunun Sağkalıma Etkisi*, Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.
5. Etzioni, R., Pepe M., Longton G., Hu C. ve Goodman G. (1999). Incorporating the Time Dimension in Receiver Operating Characteristic Curves. *An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 19, 242-251.
6. Li, H. ve Gui, J. (2004). Partial Cox regression analysis for high-dimensional microarray gene expression data. *Bioinformatics*, 20, 208-215.
7. Zheng, Y. ve Heagerty, P. (2004). Semiparametric estimation of time-dependent. *Biostatistics*, 5(4),615-632.
8. Heagerty P. ve Zheng Y. (2005). Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics*, 61, 92-105.
9. Chambless L.E. ve Diao G. (2005). Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction. *Statistics in Medicine*. 25, 3474-3486.
10. Zheng, Y., Cai, T. ve Feng, Z. (2006). Application of the time-dependent ROC curves for prognostic accuracy with multiple biomarkers. *Biometrics*, 62, 279-287.
11. Cai, T., Pepe, M., Zheng, Y., Lumley, T. ve Jenny, N. (2006). The sensitivity and specificity of markers for event times. *Biostatistics*, 7(2), 182-297.

12. Zheng, Y. ve Heagerty, P. (2007). Prospective Accuracy for Longitudinal Markers. *Biometrics*, 63, 332-341.
13. Song, X. ve Zhou, X-H. (2008). A semiparametric approach for the covariate specific ROC curve with survival outcome. *Statistica Sinica*, 18, 947-965.
14. Pepe, M., Zheng., Y., Jin., Y., Huang. Y., Parikh, C. ve Levy. W. (2008). Evaluating the ROC performance of markers for future events. *Lifetime data analysis*, 14, 86-113.
15. Chiang, C-T. ve Huang, S-H. (2009). Estimation for the optimal combination of markers without modeling the censoring distribution. *Biometrics*, 65, 152-158.
16. Chiang, C-T., Wang, S-H. ve Hung, H. (2009). Random weighting and edgeworth expansion for the nonparametric time-dependent AUC estimator. *Statistica Sinica*, 19, 969-979.
17. Chiang, C-T. ve Hung, H. (2010). Non-parametric estimation for time-dependent AUC. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 140, 1162-1174.
18. Sığırlı, D., Ercan, I., Jin, Y., Paksoy, E., Tolunay, S. ve Tasdelen, I. (2010). Evaluating cut-off values with time dependent roc curves for ki67. *Pakistan Journal of Statistics*, 26(4), 659-671.
19. Hung, H. ve Chiang C-T. (2010). Optimal Composite Markers for Time-Dependent Receiver Operating Characteristic Curves with Censored Survival Data. *Scandinavian Journal of Statistics*, 37, 664-679.
20. Saha, P. ve Heagerty, P. (2010). Time-Dependent Predictive Accuracy in the Presence of Competing Risks. *Biometrics*, 66, 999-1011.
21. Foucher, Y., Giral, M., Soulillou, J.P. ve Daures, J.P. (2010). Time-dependent ROC analysis for a three-class prognostic with application to kidney transplantation. *Statistics in Medicine*, 29, 3079-3087.
22. Li, J. Ve Ma, S. (2011). Time-dependent ROC analysis under diverse censoring patterns. *Statistics in Medicine*, 30, 1266-1277.

23. Bovelstad, H.M. ve Borgan, O. (2011). Assessment of evaluation criteria for survival prediction from genomic data. *Biometrical journal*, 53(2), 202-216.
24. Simon, R.M., Subramanian, J., Li, M-C. ve Menezes, S. (2011). Using cross-validation to evaluate predictive accuracy of survival risk classifiers based on high-dimensional data. *Briefings in Bioinformatics*, 12(3), 203-214.
25. Hung, H. ve Chiang, C-T. (2011). Nonparametric methodology for the time-dependent partial area under the ROC curve. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 141, 3829-3838.
26. Wolf, P., Schmidt, G. ve Ulm, K. (2011). The use of ROC for defining the validity of the prognostic index in censored data. *Statistics and Probability Letters*, 81, 783-791.
27. Rizopoulos, D. (2011). Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics*, 67, 819-829.
28. Foucher, Y., Giral, M., Soullou, J-P. ve Daures, J-P. (2012). Cut-Off Estimation and Medical Decision Making Based on a Continuous Prognostic Factor: The Prediction of Kidney Graft Failure. *The International Journal of Biostatistics*, 8(1)
29. Zheng, Y., Cai, T., Jin, Y. ve Feng, Z. Evaluating Prognostic Accuracy of Biomarkers under Competing Risk. *Biometrics*, 68, 388-396.
30. French, B., Chaudhuri, P., Ky, B., Cappola, T.P. ve Heagerty, P. (2012). Development and evaluation of multi-marker risk scores for clinical prognosis. *Statistical methods in medical research* (basılacak) DOI: 10.1177/0962280212451881.
31. Song, X., Zhou, X-H. ve Ma, S. (2012). Nonparametric receiver operating characteristic-based evaluation for survival outcomes. *Statistics in Medicine*. 31(2660-2675).
32. Saha-Chaudhuri, P. ve Heagerty, P. (2012). Non-parametric estimation of a time-dependent predictive accuracy curve. *Biostatistics*, 14(1), 42-59

33. Li, H. ve Gatsonis, C. (2013). Sample size estimation for time-dependent receiver operating characteristic. *Statistics in Medicine*, 33, 958-970.
34. Blanche, P., Dartigues, J-F. ve Gadda, H. (2013). Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Statistics in Medicine*, 32, 5381-5397.
35. Blanche, P., Dartigues, J-F. ve Gadda H.J. (2013). Review and comparison of ROC curve estimators for a time-dependent outcome with marker-dependent censoring. *Biometrical Journal*, 55(5), 687-704.
36. Lambert, J. ve Chevret, S. (2014). Summary measure of discrimination in survival models based on cumulative/dynamic time-dependent ROC curves. *Statistical Methods in Medical Research* (basılacak).
37. Lorent, M., Giral, M. ve Foucher, Y. (2014). Net time-dependent ROC curves: a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality. *Statistics in Medicine*, 33, 2379-2389.
38. Akritas, M. (1994). Nearest Neighbor Estimation of a Bivariate Distribution Under Random Censoring. *The Annals of Statistics*, 22(3), 1299-1327.
39. Singh, K. ve Xie, M. (2008). *Bootstrap: A Statistical Method*, Rutgers University.
40. Efron, B. ve Tibshirani, R. (1986). Bootstrap Methods for Standard Errors, Confidence Intervals, and Other Measures of Statistical Accuracy. *Statistical Science*, 1(1), 54-75.
41. Efron, B. (1979). Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics*, 7(1), 1-26.
42. DiCiccio, T.J. ve Efron, B. (1996). Bootstrap Confidence Intervals. *Statistical Science*, 11(3), 189-212.
43. Efron, B. ve Tibshirani, R. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*, Springer.

44. Kumar, R. ve Indrayan, A. (2011). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Medical Researchers. *Indian Pediatrics*, 48(4), 277-287.
45. Perkins, N. ve Schisterman, E.F. (2006). The Inconsistency of "Optimal" Cut-points Using Two ROC Based Criteria. *American Journal of Epidemiology*, 163(7), 670-675.
46. Cox, D.R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society*. 34(2), 187-220.
47. Hosmer, D.W. ve Lemeshow, S. (1999). *Applied Survival Analysis, Regression Modeling of Time to Event Data*. John Wiley & Sons, Inc.
48. Fernandez, J.C, Alvarez, M.X. ve Keilegom, I.V. (2014). A Review on ROC Curves in the Presence of Covariates. *Statistical Journal*, 12(1), 21-41

EKLER

EK 1. Etik kurul izni



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

Sayı : 16969557 -175

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 04.02.2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/03
Proje No : GO 15/80 (Değerlendirme Tarihi: 04.02.2015)
Karar No : GO 15/80 - 16

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. A.Ergun KARAĞAOĞLU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof.Dr. Filiz AKBIYIK ve Doç.Dr. Zeliha Günnur DİKMEN ile birlikte çalışacakları Araş.Gör. Eda KARAİSMAİLOĞLU'nun tezi olan GO 15/80 kayıt numaralı ve "*İzlem Süresi İçerisinde Belirteçlerin Performanslarını Değerlendirmede Zamana Bağlı ROC Eğrisinin Kullanımı*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9. Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | İZİNLİ |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 13. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye) | İZİNLİ |
| 8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) | 14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye) |

EK 2. ZB-ROC eğrilerinin güven aralıkları için *bootstrap* R kodları

```

library(survivalROC)
library(qpcR)
library(foreign)
data=data.frame("data.txt", header=TRUE, row.names=FALSE, sep="\t", dec=".")
attach(data)
ptm=240          ##İzlem süresi
sts="durum"      ##Durum değişkeni
tm="time"        ##İzlem değişkeni
mrkr=c("logmyog","logbnp","bilesik") ##Belirteçler
spn=0.05         ##Span ya da lamda
boots = 1000     ##Bootstrap sayısı
GA=function( RNumber=boots, pbir=66, psıfır=344, ptime=ptm, span=spn, time=tm,
status=sts,
marker=mrkr) {
  AUCRDAfname = NULL
  AUCTXtfname = NULL

  for (i in 1:RNumber) {

    bir <- data[data[,status] > 0,]      ## Olgu meydana gelen kişiler.
    sıfır<- data[data[,status] <=0,]    ## Olgu meydana gelmeyenler.
    nbir=bir[sample(pbir,replace=T),]
    nsıfır=sıfır[sample(psıfır,replace=T),]
    merged=rbind(nbir,nsıfır)
    attach(merged)

    AUC4=NULL; AUC5=NULL ; AUC6=NULL

    ntime = min(merged[,time]) - min(data[,time])

    for (t in min(merged[,time]):ptime){
      AUC4=c(AUC4,survivalROC.C(Stime=merged[,time],status=merged[,status],
        marker=merged[,marker[1]],predict.time=t,span=span)$AUC)
      if (length(marker)>1){
        AUC5=c(AUC5,survivalROC.C(Stime=merged[,time],status=merged[,status],
          marker=merged[,marker[2]],predict.time=t,span=span)$AUC)
      }
    }
  }
}

```

```

        AUC6=c(AUC6,survivalROC.C(Stime=merged[,time],status=merged[,status],
            marker=merged[,marker[3]],predict.time=t,span=span)$AUC)
    }
}

```

```
AUC4 <- c(rep(NA,ntime),AUC4)
```

```
AUC5 <- c(rep(NA,ntime),AUC5)
```

```
AUC6 <- c(rep(NA,ntime),AUC6)
```

```
save(AUC4,file = paste("C://SONUÇ//RDA//AUC4//sonuc", i, ".rda", sep=""))
```

```
save(AUC5,file = paste("C://SONUÇ//RDA//AUC5//sonuc", i, ".rda", sep=""))
```

```
save(AUC6,file = paste("C://SONUÇ//RDA//AUC6//sonuc", i, ".rda", sep=""))
```

```
new1 = paste("sonuc", i, ".rda", sep="")
```

```
AUCRDAfname = as.matrix(rbind(AUCRDAfname,new1))
```

```
new2 = paste("sonuc", i, ".txt", sep="")
```

```
AUCTXTfname= as.matrix(rbind(AUCTXTfname,new2))
```

```
}
```

```
write.table(AUCRDAfname,file = "C://SONUÇ//AUCRDAfname.txt",row.names=F)
```

```
write.table(AUCTXTfname,file = "C://SONUÇ//AUCTXTfname.txt",row.names=F)
```

```
}
```

```
GA()
```

```
## Miyogloblin için txt dosyaları oluşturma
```

```
fnameRDA = as.matrix(read.table("C:\\SONUÇ\\AUCRDAfname.txt",header=T))
```

```
fnameTXT = as.matrix(read.table("C:\\SONUÇ\\AUCTXTfname.txt",header=T))
```

```
ntime = ptm - min(data[,tm]) + 1
```

```
AUC4merged = c(rep(NA,ntime))
```

```
samp = NULL
```

```
for (j in 1:boots){
```

```
    setwd("C:\\SONUÇ\\RDA\\AUC4")
```

```
    load(fnameRDA[j,1])
```

```
    setwd("C:\\SONUÇ\\TXT\\AUC4")
```

```
    write.table(AUC4,fnameTXT[j,1])
```

```
    samp = read.table(fnameTXT[j,1],header=T)
```

```

AUC4merged = cbind(AUC4merged,samp)

}
setwd("C:\\SONUÇ\\Final")

upper=apply(AUC4merged,1,quantile,0.975,na.rm=T)
lower=apply(AUC4merged,1,quantile,0.025,na.rm=T)
bmeans=apply(AUC4merged,1,mean,na.rm=T)

## Miyogloblin için orijinal ZB-ROC eğrisi
attach(data)

AUC4orj=NULL;
for(t in min(data[,tm]):ptm)
{
AUC4orj=c(AUC4orj,survivalROC.C(Stime=data[,tm],status=data[,sts],
marker=data[,mrkr[1]],predict.time=t,span=spn)$AUC)
}

AUC4plot = cbind(AUC4orj,bmeans,lower,upper)
colnames(AUC4plot) <- c("AUC4","AUC4boots","lower","upper")

write.table(AUC4plot, file="AUC4plot.txt",row.names=F)
write.table(AUC4merged[,-1], file="AUC4merged.txt",row.names=F)

## BNP için txt dosyaları oluşturma

AUC5merged = c(rep(NA,ntime))
samp = NULL

for (j in 1:boots){
setwd("C:\\SONUÇ\\RDA\\AUC5")
load(fnameRDA[j,1])
setwd("C:\\SONUÇ\\TXT\\AUC5")
write.table(AUC5,fnameTXT[j,1])
samp = read.table(fnameTXT[j,1],header=T)

AUC5merged = cbind(AUC5merged,samp)

```



```

}
setwd("C:\\SONUÇ\\Final")

upper=apply(AUC5merged,1,quantile,0.975,na.rm=T)
lower=apply(AUC5merged,1,quantile,0.025,na.rm=T)
bmeans=apply(AUC5merged,1,mean,na.rm=T)

## BNP için orijinal ZB-ROC eğrisi
attach(data)
AUC5orj=NULL;
for(t in min(data[,tm]):ptm)
{
AUC5orj=c(AUC5orj,survivalROC.C(Stime=data[,tm],status=data[,sts],
marker=data[,mrkr[2]],predict.time=t,span=spn)$AUC)
}

AUC5plot = cbind(AUC5orj,bmeans,lower,upper)
colnames(AUC5plot) <- c("AUC5","AUC5boots","lower","upper")

write.table(AUC5plot, file="AUC5plot.txt",row.names=F)
write.table(AUC5merged[,-1], file="AUC5merged.txt",row.names=F)

## Bileşik skor için txt dosyaları oluşturma

AUC6merged = c(rep(NA,ntime))
samp = NULL

for (j in 1:boots){
  setwd("C:\\SONUÇ\\RDA\\AUC6")
  load(fnameRDA[j,1])
  setwd("C:\\SONUÇ\\TXT\\AUC6")
  write.table(AUC6,fnameTXT[j,1])
  samp = read.table(fnameTXT[j,1],header=T)

  AUC6merged = cbind(AUC6merged,samp)
}
setwd("C:\\SONUÇ\\Final")

```

```

upper=apply(AUC6merged,1,quantile,0.975,na.rm=T)
lower=apply(AUC6merged,1,quantile,0.025,na.rm=T)
bmeans=apply(AUC6merged,1,mean,na.rm=T)

## Bileşik skor için orijinal ZB-ROC eğrisi
attach(data)

AUC6orj=NULL;
for(t in min(data[,tm]):ptm)
{
AUC6orj=c(AUC6orj,survivalROC.C(Stime=data[,tm],status=data[,sts],
marker=data[,mrkr[3]],predict.time=t,span=spn)$AUC)
}

AUC6plot = cbind(AUC6orj,bmeans,lower,upper)
colnames(AUC6plot) <- c("AUC6", "AUC6boots", "lower", "upper")

write.table(AUC6plot, file="AUC6plot.txt",row.names=F)
write.table(AUC6merged[,-1], file="AUC6merged.txt",row.names=F)

setwd("C:\\SONUÇ\\Final")
AUC4plot = read.table('AUC4plot.txt',header=T)
times = min(data[,tm]):ptm
AUC4plot = cbind(times,AUC4plot)
AUC5plot = read.table('AUC5plot.txt',header=T)
AUC5plot = cbind(times,AUC5plot)
AUC6plot = read.table('AUC6plot.txt',header=T)
AUC6plot = cbind(times,AUC6plot)
err = 0.05

AUC4.lims = c(min(AUC4plot[,-1]),max(AUC4plot[,-1]))
AUC5.lims = c(min(AUC5plot[,-1]),max(AUC5plot[,-1]))
AUC6.lims = c(min(AUC6plot[,-1]),max(AUC6plot[,-1]))
AUC.lims = c(min(c(AUC4.lims,AUC5.lims))-err,max(c(AUC4.lims,AUC5.lims))+err)

## Güven aralıklarını gölgelendirme
x=times
shadeCI <- function( x, upper, lower, color=NA, dens=NA ){
newX <- c( x, x[ order(-x) ] )

```

```

newY <- c( upper, lower[ order(-x) ] )
polygon( newX, newY, col=color, border=NA, density=dens )
}

col.AUC = c("yellow", "blue", "green")
col.CI = c("yellow", "blue", "green")

plot(AUC4plot[, "times"], AUC4plot[, "AUC4"], col=col.AUC[1], ylim=c(0,1), xlab="Zaman
(Saat)", ylab="EAA", type="n")

shadeCI(times, AUC4plot[, "upper"], AUC4plot[, "lower"], dens=30, col="yellow")
shadeCI(times, AUC5plot[, "upper"], AUC5plot[, "lower"], dens=50, color="blue")
shadeCI(times, AUC6plot[, "upper"], AUC6plot[, "lower"], dens=30, col="green")

lines(AUC4plot[, "times"], AUC4plot[, "AUC4"], type="l", col=col.AUC[1])
lines(AUC4plot[, "times"], AUC4plot[, "upper"], lty=2, type="l", col=col.CI[1])
lines(AUC4plot[, "times"], AUC4plot[, "lower"], lty=2, type="l", col=col.CI[1])
lines(AUC5plot[, "times"], AUC5plot[, "AUC5"], type="l", col=col.AUC[2])
lines(AUC5plot[, "times"], AUC5plot[, "upper"], lty=2, type="l", col=col.CI[2])
lines(AUC5plot[, "times"], AUC5plot[, "lower"], lty=2, type="l", col=col.CI[2])
lines(AUC6plot[, "times"], AUC6plot[, "AUC6"], type="l", col=col.AUC[3])
lines(AUC6plot[, "times"], AUC6plot[, "upper"], lty=2, type="l", col=col.CI[3])
lines(AUC6plot[, "times"], AUC6plot[, "lower"], lty=2, type="l", col=col.CI[3])

legend("bottomright", lty=c(1,1,1),
      col = c(col.AUC[1], col.AUC[2], col.AUC[3]),
      legend = c("Miyogloblin", "BNP", "Bileşik Skor"))

```

EK 3. ZB-ROC eğrilerinde kesim noktalarının güven aralığı için bootstrap R kodları

```

library(survivalROC)
library(foreign)
data=data.frame("data.txt", header=TRUE, row.names=FALSE, sep="\t", dec=".")
attach(data)
status = "durum"

CUT= function(RNumber=5,pbir=66,psifir=344, status, time, marker, data = NULL) {

  time.data = data[,time]
  time.data = time.data[order(time.data)]

  CUTOFF.B = data.frame(matrix(c(rep(NA)),nrow=dim(data)[1], ncol=RNumber + 1))
  CUTOFF.B[,1] = time.data

  for (i in 2:(RNumber + 1)) {
    bir <- data[as.numeric(data[,status]) > 0,]
    sifir <- data[as.numeric(data[,status]) <= 0,]

    B.bir=bir[sample(pbir,replace=T),]
    B.sifir=sifir[sample(psifir,replace=T),]

    data.B=rbind(B.bir,B.sifir)
    B.times = data.B[,time]
    B.times = B.times[order(B.times)]

  {
    times.B = NULL; cut.val = NULL;

    for (j in B.times){

      marker.B = survivalROC.C(Stime=data.B[,time],
                               status=data.B[,status],
                               marker = data.B[,marker],
                               predict.time = j, span = 0.05 )
    }
  }
}

```

```

min.val.B = with(marker.B, which.min(1-TP + FP))

cut.B = marker.B$cut.values[min.val.B]

times.B = c(times.B, j)
cut.val = c(cut.val, cut.B)

}

CUTS.B = cbind(times.B, cut.val)
colnames(CUTS.B) = c("time", "cut.off")
}

for (t in time.data){
  if (sum(unique(data[data[,time]==t,time]) == times.B) > 0)
  {
    tmp1 = CUTS.B[CUTS.B[,time]==t,"cut.off"][1]
    row = which(CUTOFF.B[,1]==t)
    CUTOFF.B[row,i] = tmp1
  }
}

CUTOFF.B.NA = CUTOFF.B

{

nr = dim(CUTOFF.B)[1]; nc = dim(CUTOFF.B)[2];

for (i in 1:nr){ ## satır
  for (j in 1:nc){ ## sütun

    {
      if (i != 1 & is.na(CUTOFF.B[i,j])){
        CUTOFF.B[i,j] = CUTOFF.B[i-1,j]
      }

      else if (i == 1 & is.na(CUTOFF.B[i,j])){

```

```

        CUTOFF.B[i,j] = CUTOFF.B[i,j]
    }
}

}

}

}

results = CUTOFF.B
return(results)
}

BOOT = CUT(RNumber = 1000, pbir = 66, psifir = 344, status = "durum", time = "time",
           marker = "bilesik", data = data)

data = b
time = "time"
status = "durum"
marker = "bilesik"

cut.val = NULL;
t = max(data[,time])
time.org = sort(data[,time])

for (i in time.org){
## Orijinal veriler için kesim noktası değerlerinin heasplanması

    marker.tmp = survivalROC.C(Stime=data[,time],
                               status = data[,status],
                               marker = data[,marker],
                               predict.time = i, span = 0.05 )

    min.val = with(marker.tmp, which.min(1-TP + FP))
    cut.v = marker.tmp$cut.values[min.val]
    cut.val = c(cut.val, cut.v)
}

```

```

}

BOOT[,-1][t(apply(BOOT[,-1], 1, is.infinite))] = NA

idx = NULL
for (i in 1:nrow(BOOT)){
  allNA = sum(is.na(BOOT[i,-1]))
  if (allNA == ncol(BOOT[,-1])) idx = c(idx, i)
}

BOOT = BOOT[-idx,]

boot.mean = apply(BOOT[,-1],1,mean, na.rm=TRUE)
boot.median = apply(BOOT[,-1],1,quantile,0.5,na.rm=TRUE)
boot.lower = apply(BOOT[,-1],1,quantile,0.025,na.rm=TRUE)
boot.upper = apply(BOOT[,-1],1,quantile,0.975,na.rm=TRUE)

CI.BOOT = cbind(BOOT[,1],boot.mean, boot.median,
boot.lower,boot.upper,cut.val[!is.infinite(cut.val)])

colnames(CI.BOOT) = c("Zaman (Saat)", "Boot.Mean", "Boot.Median", "CI.Lower",
"CI.Upper", "Org.CutOff")

##Grafik çizdirme
matplot(CI.BOOT[,"Zaman (Saat)"], CI.BOOT[,c("Boot.Mean","CI.Lower", "CI.Upper")],
lty=c(1,2,2),
      type="l", col=c("black","black","black"), ylim = c(4,9), xlab="Zaman (Saat)",
ylab="Kesim Noktaları")

```

EK 4. Web uygulaması için R kodları

```
##Web arayüzü için kodlar
```

```
shinyUI(pageWithSidebar(
  titlePanel(title="tdROC: Zamana Bağlı ROC Analizi Aracı"),
  sidebarPanel(
    h4("Veri girişi"),
    ## Inputs (column-wise)
    fluidRow(
      column(5,
        textInput(inputId = "bnp", label = "BNP değeri", value="BNP
değeri giriniz")
      ),
      column(1),
      column(6,
        textInput(inputId = "myog", label = "Miyogloblin değeri",
value="Miyogloblin değerini giriniz")
      )
    ),
    fluidRow(
      column(5,
        textInput(inputId = "time", label = "Zaman", value="Ölçüm
zamanı giriniz")
      ),
      column(1),
      column(6, sliderInput(inputId = "expand", label = "Yakınlaştırma",
min = 0.01, max = 1, value = 0.1, step = 0.01))
    ),
    HTML('<br>'),
    checkboxInput("showEx", "Örnek veri göster", FALSE),
    checkboxInput("showCI", "Güven aralığını göster", FALSE),
    HTML('<br>'),
    helpText("Note: Ondalık ayırıcı olarak . kullanılır.")
  ),
  mainPanel(
    h4(textOutput(outputId = "section1")),
```



```

dataTableOutput(outputId = "dataTable"),
HTML('<br>'),
textOutput('notes'),
  h6(textOutput('notesL2')),
  HTML('<br>'),
  h4(textOutput(outputId = "section2")),
  plotOutput("plots"),
  HTML('<br>'),
  HTML('<br>'),
  HTML('<br>'),
  HTML('<br>'),
  HTML('<br>'),
  h4(textOutput(outputId = "section3")),
  verbatimTextOutput(outputId = "results"),
  HTML('<br>'),
  HTML('<br>'),
  textOutput("clock"),

  tags$head(tags$style(type="text/css", "label.radio { display: inline-block; }", ".radio
input[type=\"radio\"] { float: none; }"),

  tags$style(type="text/css", "select { max-width: 200px; }"),
  tags$style(type="text/css", "textarea { max-width: 185px; }"),
  tags$style(type="text/css", ".jslider { max-width: 200px; }"),
  tags$style(type='text/css', ".well { max-width: 330px; }"),
  tags$style(type='text/css', ".span4 { max-width: 330px; }"))
)
))

```

```

## Analiz sonuçları için R kodları
shinyServer(function(input, output, session){
  source("tdRisk.R")
  source("findRiskTimes.R")
  library("survivalROC")
  library(plyr)

```

```

observe({
  if (input$showEx){
    updateTextInput(session, inputId = "myog", value = "800")
    updateTextInput(session, inputId = "bnp", value = "110")
    updateTextInput(session, inputId = "time", value = "240")
  }
})

observe({
  if (any(input$myog != "800", input$bnp != "110", input$time != "240")){
    updateCheckboxInput(session, inputId = "showEx", value = FALSE)
  }
})

dataM <- reactive({
  dat = read.table("CIBOOT.txt", header=TRUE)
  tmp = split(dat, dat[, "Zaman"])
  cuts = lapply(tmp, .fun = function(x){rbind(x[1,])}, -1)
  data = cuts
  return(data)
})

output$dataTable <- renderDataTable(round(dataM()[, -dim(dataM())[2]], 3), options =
list(iDisplayLength = 10))

output$section1 <- renderText({
  '1. Bootstrap Kesim Değerleri'
})

output$notes <- renderText({
  '_____
'
})

output$notesL2 <- renderText({
  ' BS: Bootstrap'
})

output$section3 <- renderText({
  if (all(input$myog != "Miyogloblin değerini giriniz", input$bnp != "BNP değeri giriniz",
input$time != "Ölçüm zamanı giriniz")){
    '3. Sonuç'
  }
})

```

```

})
output$results <- renderPrint({
  if (all(input$myog != "Miyogloblin değerini giriniz", input$bnp != "BNP değeri giriniz",
input$time != "Ölçüm zamanı giriniz")){
    dat = dataM()
    rs = round(1.234*log(as.numeric(input$myog), base=10) +
1.175*log(as.numeric(input$bnp), base=10),3)
    res = findRiskTimes(rs, dat$Zaman, dat$BSOrtalama)
    if (!is.null(res)){
      colnames(res) <- c("Başlangıç", "Bitiş")
      rownames(res) <- NULL
    }
    cat("Değişkenler      : Miyogloblin, BNP", "\n\n")
    cat("Model Denklemi    : RiskSkoru = 1.234*log(Miyogloblin) + 1.175*log(BNP)",
"\n\n")
    cat("Kişiyeye ait risk skoru : ', rs, "\n\n\n")
    cat("Riskli Zaman Aralıkları", "\n")
    cat("-----", "\n")
    if (!is.null(res)) print(res)
    if(is.null(res)) cat("İlgili hasta için riskli zaman aralığı bulunmamaktadır.")
  }
})
output$section2 <- renderText({
  if (all(input$myog != "Miyogloblin değerini giriniz", input$bnp != "BNP değeri giriniz",
input$time != "Ölçüm zamanı giriniz")){
    '2. Zamana Bağlı Kesim Noktaları Grafiği'
  }
})
output$plots <- renderPlot({
  if(all(input$myog != "Miyogloblin değerini giriniz", input$bnp != "BNP değeri giriniz",
input$time != "Ölçüm zamanı giriniz")){
    data = dataM()
    idx = data[,"Zaman"] <= as.numeric(input$time)
    data = data[idx,]
  }
})

```

```

    subj.risk = 1.234*log(as.numeric(input$myog), base = 10) +
1.175*log(as.numeric(input$bnp), base = 10)

    colPalette = tdRisk(x = subj.risk, lowerLimits = data$AltLimit, upperLimits =
data$ÜstLimit,

        cutVals = data$BSOrtalama)

    rng = input$expand*(max(data[,"BSOrtalama"]) - min(data[,"BSOrtalama"]))
    par(mar=c(5.1,4.1,1.2,2.1))

    plot(data[,"Zaman"], data[,"BSOrtalama"], type="l", axes = FALSE,

        ylim=c(min(data[,"BSOrtalama"]) - min(data[,"BSOrtalama"])*rng,
max(data[,"BSOrtalama"]) + max(data[,"BSOrtalama"])*rng),

        xlab = "Zaman", ylab = "Kesim noktaları")

    axis(2)

    axis(1, at = seq(0, max(data[,"Zaman"]), by = 20))

    box()

    colPalette = tdRisk(x = subj.risk, lowerLimits = data$AltLimit, upperLimits =
data$ÜstLimit, cutVals = data$BSOrtalama)

    red = colPalette$red

    green = colPalette$green

    blue = colPalette$blue

    points(data[,"Zaman"], rep(subj.risk,nrow(data)), pch=21, bg = rgb(red, green,
blue), col = rgb(red, green, blue), cex = 1.3)

    if(input$showCI){

        lines(data[,"Zaman"], data[,"AltLimit"], lty=2, col="blue")

        lines(data[,"Zaman"], data[,"ÜstLimit"], lty=2, col="blue")

    }

    }, height = 500, width = 500)

})

```