T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞKALIM ANALİZİNDE KIRILGANLIK MODELLERİNİN TAHMİNİ İÇİN PARÇACIK SÜRÜ OPTİMİZASYONUNA DAYALI ALTERNATİF BİR YAKLAŞIM

ÖYKÜM ESRA AŞKIN

DOKTORA TEZİ
İSTATİSTİK ANABİLİM DALI
İSTATİSTİK PROGRAMI

DANIŞMAN: PROF. DR. ALİ HAKAN BÜYÜKLÜ
EŞ DANIŞMAN: DOÇ. DR. DENİZ İNAN

İSTANBUL, 2016

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞKALIM ANALİZİNDE KIRILGANLIK MODELLERİNİN TAHMİNİ İÇİN PARÇACIK SÜRÜ OPTİMİZASYONUNA DAYALI ALTERNATİF BİR YAKLAŞIM

Öyküm Esra AŞKIN tarafından hazırlanan tez çalışması 20.09.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali Hakan BÜYÜKLÜ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Doç. Dr. Deniz İNAN
Marmara Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ali Hakan BÜYÜKLÜ
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Deniz İNAN
Marmara Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ahmet Mete ÇİLİNGİRTÜRK
Marmara Üniversitesi _____

Doç. Dr. Gülhayat Gölbaşı ŞİMŞEK
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Müjgân TEZ
Marmara Üniversitesi _____

Doç. Dr. Atıf EVREN
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Barış AŞIKGİL
Mimar Sinan Güzel Sanatlar Üniversitesi _____

Bu çalışma, TÜBİTAK'ın 2211 Yurtiçi Lisansüstü Burs Programı ile Desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması birçok kişinin ve kurumun desteği ile şekillenmiştir.

Tez danışmanım Prof.Dr. Ali Hakan BÜYÜKLÜ'ye ve eş danışmanım Doç.Dr. Deniz İnan'a emeklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım. Doktora çalışmam boyunca gerek mesleki tecrübeleri, gerekse bilimsel yönlendirmeleri sayesinde farklı bakış açıları kazandığımı ve tüm kişisel ve bilimsel sorunlarımın sayelerinde çözümlendiğini belirtmek isterim.

Yıldız Teknik Üniversitesi ailesinin bir ferdi olarak yardımlarını ve dostluklarını asla esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma minnettar olduğumu söylemek isterim. Ayrıca Marmara Üniversitesi'nde de bir ailem olduğunu bana daima hissettiren hocalarım Prof.Dr. Müjgân Tez'e ve Prof.Dr. Erol Eğrioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü öğrenim hayatım süresince destek gördüğüm Türkiye Bilimsel Ve Teknolojik Araştırma Kurumu TÜBİTAK'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Son olarak hayatım boyunca her zaman ve her konuda bana destek olan ailem olmasaydı bu satırları yazıyor olamayacaktım. Bu tezi sevgili eşim Mustafa Egemen Aşkın'a, saygıdeğer babam Hasan Yiğit'e, fedakâr annem Serap Yiğit'e ve biricik kardeşim Dr.Halil Özgün Yiğit'e ithaf ediyorum.

Eylül, 2016

Öyküm Esra AŞKIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ viii

KISALTMA LİSTESİ ix

ŞEKİL LİSTESİ x

ÇİZELGE LİSTESİ xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiv

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 3
1.3 Hipotez 3

BÖLÜM 2

SAĞ KALIM ANALİZİNİN KAPSAMI VE TEMEL KAVRAMLARI 5

2.1 Sağkalım Analizinin Temel Kavramları 6
2.1.1 Sağkalım Süresi 6
2.1.2 Sansür 6
2.1.2.1 Tip 1 Sansürleme 7
2.1.2.2 Tip 2 Sansürleme 7
2.1.2.3 Rasgele Sansürleme 7
2.1.3 Terminoloji 9
2.1.3.1 Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu 9
2.1.3.2 Sağkalım Fonksiyonu 9
2.1.3.3 Hazard Fonksiyonu 11
2.2 Sağkalım Analizinde Kullanılan Modeller 12
2.2.1 Açıklayıcı Değişken Yokluğunda Kurulan Modeller 13
2.2.1.1 Parametrik Olmayan Yöntemler 13

2.2.1.2 Parametrik Yöntemler 15
2.2.2 Açıklayıcı Değişken Varlığında Kurulan Modeller 24
2.2.2.1 Oransal Hazard Modeli 24
2.2.2.2 Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı Modeli 29
2.2.2.3 Oransal Odds Modeli 30

BÖLÜM 3

TEK DEĞİŞKENLİ KIRILGANLIK MODELLERİ 33

3.1 Gamma Kırılganlık 37
3.1.1 Koşulsuz Sağkalım ve Hazard Fonksiyonu 38
3.1.1.1 Koşulsuz Sağkalım Fonksiyonu 38
3.1.1.2 Koşulsuz Hazard Fonksiyonu 39
3.1.2 Kırılganlık Dönüşümleri 41
3.1.3 Olabilirlik Fonksiyonu 43
3.2 Parametrik Gamma Kırılganlık Modelleri 44
3.2.1 Gamma Kırılganlığına Sahip Üstel Model 44
3.2.2 Gamma Kırılganlığına Sahip Weibull Model 44
3.2.3 Gamma Kırılganlığına Sahip Gompertz Model 45

BÖLÜM 4

ÇOK DEĞİŞKENLİ KIRILGANLIK MODELLERİ 47

4.1 Paylaşılmış Kırılganlık Modeli 48
4.2 Paylaşılmış Gamma Kırılganlık Modeli 49
4.2.1 Koşulsuz Sağkalım ve Hazard Fonksiyonu 50
4.2.1.1 Koşulsuz Sağkalım Fonksiyonu 50
4.2.1.2 Koşulsuz Hazard Fonksiyonu 50
4.3 Kırılganlık Dönüşümleri 53
4.3.1 Kopula Modelleri 53
4.3.1.1 Archimedean Kopula ve Paylaşılmış Kırılganlık 54
4.3.1.2 Clayton-Oakes Kopula ve Paylaşılmış Gamma Kırılganlık 55
4.4 Olabilirlik Fonksiyonu 56

BÖLÜM 5

PAYLAŞILMIŞ KIRILGANLIK MODELLERİNDE TAHMİN YÖNTEMLERİ 58

5.1 Yarı-Parametrik Yaklaşımlar 58
5.1.1 EM Yaklaşımı 58
5.1.2 Cezalandırılmış Kısmi Olabilirlik Yaklaşımı 60
5.2 Parametrik Yaklaşımlar 61
5.2.1 Türeve Dayalı Yöntemler 63
5.2.1.1 En Hızlı İniş 64
5.2.1.2 Eşlenik Gradyan 64
5.2.1.3 Newton-Raphson 65
5.2.1.4 Quasi-Newton 65
5.2.2 Türevden Bağımsız Yöntemler 65

5.2.2.1 Parçacık Sürü Optimizasyonu 66
5.2.2.2 Paylaşılmış Gamma Kırılganlık Modeli İçin Önerilen Bir Yaklaşım 68
5.2.2.3 Önerilen Yöntem için Yakınsama Kriteri 70

BÖLÜM 6

BENZETİM ÇALIŞMALARI 72

BÖLÜM 7

UYGULAMA 80

BÖLÜM 8

SONUÇ VE TARTIŞMA 84

KAYNAKLAR 86

ÖZGEÇMİŞ 91

SİMGE LİSTESİ

B	Parçacıklar Arası Varyans
c_1, c_2	PSO Parametresi (Pozitif Öğrenme Faktörleri)
C_ρ	Archimedean Kopula
C_θ	Clayton-Oakes Kopula
$f(.)$	Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu
$F(.)$	Dağılım Fonksiyonunu
H	Hessian Matrisi
I	Bilgi Matrisi
$L(.)$	Olabilirlik Fonksiyonu
$\mathcal{L}$	Laplace Dönüşümü
n_i	i -nci Kümedeki Birim Sayısı
N	Küme Sayısı
NN	PSO Toplam İterasyon Sayısı
ps	PSO Parametresi (Parçacık Sayısı)
r	Tekrar Sayısı
$\hat{R}$	G-R Test İstatistiği
$S(.)$	Sağkalım Fonksiyonunu
T	Sağkalım Süresi, Başarısızlık Zamanı
$\hat{V}$	Tahmin Edilen Varyans
V_m	PSO Parametresi (Hız Vektörü)
W	Parçacıklar İçi Varyans
z	Kırılganlık Değişkeni
β	Regresyon Parametre Vektörü
δ	Sansür Değişkeni
θ	Kırılganlık Varyansı
ϕ_{normal}	Standart Normal Dağılımın Olasılık Yoğunluk Foksiyonu
ψ	Sağkalım Sürelerine Uygun Dağılıma Ait Parametre Vektörü
ω	PSO Parametresi (Başlangıç Parametresi)
$\Lambda(.)$	Birikimli Hazard Fonksiyonu
$\Gamma(.)$	Gamma Fonksiyonu
η	Parametre Vektörü
τ	Kendall'ın Sıra Tabanlı İstatistiği

KISALTMA LİSTESİ

AFT	Accelerated Failure Time (Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı)
CKO	Cezalandırılmış Kısmi Olabilirlik
EÇO	En Çok Olabilirlik
EM	Expectation Maximization (Beklenti Maksimizasyonu)
G-R	Gelman-Rubin İstatistiği
KS	Kolmogorov-Smirnov
OH	Oransal Hazard
OO	Oransal Odds
OMH	Ortalama Mutlak Hata
PSO	Parçacık Sürü Optimizasyonu
SH	Standart Hata

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1 Sağkalım fonksiyonu 11
Şekil 2. 2 Üstel dağılıma ait fonksiyonların grafiği..... 16
Şekil 2. 3 Weibull dağılıma ait fonksiyonların grafiği 18
Şekil 2. 4 Log-normal dağılıma ait fonksiyonların grafiği 19
Şekil 2. 5 Log-lojistik dağılıma ait fonksiyonların grafiği 21
Şekil 2. 6 Gompertz dağılıma ait fonksiyonların grafiği..... 22
Şekil 3. 1 Gamma dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu..... 38
Şekil 5. 1 Sürüdeki bir parçacığın pozisyonları 68
Şekil 6. 1 Benzetim çalışması-1 için sürüdeki bir parçacığın pozisyonları 73
Şekil 6. 2 Benzetim çalışması-2 için sürüdeki bir parçacığın pozisyonları 75
Şekil 6. 3 Benzetim çalışması-1 için log-olabilirlik fonksiyon değerlerinin değişimi ... 79
Şekil 6. 4 Benzetim çalışması-2 için log-olabilirlik fonksiyon değerlerinin değişimi ... 79
Şekil 7. 1 Böbrek verisi için üstel dağılım PP grafiği 81
Şekil 7. 2 Böbrek verisi için Weibull dağılım PP grafiği..... 81

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 ε_i'nin dağılımına göre sağkalım süresi T'nin dağılımı 30
Çizelge 2.2 Parametrik dağılımlar ve modeller 32
Çizelge 6.1 Benzetim çalışması-1 için elde edilen sonuçlar 77
Çizelge 6.2 Benzetim çalışması-2 için elde edilen sonuçlar 78
Çizelge 7.1 Kolmogorov-Smirnov test sonuçları 81
Çizelge 7.2 Uygulama sonuçları 82

ÖZET

SAĞKALIM ANALİZİNDE KIRILGANLIK MODELLERİNİN TAHMİNİ İÇİN PARÇACIK SÜRÜ OPTİMİZASYONUNA DAYALI ALTERNATİF BİR YAKLAŞIM

Öyküm Esra AŞKIN

İstatistik Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Hakan BÜYÜKLÜ

Eş Danışman: Doç. Dr. Deniz İNAN

Sağkalım analizinde, birimlere ait sağkalım sürelerini etkileyen faktörlerin modellenmesinde farklı teknikler kullanılmaktadır. Oransal hazard modelleri en sık tercih edilen ve geniş uygulama alanına sahip olan modellerdir. Ancak oransal hazard modellerinin en temel varsayımlarından biri popülasyonun homojenliğidir ve gerçek yaşam problemlerinde genetik yapı veya çevresel faktörler gibi gözlenemeyen değişkenlerin varlığında bu varsayım sağlanamamaktadır. Kırılganlık modelleri, gözlenemeyen risk faktörlerinden kaynaklı heterojenliği modellemede kullanılan ve başarılı tahminler üreten tekniklerdendir.

Hazard fonksiyonunun dağılım yapısına ait bilgiye göre kırılganlık modelleri için farklı tahmin yöntemleri kullanılmaktadır. Sağkalım sürelerinin dağılım yapısı biliniyorsa, model parametreleri en çok olabilirlik yöntemiyle tahmin edilmekte ve bu tahmin yönteminde türeve dayalı teknikler kullanılmaktadır. Bu tip optimizasyon tekniklerinin sahip olduğu avantajlarına rağmen bazı kısıtlamaları vardır. Örneğin çözüm uzayında birden fazla lokal optimum mevcutsa başlangıç değerlerinin globale yakın verilmesi gerekmektedir. Pratikte gerçek çözüm bilinmediği için uygun başlangıç noktasının seçilmesi zordur. Özellikle tahmin edilecek parametre sayısı fazla ise bu seçim daha da zorlaşmaktadır. Ayrıca veri setinin az sayıda olması veya veride ağır sansürlü gözlem bulunması sebebiyle yanlı tahminler elde edilmektedir.

Sezgisel yöntemler ailesinin bir üyesi olan parçacık sürü optimizasyonu (PSO) türeve dayalı algoritmaların getirdiği bazı kısıtlamaların üstesinden gelebilmektedir. Popülasyon tabanlı bir yöntem olan PSO, karmaşık ve çok boyutlu lineer veya lineer olmayan fonksiyonlar için dayanıklı tahminler üretmektedir. Bu çalışmada, paylaşılmış gamma kırılganlık modellerine ait parametrelerin en çok olabilirlik tahminlerini elde etmede parçacık sürü optimizasyonuna dayalı alternatif bir tahmin yöntemi önerilmiştir. Önerilen yöntemin tahmin performansı, türeve dayalı yöntemlerin tahmin performansları ile karşılaştırılmıştır. Bu amaç için iki farklı benzetim çalışması yürütülmüş ve önerilen yöntem gerçek veri setine uygulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kırılganlık modelleri, gözlenemeyen heterojenlik, parçacık sürü optimizasyonu, en çok olabilirlik tahmini, paylaşılmış gamma kırılganlık

ABSTRACT

AN ALTERNATIVE APPROACH TO ESTIMATION OF FRAILTY MODELS IN SURVIVAL ANALYSIS BASED ON PARTICLE SWARM OPTIMIZATION

Öyküm Esra AŞKIN

Department of Statistics

PhD. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Ali Hakan BÜYÜKLÜ

Co-Adviser: Assoc. Prof. Deniz İNAN

In survival analysis, different techniques have been used in order to modelling factors that effect the units' survival times. Proportional hazards models are the most common and have been used for many areas. However, the main assumption of proportional hazard models is the population homogeneity and in real life-problems, this assumption is not satisfied by unobserved covariates such as genetic structure or environmental factors. Frailty models provide a useful way in order to account for heterogeneity caused by unobservable risk factors and produce good estimates.

According to information of the distributional form of the baseline hazard function, different estimation methods have been used for frailty models. If the distribution of survival times is known, model parameters can be estimated via maximum likelihood using derivative-based techniques. In spite of having useful properties, these techniques have some limitations. The main limitation is when more than one local optimum exists in the solution space, starting point should be chosen with a value close to a global. In practice, because the real value of parameter is unknown, choosing the suitable starting point is very hard. Particularly, when the number of model parameters being estimated is too large, choosing the suitable initials gets

harder. Also, biased estimates can be obtained due to the heavy censoring or small sample size.

Particle swarm optimization (PSO) which is a member of evolutionary algorithms can overcome some limitations of derivative-based methods. It is a population based method and gives robust estimates for complex and high-dimension linear or non linear functions. In this study, an alternative estimation method is proposed based on PSO in obtaining maximum likelihood estimates of parameters for gamma shared frailty models. The estimation performance of proposed method is compared with the estimation performance of derivative-based methods. For this purpose, two simulation studies are conducted and the proposed method is applied to a real data set.

Keywords: Frailty models, unobserved heterogeneity, particle swarm optimization, maximum likelihood estimation, gamma shared frailty

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Sansürlü gözlem varlığında birçok disiplin dalları tarafından yaygın olarak kullanılan sağkalım analizi, temel olarak sağkalım sürelerinin modellenmesinde kullanılan yöntemler topluluğu olarak tanımlanabilir. Araştırmacının elindeki bilgilerin niteliğine göre birimlere veya bireylere ait sağkalım sürelerini modellemede farklı yöntemler kullanılmaktadır. Veri setinde sadece sağkalım sürelerine ait bilgiler mevcutsa yaşam tablosu ve Kaplan-Meier tahminleri gibi parametrik olmayan yöntemler veya sağkalım sürelerinin dağılım yapısına göre üstel regresyon, Weibull regresyon ve benzeri parametrik yöntemler kullanılmaktadır. Ancak sağkalım sürelerine etki ettiği düşünülen açıklayıcı değişkenlerin bilgisi mevcutsa oransal hazard (OH), hızlandırılmış başarısızlık zamanı ve oransal odds gibi yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar arasından en sık kullanılan yaklaşım Cox tarafından [1] literatüre kazandırılan OH modelleridir.

Çalışma grubunun, diğer bir değişle popülasyonun homojenliği, OH yaklaşımında kullanılan temel bir varsayımdır. Çalışmaya katılan birimlerin ilgilenilen olayı yaşama riskinin aynı olduğu ve sağkalım sürelerinin özdeş dağılımlı bağımsız rasgele değişkenler olduğu kabul edilmektedir. Ancak gerçek yaşam problemlerinde homojenlik varsayımı genetik yapı, çevresel etki gibi birçok gözlenemeyen açıklayıcı değişkeninin varlığı sebebiyle sağlanamamaktadır. Gözlenemeyen değişkenlerden kaynaklı gözlenemeyen heterojenlik için rasgele etki modelleri ilk olarak Beard [2], Vaupel vd. [3] ve Lancaster [4] tarafından önerilmiştir. Tek değişkenli (univariate) sağkalım süreleri için "kırılganlık" terimi ise ilk olarak Vaupel vd. [3] tarafından kullanılmış ve bu modeller kırılganlık

modelleri (frailty models) olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Kırılganlık modellerinin çok değişkenli genelleştirilmesi ise ilk olarak Clayton [5] tarafından yapılmıştır.

Çok değişkenli sağkalım sürelerini modellemede en sık kullanılan paylaşılmış kırınganlık modeli, aynı kırılganlığa sahip birimlerin sağkalım süreleri arasındaki bağımlılığı ölçmede kullanılır. Bu tip modeller kırılganlık değişkenlerinin dağılım yapısına göre farklılık göstermektedir. Kırılganlık modellerinde en sık kullanılan sürekli dağılımlar ters Gauss ([6], [7], [8], [9], [10]), pozitif durağan ([11], [12], [13], [14]), log-normal ([8], [15], [16]) ve gamma ([3], [5], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22]) dağılımlarıdır. Bahsedilen dağılımlar arasından gamma, koşulsuz hazard ve sağkalım fonksiyonlarının kapalı formda ifade edilebilmesi açısından araştırmacılar tarafından sıkça tercih edilmektedir.

Kırılganlık modellerine ait parametrelerin tahmininde kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Bu yöntemler temel hazardın parametrik olarak ifade edilip edilememesine göre farklılaşmaktadır. Sağkalım sürelerine ait dağılım bilgisinin bulunmadığı durumlarda temel hazard fonksiyonunun şekli bilinmemekte dolayısıyla yarı parametrik yöntemler kullanılmaktadır. Literatürde bu tip yöntemlerle ilgili olarak Clayton ve Cuzick [23], iki değişkenli Gamma kırılganlık modeli için genelleştirilmiş rank istatistiğine dayalı EM (expectation and maximization) tipi bir algoritma önermiştir. Nielsen vd. [24], ilk olarak Gill tarafından [25] önerilen ve kısmi olabilirliğe dayalı EM algoritmasını kırılganlık varyansı, regresyon parametreleri ve temel hazardı tahmin edebilmek için kullanmışlardır. Klein çalışmasında [26] EM algoritmasını kullanarak çok değişkenli paylaşılmış gamma kırılganlık model parametrelerini tahmin etmiştir. McGilchrist ve Aisbett [8] ve McGilchrist [27] çalışmalarında cezalandırılmış kısmi olabilirlik (penalized partial likelihood) yaklaşımını kullanarak log-normal kırılganlıkların etkisini incelemişlerdir. Önerdikleri yöntemde Cox'un kısmi olabilirlik fonksiyonunu kullanmıştır. Bu yaklaşım daha sonra Therneau vd. [28] ve Rondeau vd. [29] tarafından gamma kırılganlık modelleri için çalışılmıştır.

Parametrik yöntemlerde ise sağkalım sürelerine ait dağılım bilinmekte ve model parametrelerinin tahmininde en çok olabilirlik (EÇO) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemin uygulanmasında çoğunlukla Newton ve benzeri türeve dayalı algoritmalar

kullanılmaktadır. Ancak bu tip optimizasyon algoritmalarının başlangıç değerlerine bağlı olarak kolayca lokal optimale takılmaları, az sayıda ve ağır sansürlü (heavy censored) veri setleri için yanlı tahminler vermeleri gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. Parçacık Sürü Optimizasyonu gibi sezgisel yaklaşımlar, karmaşık boyutlu doğrusal veya doğrusal olmayan fonksiyonlara kolayca entegre edilebilen, dayanıklı tahminler üreten ve globale yakın sonuçlar veren algoritmalardır ve türeve dayalı yöntemlerin getirdiği bazı kısıtları ortadan kaldırmaktadır.

1.2 Tezin Amacı

PSO algoritması sinir ağları, tedarik seçimi, sipariş miktarını belirleme, sıralama problemleri ve akış tipi çizelgeleme problemleri gibi birçok alanda uygulanmaktadır [30]. Sansürlü verilerde ise kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır ve bununla ilgili çalışma sayısı kısıtlı miktardadır. Örneğin Campos vd. [31] genelleştirilmiş gamma dağılımının EÇO tahminlerini elde etmede PSO'yu kullanmıştır. Benzer biçimde Wang ve Huang [32] çalışmalarında iki parametreli Weibull karması dağılımının parametrelerini PSO ile tahminlemiş ve sonrasında EM ve quasi-Newton yöntemleriyle bu tahminleri karşılaştırmıştır. Ancak kırılganlık modelleriyle ilgili parametre tahminleri elde etmede PSO ile yapılan bir çalışma mevcut değildir. Tezin amacı paylaşılmış gamma kırılganlık modellerine ait parametre tahmininde PSO'ya dayalı alternatif bir tahmin yöntemi önermek ve önerilen tahmin yöntemini türeve dayalı algoritmalarla kıyaslamaktadır. Önerilen yöntemde, model parametrelerine ait işaret kısıtlarının üstesinden gelebilmek için genetik algoritmada kullanılan mutasyon operatörüne benzer bir yaklaşım kullanılmıştır. Ayrıca yönteme ait algoritma için Gelman-Rubin yakınsama kriteri tanımlanmıştır.

1.3 Hipotez

Önerilen yöntemin performansı iki farklı benzetim çalışması ile araştırılmış ve türeve dayalı yöntemlerin (quasi-Newton, eşlenik gradyan) tahmin performansları ile kıyaslanmıştır. Benzetim çalışmasında önerilen yöntemin artan küme sayısına, kümelerdeki artan birim sayısına ve sağkalım sürelerinin artan sansür oranına bağlı

olarak tahmin performansının diğer iki yönteme göre daha etkin olduğu görülmüştür. Ayrıca yöntem gerçek veri setine uygulanmış ve sonuçları raporlanmıştır.

BÖLÜM 2

SAĞ KALIM ANALİZİNİN KAPSAMI VE TEMEL KAVRAMLARI

Sağkalım analizinin temel amacı, ilgilenilen olayın meydana gelene kadar geçen süreyi ve bu olayın meydana gelmesindeki etkenleri modellemektir. İlgilenilen olay, bir hastanın belirli bir hastalıktan ölmesi ya da bir makine parçasının bozulması olabilir. Ancak temel varsayım, ilgilenilen olayın açık ve net olarak tanımlanmasıdır.

Sağkalım analizi, farklı disiplin dallarında kullanılan istatistiksel yöntemler topluluğudur ve disiplin dallarına göre farklı adlandırmaları bulunmaktadır. Tıp biliminde "sağkalım analizi" (survival analysis), sosyolojide "olay tarihi analizi" (event history analysis), politik bilimler ve ekonometride "süreklilik çözümlemesi" (duration models) ve mühendislikte "başarısızlık zamanı modelleri" (failure time models) olarak adlandırılmaktadır.

Sağkalım analizini, sonuç değişkeni iki kategorili olan lojistik regresyon gibi diğer istatistiksel yöntemlerden ayıran temel fark, bazı birim ya da bireylerin sağkalım zamanının net olarak gözlenememesidir. Örneğin çiftlerin boşanma süreleri ile ilgili bir çalışma yapıldığı varsayılsın. Çalışma periyodu içinde çalışma grubuna dâhil olan kimi çiftler boşanırken, kimi çiftler için ise bu olay gerçekleşmemiş olabilir. Çalışma bittikten sonra boşanmayan çiftlerin boşanma kararı vermesi olasıdır ama veriyi analiz etmek isteyen araştırmacı için bu durum bilinmeyen bir kavramdır. Böylelikle araştırmacının elindeki veri seti, tamamlanmış ve tamamlanmamış gözlemlerin bir karmasıdır. Sağ kalım analizinde tamamlanmamış gözlemler sansürlü gözlem olarak adlandırılır ve analize dâhil edilirler [33].

2.1 Sağkalım Analizinin Temel Kavramları

2.1.1 Sağkalım Süresi

Bir birime ait olayın, belirli bir başlangıç zamanından ilgilenilen olayın gerçekleşmesine dek geçen süreye o birimin sağkalım süresi denilmektedir. Sağkalım süresi bazı kaynaklarda başarısızlık süresi veya bozulma zamanı olarak da adlandırılmaktadır. Sağkalım analizinde, gözlenen sağkalım süreleri için başlangıç ve olayın oluş zamanının kesin olarak tanımlanması gerekmektedir. Aksi takdirde gözlemler sansürlü gözlem kategorisine girmektedir. Çalışma, her bir gözlem için aynı anda başlayacağı gibi, gözlemlerin sağkalım süreleri farklı başlangıç noktalarında ölçülebilinir. Önemli olan sağkalım sürelerinin tanımlanan başlangıç zamanından itibaren ölçülmeye başlanmasıdır. Ayrıca sağkalım sürelerinin belirlenmesinde bir zaman ölçeği kullanılmalıdır. Zaman ölçeği bazı çalışmalarda gün, ay ve yıl gibi gerçek zaman olurken, bazı çalışmalarda örneğin taşıt ömrü için arabanın kilometre ile ölçülen yaşı kullanılmaktadır [34].

2.1.2 Sansür

Sağkalım analizinde kullanılan sansürlü gözlemler tamamlanmamış gözlemlerdir ve sağkalım süreleriyle ilgili tam olmasa da kısmi olarak bilgi vermektedirler. Bu gözlemler sağkalım sürelerinin hesaplanmasında atılacak ve hatalı gözlem olarak görülmez, aksine analize katkı sağlarlar.

Çalışmada, $i = 1, 2, ..., n$ sayıda birimin olduğunu varsayalım. Bu birimlerin, ilgilenilen olaya ait gerçek başarısızlık zamanları $t_1^*, t_2^*, ..., t_n^*$ olarak gösterilsin. Temel olarak 3 faklı sansür tipinden bahsedilebilir:

- Tip 1 Sansürleme
- Tip 2 Sansürleme
- Rasgele Sansürleme

2.1.2.1 Tip 1 Sansürleme

Bu tip sansürlemede çalışma periyodu araştırmacı tarafından önceden planlanan bir noktada sona erer. Araştırmacının sabit olarak kabul ettiği sansürleme zamanı t_c ve birimlerin gözlenen başarısızlık zamanı $t_1, t_2, ..., t_n$ ile gösterilirse,

$$t_i = \begin{cases} t_i^*, & \text{eğer } t_i^* \le t_c \\ t_c, & \text{eğer } t_i^* > t_c \end{cases} \tag{2.1}$$

Sansür değişkeni δ_i aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{eğer } t_i^* \le t_c \\ 0, & \text{eğer } t_i^* > t_c \end{cases} \tag{2.2}$$

2.1.2.2 Tip 2 Sansürleme

Bu tip sansürlemede çalışma periyodu araştırmacı tarafından önceden planlanan olay meydana gelene kadar devam eder. Araştırmacının sabit olarak kabul ettiği olay sayısı n_r $(n_r \le n)$ ve birimlerin sıralanmış gerçek başarısızlık zamanı $t_{(1)}^*, t_{(2)}^*, ..., t_{(n)}^*$ ile gösterilsin. Çalışma, n_r başarısızlık gözlenene kadar devam eder ve n_r-inci başarısızlıkta sona erer.

2.1.2.3 Rasgele Sansürleme

Rasgele sansürleme kendi içinde sağdan sansürleme, soldan sansürleme, çifte sansürleme ve aralıklı sansürleme olarak 4'e ayrılır.

Sağdan Sansürleme

Sağkalım analizinde en sık gözlenen ve kullanılan sansür tipidir. Eğer bir birime ait ilgilenilen olay çalışma periyodu boyunca gerçekleşmemişse ilgili sağkalım süresi sağdan sansürlüdür. Sağdan sansürleme genellikle aşağıdaki durumlar nedeniyle gerçekleşir [35]:

- Çalışma periyodu sonlandığı halde çalışmaya katılan birime ait ilgilenilen olay gerçekleşmemiştir.

- Çalışmaya katılan bir birim, çalışma periyodu sırasında gözlem dışı kalmıştır. Örneğin karaciğer nakli olan bir hasta, bilinen ya da bilinmeyen sebeplerden ötürü (örneğin; taşınma) çalışmadan ayrılmıştır.
- Çalışmaya katılan bir birim, çalışmadan başka sebeplerden ötürü çıkarılmıştır. Örneğin çalışma grubunun ilgilendiği olay, karaciğer nakli olan hastanın organ uyuşmazlığından ötürü ölmesi olsun. Ancak bu hastanın ölümü kalp krizi, trafik kazası gibi ilgilenilmeyen başka bir olaydan ötürü gerçekleşmişse, hastanın sağkalım süresi sansürlüdür.

Birimlerin gözlenen başarısızlık zamanı t_i ile gösterilsin. Sağdan sansürlenen birimde $t_i = \min(c_i, t_i^*)$ olarak tanımlanır. Burada c_i birimin sansürlenme zamanı, t_i^* ise gerçek başarısızlık zamanıdır. (c_i, t_i^*) ikilisini bağımsız rasgele değişkenler olarak varsayarsak sansür değişkeni δ_i aşağıdaki gibi tanımlanır,

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{eğer } t_i^* \le c_i \\ 0, & \text{eğer } t_i^* > c_i \end{cases} \qquad (2.3)$$

Soldan Sansürleme

Eğer bir birime ait ilgilenilen olay çalışma periyodu içinde yaşanmış ancak olayın başlangıç zamanı kesin olarak bilinmiyorsa ilgili sağkalım süresi soldan sansürlüdür. Örneğin belirli bir kanser türünün incelendiği araştırmada ilgilenilen olay ilk tümürün alınmasından sonra ikinci tümörün oluşması olsun. Hastaların üç ayda bir kontrol edildiği varsayılsın. İlk tümör alındıktan üç ay sonra kontrole gelen hastada ikinci tümör tespit edilmiş olsun. Burada hastanın sağkalım süresinin üç aydan daha kısa olduğu bilinmekte fakat ikinci tümörün oluştuğu süre kesin olarak bilinmemektedir [34]. Böylece, soldan sansürlü birimlere ait gerçek sağkalım süresinin gözlenen sağkalım süresinden küçük olduğu söylenebilir.

Çifte Sansürleme

Eğer çalışma grubunu oluşturan birimlerin ilgili sağkalım süreleri hem sağdan hem de soldan sansürlenmişse, bu gruba ait birimlerin sağkalım süreleri çifte sansürlüdür denir.

Aralıklı Sansürleme

Eğer bir birime ait ilgilenilen olay belirli bir zaman noktası arasında yaşanmışsa ilgili sağkalım süresi aralık sansürlüdür. Örneğin kanser araştırmasında üç ayda bir kontrol edilen hasta ele alınsın. İlk kontrolde tümör tespit edilmemiş, ancak ikinci kontrolde tespit edilmiş olsun. Bu durumda hastanın ilgili sağkalım süresinin üçüncü ve altıncı aylar arasında olduğu bilinse de, tümörün ne zaman çıktığı hakkında kesin bir yargıya varılamamaktadır. Dolayısıyla, gözlenen sağkalım süresinin aralıklı sansürleme olduğu söylenebilinir.

2.1.3 Terminoloji

Gözlenen sağkalım süresi için temel olarak 3 fonksiyon tanımlanır ve bu fonksiyonlar birbirleriyle matematiksel olarak ilişkilidir.

2.1.3.1 Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

Bir birimin, başlangıç zamanı kesin olarak bilinen bir çalışma periyodunda, negatif olmayan ve sürekli bir olasılık yoğunluk fonksiyonuna sahip olduğu varsayılan sağkalım süresi T ile gösterilsin. Rasgele değişken T, mutlak süreklilik özelliğini sağlıyorsa olasılık yoğunluk fonksiyonu $T > 0$ olmak üzere

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P\left(T \in [t, t+\Delta t)\right)}{\Delta t} \tag{2.4}$$

şeklinde gösterilir.

2.1.3.2 Sağkalım Fonksiyonu

Sağkalım fonksiyonu, bir birimin belirli bir t anından daha fazla yaşama olasılığını vermektedir. Sürekli rasgele değişken T için $0 < t < \infty$ aralığında tanımlanan sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(s)ds \tag{2.5}$$

Eğer T rasgele değişkeni olasılık kütle fonksiyonu $f_j = P(T = t_j)$ olarak tanımlanan kesikli bir değişkense, $t_j \le t < t_{j+1}$ aralığında tanımlanan sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibidir [36]:

$$S(t) = P(T \ge t) = \sum_{i \ge j} f(t_i) \tag{2.6}$$

Sağkalım fonksiyonu $S(t)$, sağkalım analizi için temel bir kavram olma niteliği taşımaktadır. Tezin ilerleyen kısımlarında T değişkeni, sürekli bağımsız ve aynı $f(t)$ olasılık yoğunluk fonksiyonuna sahip sürekli rasgele değişkenler olarak alınacaktır. T rasgele değişkeninin birikimli dağılım fonksiyonunu aşağıdaki gibi tanımlayacak olursak,

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(s)ds \tag{2.7}$$

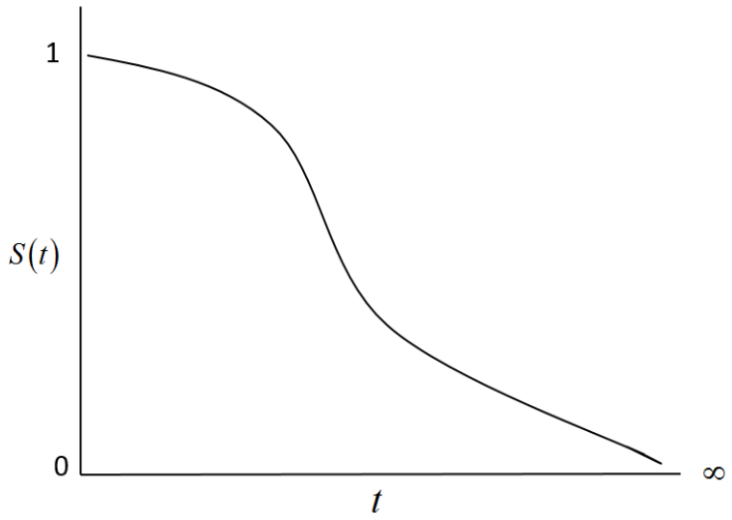
$F(t)$'nin, $S(t)$'nin aksine, t anındaki başarısızlık olasılığını verdiği görülmektedir. Öyle ki, sağkalım analiziyle ilgili çoğu kaynakta $F(t)$ başarısızlık fonksiyonu (failure function) olarak da adlandırılmaktadır. $S(t)$ ve $F(t)$ arasındaki matematiksel ilişki aşağıdaki gibidir:

$$S(t) = P(T \ge t) = \int_t^\infty f(s)ds = 1 - \int_0^t f(s)ds = 1 - F(t) \tag{2.8}$$

Kuramsal olarak t zamanına ait sağkalım fonksiyonu, $[0,1]$ arasında artmayan (non-increasing) düzgün bir eğridir. Ayrıca $t = 0$ anında $S(t) = 1$ dir. Bunun anlamı, çalışma periyodunun başında henüz hiçbir birim ilgilenilen olayı yaşamamıştır ve tüm birimlerin $t = 0$ anından daha uzun süre sağ kalma olasılığı $S(t) = P(T > 0) = 1$'dir. Çalışma periyodu sonsuza giderken, diğer bir ifade ile $t = \infty$ iken $S(t) = 0$'dır. Çalışma periyodu sonsuza giderken tüm birimler ilgilenilen olayı yaşamış olacak ve $t = \infty$ anından daha uzun süre sağkalma olasılığı $S(t) = P(T > \infty) = 0$ olacaktır. Şekil 2,1'de sağkalım fonksiyonunun grafiği verilmiştir.

Her ne kadar t zamanına ait sağkalım fonksiyonu kuramsal açıdan düzgün bir eğri olarak tanımlansa da, pratikte düzgün eğriler yerine basamak fonksiyonu grafikleri kullanılır. Ayrıca gerçek hayatta çalışma periyodu hiçbir zaman sonsuz

olamayacağından, çalışma sonunda sağkalım fonksiyonu y-eksenini sıfırda kesmek zorunda değildir [35].



Şekil 2. 1 Sağkalım fonksiyonu

2.1.3.3 Hazard Fonksiyonu

Sağkalım analizinde kullanılan diğer bir temel fonksiyon hazard fonksiyonudur. Hazard fonksiyonu bir olasılığı değil, hızı temsil eder. İlgilenilen olayın t anında henüz olmadığı (bozulmadığı) koşulu altında, olayın t ile $t+\Delta t$ gibi küçük bir zaman aralığında olmanın riskini vermektedir ve aşağıdaki gibi ifade edilir [20]:

$$h(t)=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{P\left(t\le T\le t+\Delta t\,|\,T\ge t\right)}{\Delta t} \tag{2.9}$$

Hazard fonksiyonu, sağkalım fonksiyonunun tersi gibi düşünülebilir, çünkü biri bozulma ile ilgili bilgi verirken diğeri bozulmama ile ilgili bilgi vermektedir. Hazard fonksiyonu bir olasılık ifadesi olmadığından sağkalım fonksiyonu gibi $[0,1]$ arasında değerler almak zorunda değildir. Fonksiyon bir üst sınıra sahip değildir ve değerleri $[0,\infty]$ arasında değişmektedir. Sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu arasındaki matematiksel ilişki aşağıdaki gibidir:

$$
\begin{aligned}
h(t) &= \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P\left(t \le T \le t + \Delta t \,|\, T \ge t\right)}{\Delta t} \\
&= \lim_{\Delta t \to 0} \frac{1}{\Delta t} \frac{P(t \le T \le t) \cap P(T \ge t)}{P(T \ge t)} \\
&= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \le T \le t + \Delta t)}{\Delta t} \\
&= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \to 0} \frac{S(t) - S(t + \Delta t)}{\Delta t} \\
&= \frac{1 - S(t)}{S(t)}
\end{aligned}
\tag{2.10}
$$

Eşitlik (2.10)'u kullanarak aşağıdaki ilişki bulunmaktadır:

$$
h(t) = \frac{1 - S(t)}{S(t)} = \frac{1 - P(T \ge t)}{S(t)} = \frac{1 - (1 - P(T \le t))}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)} \tag{2.11}
$$

Eşitlik (2.11)'den anlaşılacağı üzere, sağkalım sürelerine ait uygun dağılımı parametrik olarak ifade edebiliyorsak $S(t)$ ve $h(t)$ fonksiyonlarını da parametrik olarak belirleyebiliriz. Ayrıca birikimli hazard fonksiyonunu $\Lambda(t) = \int_0^t h(s)ds$ olarak tanımlanırsa, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu arasındaki matematiksel ilişki Eşitlik (2.12) ve (2.13)'deki gibi de verilebilir:

$$
h(t) = -\frac{\partial}{\partial t} \log(S(t)) \tag{2.12}
$$

$$
S(t) = \exp\left[-\int_0^t h(s)ds \right] = \exp\left[-\Lambda(t) \right] \tag{2.13}
$$

Hazard fonksiyonunun şekli, sağkalım sürelerine ait dağılıma göre değişmektedir. Bu sebeple hazard fonksiyonunun tipinin belirlenmesi, sağkalım sürelerini modellemede hangi dağılımın kullanılması gerektiği konusunda oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır.

2.2 Sağkalım Analizinde Kullanılan Modeller

Bu bölümde, sağkalım sürelerini incelemede kurulan modeller için açıklayıcı değişken bilgisinin olduğu ve olmadığı yöntemler ayrı ayrı ele alınacaktır. Araştırmacının elinde, birimlere ait sadece T sağkalım süreleri olduğu ve bu bilgi dışında birimlere ait başka

herhangi bir açıklayıcı değişken bilgisinin olmadığı varsayılsın. Bu durumda sağkalım sürelerinin dağılım bilgisine göre 2 temel yöntem kullanılmaktadır. Parametrik ve parametrik olmayan yöntemler, sağkalım sürelerini etkileyen ekstra bir faktör olmadığı varsayılarak geliştirilmiştir. Yaş, cinsiyet ve tedavi şekli gibi bazı faktörlerin sağkalım ya da başarısızlık sürelerini etkilediği düşünülerek geliştirilen modeller ise "Orantılı Hazard Modelleri" ve "Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı Modelleri" olarak 2 ana başlık halinde incelenmiştir.

2.2.1 Açıklayıcı Değişken Yokluğunda Kurulan Modeller

2.2.1.1 Parametrik Olmayan Yöntemler

Sağkalım sürelerinin dağılımı hakkında herhangi bir bilgi yoksa parametrik olmayan yöntemlere başvurulmaktadır. Parametrik olmayan yöntemlerde sağkalım fonksiyonunun tahmini için deneysel (emprical) dağılım fonksiyonu kullanılır. Bu tip yöntemlerde çalışma grubuna dâhil olan tüm gözlemlerin ilgilenilen olayı yaşadığı varsayılır.

Yaşam Tablosu Tahmini

Sağkalım eğrilerinin tahmininde kullanılan en eski yöntemlerden birisidir. Bu yöntem ilk olarak 17. Yüzyılın başlarında Halley kuyruklu yıldızı'nı keşfeden astronom Edmund Halley tarafından geliştirilmiştir [37]. Bu yöntem çalışma grubunda bulunan birim sayısının oldukça yüksek olduğu durumlarda $(n \geq 100)$ kullanılır.

Sağkalım süreleri uygun aralıkla bölünür ve bu aralıklar genellikle eşit olarak seçilir. Her bir zaman aralığı $[t_j, t_{j+1})$ ile gösterilsin. $j = 1, \ldots, k$ için bu aralıklar sabit kabul edilir ve aralığın genişliği $w = t_{j+1} - t_j$ olarak hesaplanır. $[t_j, t_{j+1})$ zaman aralığında, sağkalım süreleri sansürlenmemiş birimlerin gözlenen toplam başarısızlık sayısı d_j ve sağkalım süreleri sansürlenmiş birimlerin sayısı c_j ile gösterilsin. N_j ise bu aralıkta henüz ilgilenilen olayı yaşamayan ve risk kümesinde bulunan birim sayısını göstersin. Sansür değişkeninin ilgili zaman aralığı boyunca tez düze (uniform) dağıldığı varsayımı altında risk kümesinde bulunan ortalama birim sayısı

$$N_j^{'} = \frac{N_j - c_j}{2} \tag{2.14}$$

olarak hesaplanır. Bu durumda risk kümesindeki bu birimlerin $[t_j, t_{j+1})$ zaman aralığında ilgilenilen olayı yaşaması olasılığı aşağıdaki gibi bulunur:

$$\hat{q}_j = \frac{d_j}{N_j^{'}} \tag{2.15}$$

İlgili zaman aralığı $t \in [t_j, t_{j+1})$ için, sağkalım fonksiyonuna ait yaşam tablosu tahmini Eşitlik (2.16)'da verilmiştir.

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^{k} \left(\frac{N_j^{'} - d_j}{N_j^{'}} \right) \tag{2.16}$$

Kaplan-Meier Tahmini

Kaplan-Meier tahmin edicisi [38], homojen birimlerden oluşan sağkalım verilerine ait sağkalım fonksiyonunu tahmin etmede en sık kullanılan yöntemler arasındadır. Ayrıca yaşam tablosu tahmininin aksine hesaplamalar veriler için tek tek yapılmakta ve az sayıda gözlem için kullanıldığında bile etkin sonuçlar vermektedir [34]. Bu tahmin edici, sansürlü ve sansürsüz tüm gözlemlerden gelen bilgileri kullanmaktadır [39].

Eğer çalışma grubunda sansürlü gözlem bulunmuyorsa, t anındaki deneysel sağkalım fonksiyonu bu anda yaşayan birimlerin sayısını gözlem sayısına oranlayarak bulunur. Basamak fonksiyonu, her bir gözlenen başarısızlıktan sonra $1/n$ kadar azalır (tekrarlı gözlem olmadığı varsayılırsa) [40].

Eğer çalışma grubunda sansürlü gözlem bulunuyorsa yaşam tablosu tahmininde olduğu gibi sağkalım süreleri uygun aralıkla bölünür. Ancak bu aralıklar yaşam tablosu tahminindeki gibi araştırmacının inisiyatifinde değildir. Çalışma grubunda n adet birim olduğu ve m adet birimin $(i = 1, 2, ..., m)$ ilgilenilen olayı yaşamış olduğu varsayılsın $(m \leq n)$. m adet birime ait küçükten büyüğe sıralanmış bozulma zamanları $t_{(1)}, t_{(2)}, ..., t_{(m)}$ olarak gösterilsin. $[t_{(i)}, t_{(i+1)})$ aralığında ilgilenilen olayı henüz yaşamamış (risk kümesinde bulunan) birimlerin sayısı n_i ve bu aralıktaki sansürlü birimlerin sayısı c_i olarak gösterilsin. d_i ise $t_{(i)}$ anında ilgilenilen olayı yaşamış birim sayısı olsun.

$n_i = n_{i-1} - (d_{i-1} + c_{i-1})$ olmak üzere, sağkalım fonksiyonunun t anındaki Kaplan-Meier tahmin edicisi Eşitlik (2.17) yardımıyla bulunur.

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(i)} \le t} \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right) \tag{2.17}$$

Sağkalım fonksiyonunun t anındaki Kaplan-Meier tahminine ait çizilen grafik azalan bir basamak fonksiyonudur. Bu fonksiyon, $t_{(i)}$ anından bir sonraki bozulmanın gözlendiği $t_{(i+1)}$ anına kadar sabittir. Tüm sağkalım fonksiyonları gibi $t < t_{(1)}$ için $\hat{S}(t) = 1$'dir. Ancak eğer en büyük gözlem sansürlü ise $\hat{S}(t)$ hiçbir zaman 0 noktasına ulaşamaz ve $t > t_{(r)}$ için soldan tanımsızdır [40].

2.2.1.2 Parametrik Yöntemler

Parametrik olmayan yöntemler, sağkalım sürelerinin dağılımı hakkında herhangi bir varsayım gerektirmeden sağkalım sürelerinin modellenmesinde oldukça başarılı tahminler vermektedirler. Ancak sağkalım sürelerinin dağılımı hakkında bir bilgi bulunuyorsa, parametrik yöntemler daha tutarlı sonuçlar vermekte, ileriye yönelik tahminlerin yapılabilmesi olanaklı hale gelmektedir.

Sağkalım sürelerine ait hazard fonksiyonunun doğru belirlenmesi, yansız parametre tahmini elde etmede oldukça önemlidir. Kullanılan dağılımın tipine göre hazard fonksiyonlarının şekli değişmektedir. Üstel, Weibull, log-normal, log-lojistik, Gompertz ve genelleştirilmiş gamma dağılımları sağkalım süreleri için kullanılan dağılımlardan birkaçıdır.

Üstel Dağılım

Sağkalım analizinde kullanılan en temel ve en önemli dağılımlardan birisidir. Bu dağılım ilk olarak 1940'lı yıllarda elektronik sistemlerin sağkalım sürelerini modellemede kullanılmaya başlanmıştır [41]. Bu dağılımın hazard fonksiyonu sabittir, yani zamandan bağımsızdır. Dağılımın hafızasızlık özelliği gerçek hayat verilerine uygulanmasında, özellikle öğrenen sistemlerde, bazı kısıtlamalar getirmektedir. Dağılımın tek parametresi olan λ (>0) ne kadar büyükse, bozulma riskinin o kadar yüksek olduğu

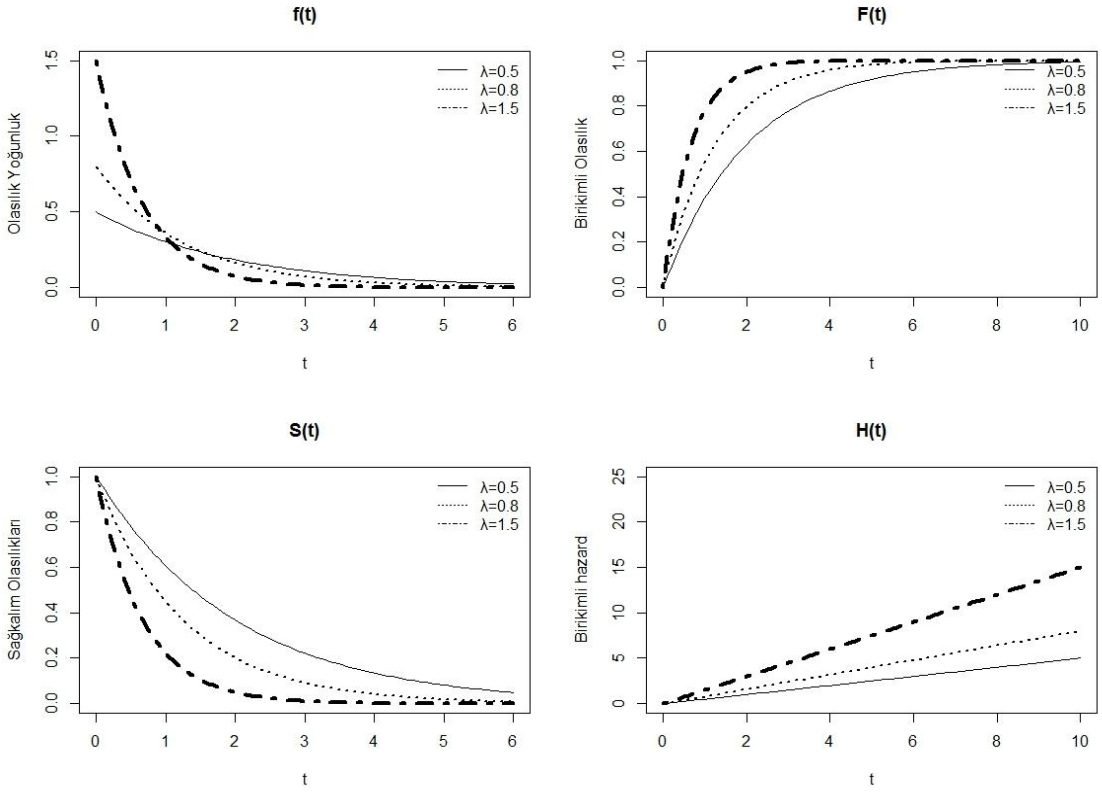
söylenir. Dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu sırasıyla Eşitlik (2.18), (2.19) ve (2.20)'de verilmiştir.

$$f(t) = \lambda \exp(-\lambda t) \qquad (0 \le t < \infty) \tag{2.18}$$

$$S(t) = \exp(-\lambda t) \qquad (0 \le t < \infty) \tag{2.19}$$

$$h(t) = \lambda \qquad (0 \le t < \infty) \tag{2.20}$$

Şekil 2,2'de farklı λ parametrelerine göre ($\lambda = 0.5; 0.8; 1.5$) olasılık yoğunluk, birikimli dağılım, sağkalım ve birikimli hazard fonksiyonlarının grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. 2 Üstel dağılıma ait fonksiyonların grafiği

Weibull Dağılım

Weibull dağılımı üstel dağılımın genelleştirilmiş bir halidir ve sağkalım analizinde en sık kullanılan dağılımdır. 1939 yılında İsveçli bilim adamı W. Weibull tarafından literatüre kazandırılan bu dağılım, üstel dağılımın sabit hazard varsayımının getirdiği kısıtlamaları ortadan kaldırmıştır. Dağılımın hazard fonksiyonu üstel dağılımın aksine esnek bir

yapıdadır ve şekil parametresinin işaretine göre sabit, monoton artan veya monoton azalan olarak değişmektedir.

Dağılım, ölçek λ (>0) ve şekil p (>0) parametresi ile karakterize edilir. $p=1$ olduğunda, Weibull dağılımı üstel dağılıma indirgenir. Bu durumda hazard fonksiyonu zaman boyunca sabittir. $p>1$ durumunda hazard fonksiyonu monoton artan yapıdadır. Bunun anlamı t arttıkça, birimlerin bozulma riski artmaktadır. Tersi durumda ise ($p<1$) hazard fonksiyonu monoton azalandır ve t arttıkça, birimlerin bozulma riski azalmaktadır. Dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu sırasıyla Eşitlik (2.21), (2.22) ve (2.23)'de verilmiştir.

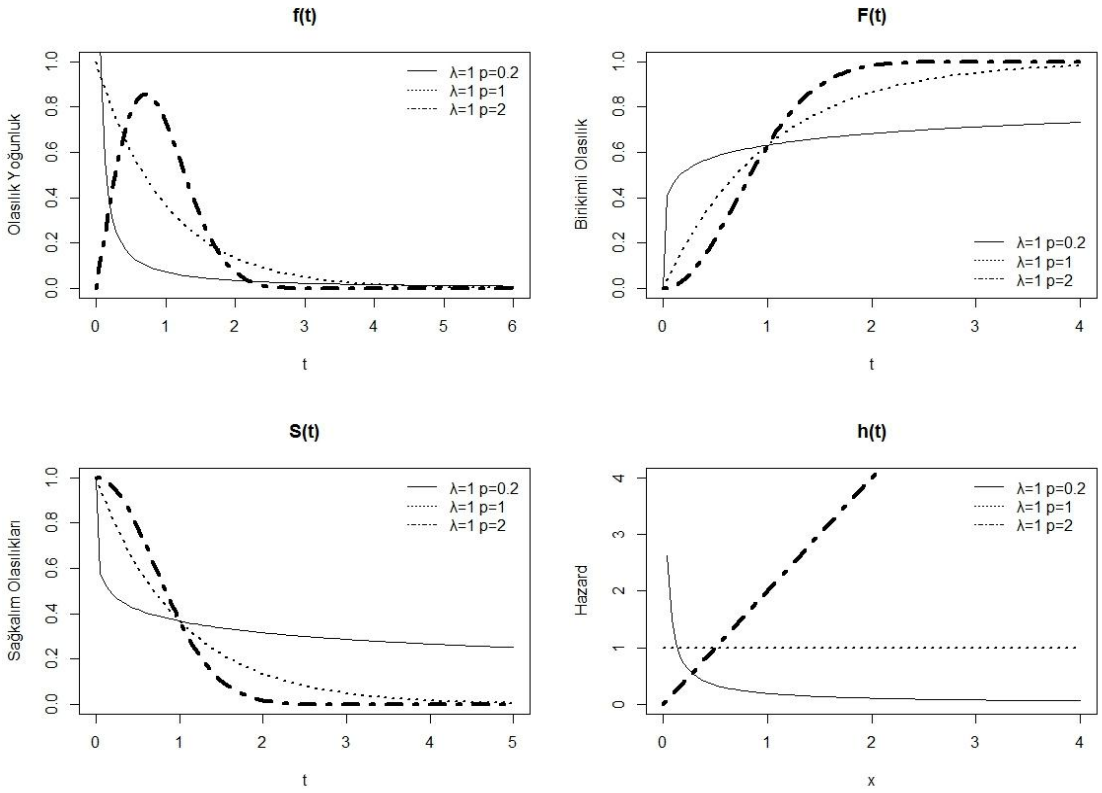
$$f(t)=\frac{1}{\lambda^{p}}\,pt^{p-1}\,\exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^{p}\right] \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.21)$$

$$S(t)=\exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^{p}\right] \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.22)$$

$$h(t)=\frac{1}{\lambda^{p}}\,pt^{p-1} \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.23)$$

İki parametreli Weibull dağılımının en önemli özelliği, $\hat{S}(t)$ sağkalım fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini olmak üzere $\log(-\log(\hat{S}(t)))$ ile $\log(t)$ fonksiyonları arasında lineer bir ilişki bulunmasıdır. İki fonksiyonun değerlerine ait çizilen grafik, sağkalım sürelerinin Weibull dağılıma uygunluğu konusunda önemli ipuçları vermektedir.

Şekil 2,3'de ölçek parametresi $\lambda=1$ için farklı şekil parametrelerine göre ($p=0.2;1;2$) olasılık yoğunluk, birikimli dağılım, sağkalım ve hazard fonksiyonlarının grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. 3 Weibull dağılıma ait fonksiyonların grafiği

Log-normal Dağılım

Sağkalım sürelerinin çarpık dağıldığı durumlarda yaygın olarak kullanılan dağılım tiplerinden biridir. Eğer bir rasgele değişkenin logaritması normal dağılıma uyuyorsa, bu rasgele değişken log-normal dağılımlıdır denir. Bu dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu tek tepelidir (unimodal) ve her zaman log-konkavdır [42]. Hazard fonksiyonu $t = 0$ anından belirli bir t anına kadar artan ve maksimuma ulaştıktan sonra azalan bir yapı gösterir. $t = \infty$ iken dağılımın hazard fonksiyonu 0 değerini almaktadır.

Log-normal dağılımın μ (> 0) ve σ (> 0) olmak üzere iki parametresi bulunmaktadır. Dağılım sağa çarpık bir yapı göstermekte ve σ^2 büyüdükçe çarpıklığı artmaktadır [41]. Teorik olarak T rasgele değişkenin değeri 0'dan büyük alınır çünkü $\log(T = 0)$ tanımsızdır. Normal dağılım ile olan ilişkisinden ötürü log-normal dağılıma uyan bir rasgele değişkenin olasılık değerleri standart normal dağılım tablosu yardımı ile bulunabilmektedir. ϕ_{normal}, standart normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonunu

göstersin. Log-normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu sırasıyla Eşitlik (2.24), (2.25) ve (2.26)'da verilmiştir.

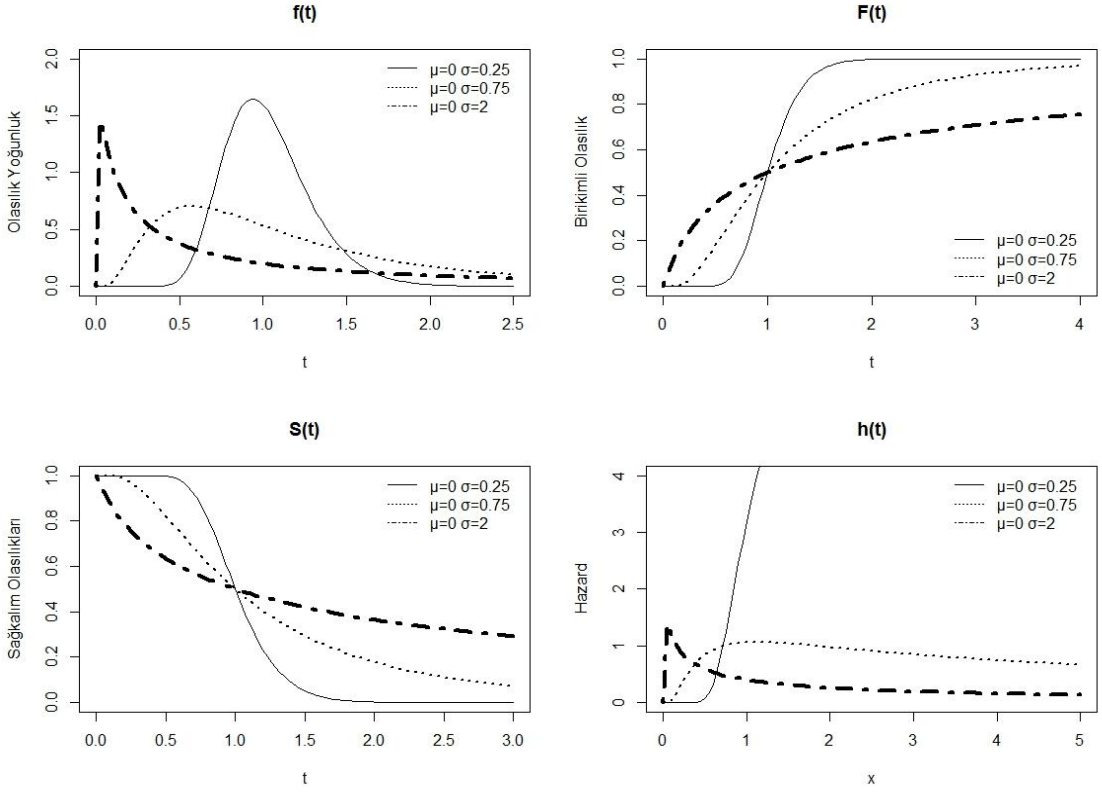
$\phi_{\text{normal}} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-t^2}{2}\right)$ ve $a = \exp(-\mu)$ olmak üzere;

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} t\sigma} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}\left(\log(at)\right)^2\right] \qquad (0 < t < \infty) \qquad (2.24)$$

$$S(t) = 1 - \phi_{\text{normal}}\left(\log\frac{at}{\sigma}\right) \qquad (0 < t < \infty) \qquad (2.25)$$

$$h(t) = \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi} t\sigma} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}\left(\log(at)\right)^2\right]}{1 - \phi_{\text{normal}}\left(\log\frac{at}{\sigma}\right)} \qquad (0 < t < \infty) \qquad (2.26)$$

Şekil 2,4'de sabit $\mu = 0$ için farklı σ parametrelerine göre ($\sigma = 0.25; 0.75; 2$) olasılık yoğunluk, birikimli dağılım, sağkalım ve hazard fonksiyonlarının grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. 4 Log-normal dağılıma ait fonksiyonların grafiği

Log-lojistik Dağılım

Sağkalım sürelerinin çarpık dağıldığı durumlarda kullanılan bir diğer dağılım tipi log-lojistik dağılımıdır. Bu dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu hem tek tepeli hem de ters J şeklinde olabilmektedir. Hazard fonksiyonunun, log-normal dağılımının hazardı gibi, ters küvet (inverse bath-tube) şeklini alabilmesinin yanısıra aynı zamanda azalan bir yapı gösterebilmesi en belirgin özelliğidir [42].

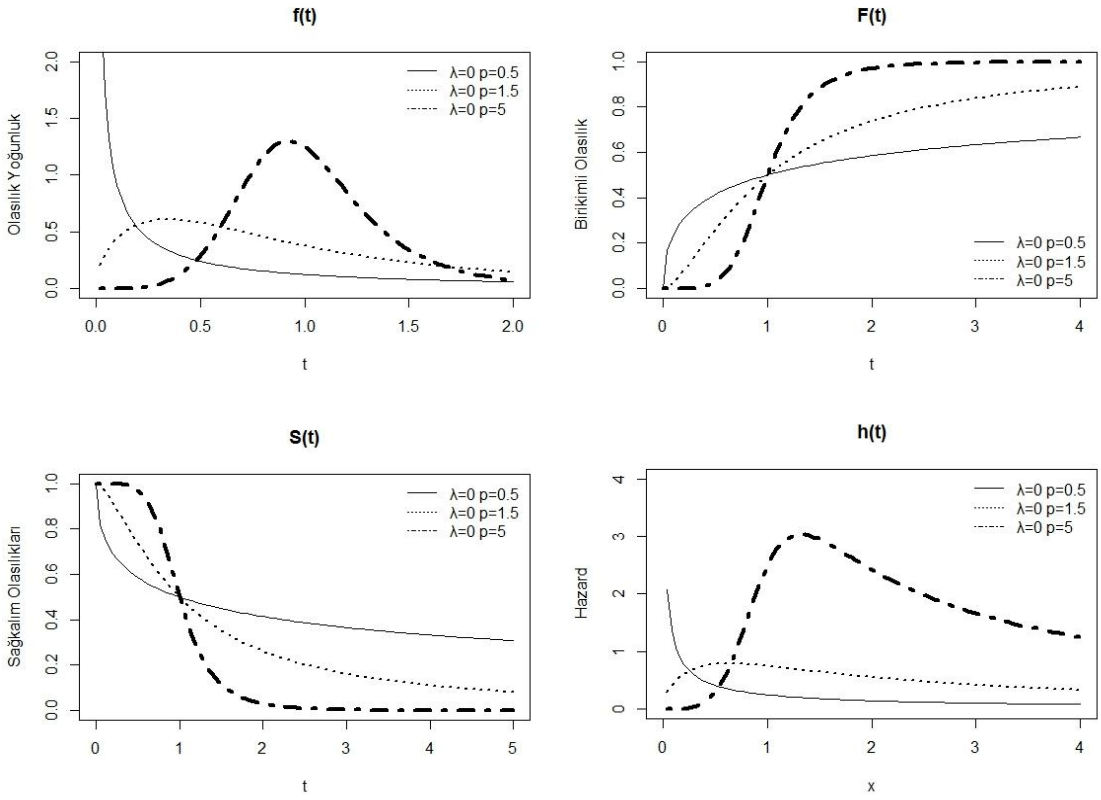
Dağılım, ölçek λ (>0) ve şekil p (>0) parametresi ile karakterize edilir. Dağılımın hazard fonksiyonu, $p>1$ koşulunda, $t=0$ anından belirli bir t anına kadar artan ve maksimuma ulaştıktan sonra azalan bir yapı gösterir. $p=1$ için hazard fonksiyonu $\lambda^{1/p}$ noktasından başlayarak monoton olarak azalır. $p<1$ için ise dağılımın hazard fonksiyonu Weibull'un hazardına benzer ve azalan bir yapı gösterir. Diğer bir ifadeyle t arttıkça, birimlerin bozulma riski azalır [41]. Dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu sırasıyla Eşitlik (2.27), (2.28) ve (2.29)'da verilmiştir.

$$f(t)=\frac{\lambda p t^{p-1}}{(1+\lambda t^{p})^{2}} \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.27)$$

$$S(t)=\frac{1}{1+\lambda t^{p}} \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.28)$$

$$h(t)=\frac{\lambda p t^{p-1}}{(1+\lambda t^{p})} \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.29)$$

Şekil 2,5'de ölçek parametresi $\lambda=0$ için farklı şekil parametrelerine göre ($p=0.5;1.5;5$) olasılık yoğunluk, birikimli dağılım, sağkalım ve hazard fonksiyonlarının grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. 5 Log-lojistik dağılıma ait fonksiyonların grafiği

Gompertz Dağılım

Gompertz dağılımı, Weibull dağılım gibi üstel dağılımın genelleştirilmiş bir diğer halidir. Özellikle aktüerya, biyoloji ve demografide sağkalım sürelerini modellemede sıkça kullanılan bir dağılımdır. Hazard fonksiyonu, Weibull dağılımında olduğu gibi p şekil parametresine bağlıdır. $p>0$ durumunda hazard fonksiyonu, $\exp(\lambda)$ noktasından başlar ve t arttıkça üstel olarak monoton artar ($\exp(\lambda)$ aynı zamanda hız parametresidir). Tersi durumda ise hazard monoton azalandır ve birimlerin bozulma riski zamanla azalmaktadır. $p=0$ olduğunda üstel dağılıma indirgenir [41]. Dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu, sağkalım fonksiyonu ve hazard fonksiyonu sırasıyla Eşitlik (2.30), (2.31) ve (2.32)'de verilmiştir.

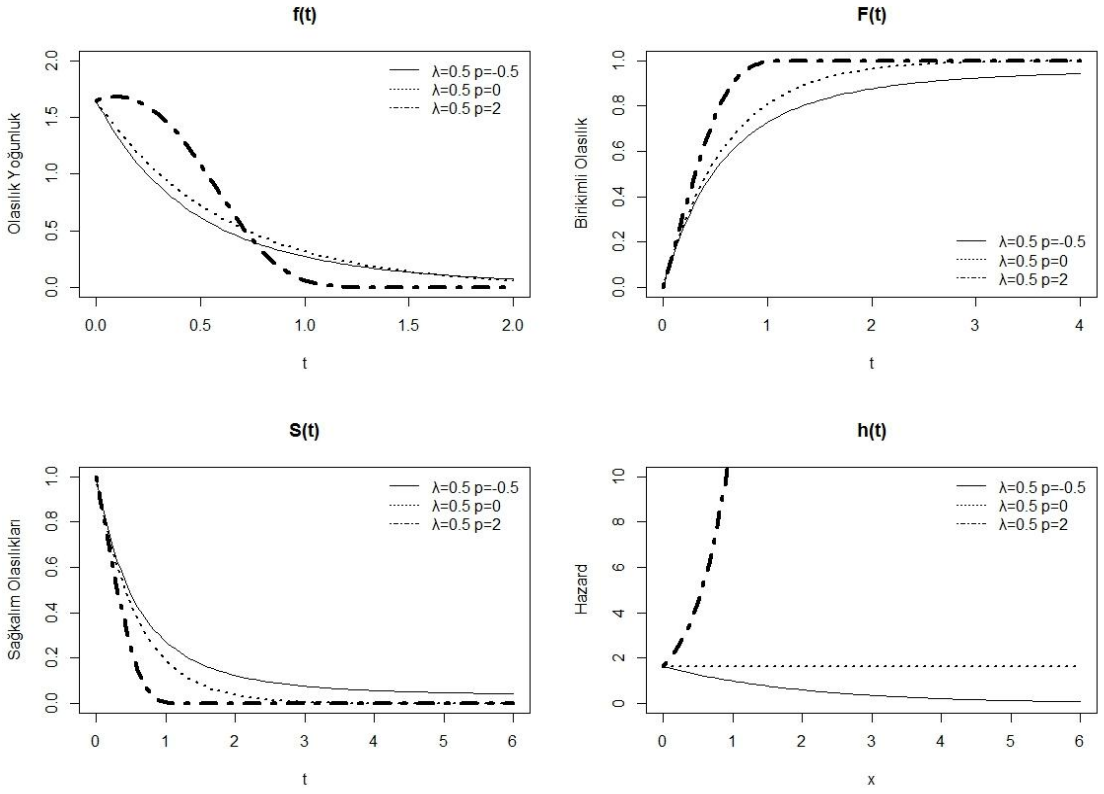
$$f(t)=\exp\Big((\lambda+pt)-p^{-1}\big(\exp(pt+\lambda)-\exp(\lambda)\big)\Big) \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.30)$$

$$S(t)=\exp\Big(-p^{-1}\big(\exp(pt+\lambda)-\exp(\lambda)\big)\Big) \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.31)$$

$$h(t)=\exp(\lambda+pt) \qquad (0\le t<\infty) \qquad (2.32)$$

İki parametreli Gompertz dağılımının en önemli özelliği $\log \hat{h}(t)$ ile t arasında lineer bir ilişki bulunmasıdır. $\log \hat{h}(t)$'nin zamana göre çizilen grafiği sağkalım sürelerinin Gompertz dağılıma uygunluğu konusunda önemli ipuçları vermektedir.

Şekil 2,6'da $\lambda = 0.5$ farklı şekil parametrelerine göre olasılık yoğunluk, birikimli dağılım, sağkalım ve hazard fonksiyonlarının grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. 6 Gompertz dağılıma ait fonksiyonların grafiği

Genelleştirilmiş Gamma Dağılım

İki şekil parametresi p , k (>0) ve bir ölçek parametresi λ (>0) ile karakterize edilen bu dağılım üstel, Weibull, log-normal ve standart gamma dağılımlarının genelleştirilmiş halidir. $\Gamma(k)$ gamma fonksiyonunu göstersin. Dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu Eşitlik (2.33)'de verilmiştir.

$$f(t) = \frac{\lambda p(\lambda t)^{pk-1} \exp\left(-(\lambda t)^{p}\right)}{\Gamma(k)} \qquad (0 < t < \infty) \qquad (2.33)$$

Genelleştirilmiş gamma dağılımlı bir T rasgele değişkeni için dağılımın parametrelerine bağlı olarak yazılan aşağıdaki önermeler geçerlidir:

- $k=1$ iken $T \sim \text{Weibull}(\lambda, p)$
- $k=p=1$ iken $T \sim \text{Üstel}(\lambda)$
- $k \to \infty$ iken $T \sim \text{Log-normal}(\lambda)$
- $p=1$ iken $T \sim \text{Gamma}(\lambda, k)$

Sağkalım analizi modellerinde, eğer sağkalım sürelerinin dağılımı biliniyor ve açıklayıcı değişkenlerin etkisi göz ardı ediliyorsa parametre tahmininde klasik olabilirlik fonksiyonu kullanılır. Çalışma grubundaki n adet birime ait gözlenen sağkalım süreleri $t_1, t_2, ..., t_n$ olarak gösterilsin $(i=1,2,...,n)$. Her bir birime ait sansür değişkeni ise $\delta = (\delta_1, \delta_2, ..., \delta_n)$ olarak gösterilsin. İlgilenilen olayı yaşamış birimlerin gerçek bozulma süresi kesin olarak bilinmektedir ve bu birimlerin olabilirlik fonksiyonuna olan katkısı olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(t) = P(T=t)$'dir. İlgilenilen olayı yaşamamış ve herhangi bir sebepten ötürü sağkalım süresi sağdan sansürlenmiş birimin ise gözlenen sağkalım zamanının gerçek sağkalım zamanından büyük olduğu aşikârdır. Bu sebeple ilgili birimlerin olabilirlik fonksiyonuna olan katkısı sağkalım fonksiyonu $S(t) = P(T>t)$'dir. Buna göre, i-nci birime ait olabilirlik fonksiyonu

$$L_i(\psi; t_i) = f(\psi; t_i)^{\delta_i} S(\psi; t_i)^{1-\delta_i} \tag{2.34}$$

şeklinde tanımlanır. ψ, sağkalım sürelerinin uygun dağılım gösterdiği fonksiyonun parametre vektörüdür. Gözlemlerin bağımsız olduğu varsayımı altında n adet birimin olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$L(\psi; t_i) = \prod_{i=1}^{n} f(\psi; t_i)^{\delta_i} S(\psi; t_i)^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^{n} h(\psi; t_i)^{\delta_i} S(\psi; t_i) \tag{2.35}$$

ψ parametresi için EÇO tahmin edicisi, Eşitlik (2.36)'da verilen log-olabilirlik fonksiyonunu maksimize eden değerdir:

$$\log L(\psi; t_i) = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log h(\psi; t_i) + \log S(\psi; t_i) \tag{2.36}$$

Örnek 1.

Bir çalışmada n adet birimin sağkalım sürelerine $(t_i \geq 0)$ ait uygun parametrik dağılımın Weibull olduğu bilinsin. O halde $\psi = (\lambda, p)$ olarak tanımlanabilir. İlgilenilen olayı yaşamış birimlerin sayısı $d = \sum_{i=1}^{n} \delta_i$ ile gösterilmek üzere, modelin log-olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned} \log L(\lambda, p; t_i) &= \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log(\lambda p t_i^{p-1}) - \lambda t_i^{p} \\ &= d \log(\lambda p) + (p-1) \sum_{i=1}^{n} \log t_i - \lambda \sum_{i=1}^{n} t_i^{p} \end{aligned} \tag{2.37}$$

Eşitlik (2.37) ile verilen log-olabilirlik fonksiyonunun parametrelere göre ayrı ayrı birinci türevleri alındığı ve 0'a eşitleyip uygun optimizasyon algoritmalarıyla çözüldüğü taktirde, λ ve p için EÇO tahmin edicileri $\hat{\lambda}$ ve $\hat{p}$ bulunmaktadır.

2.2.2 Açıklayıcı Değişken Varlığında Kurulan Modeller

2.2.2.1 Oransal Hazard Modeli

Sağkalım analizinde kullanılan ve önceki bölümlerde bahsedilen parametrik ve parametrik olmayan yöntemler, sağkalım sürelerini etkileyen ekstra bir faktör olmadığı varsayılarak geliştirilmiştir. Uygulamada rastlanan birçok durumda yaş, cinsiyet ve tedavi şekli gibi bazı faktörlerin hazard fonksiyonu üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Örneğin kanser hastaları üzerinde iki farklı tedavi yönteminin incelendiği bir çalışma yapıldığı düşünülsün. Araştırmacının elinde bu hastalara ait ayrıca yaş ve cinsiyet bilgileri bulunsun. Sağkalım sürelerini etkilediği düşünülen 2 farklı açıklayıcı değişken için aşağıdaki regresyon modeli kurulabilir [39].

$$h(t; X) = h_0(t) r(X, \beta) \tag{2.38}$$

Eşitlik (2.38) ile gösterilen hazard fonksiyonu; temel hazard (baseline hazard) ve açıklayıcı değişkenlerin bir fonksiyonudur. Eğer bahsedilen açıklayıcı değişkenlerin hastalara ait sağkalım süreleri üzerinde herhangi bir etkisi yoksa $r(X, \beta) = 1$ olacak ve hazard fonksiyonu, sadece temel hazard ile ifade edilebilecektir.

1972 yılında Cox tarafından [1] öne sürülen OH modeli, sağkalım süreleri üzerinde etkisi olduğu düşülen açıklayıcı değişkenlerin etkisini tahmin etmede en sık kullanılan yöntemdir. Bu modelde gözlenen ve ölçülebilen açıklayıcı değişken vektörü $X = (X_1,...,X_k)$ olmak üzere $r(X,\beta) = \exp(\beta' X) = \exp(\sum_{i=1}^{k} \beta_i X_i)$ olarak alınmış ve açıklayıcı değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerinde çarpımsal bir etkisi olduğu varsayılmıştır. Buna göre $\beta = (\beta_1,...,\beta_k)$ bilinmeyen regresyon katsayı vektörü olmak üzere OH modeli aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$h(t \setminus X) = h_0(t)\exp(\beta' X) \tag{2.39}$$

Modelin iki özelliği bulunmaktadır. Bunlardan ilki, temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$'nin açıklayıcı değişkenlerden bağımsız olmasıdır. İkincisi ise hazard fonksiyonunun bileşeni olan ve üstel şekilde fonksiyona katkı sağlayan açıklayıcı değişkenlerin zamandan bağımsız olmasıdır (bu özellik bazı durumlarda genişletilebilmektedir). Böylece OH modellerine ait temel varsayım şekillenmektedir. OH modellerinin temel varsayımı, birimlere ait hazardların oranının (hazard ratio) zamandan bağımsız olmasıdır. Eğer birimlerin hazardları oranı zamandan bağımsız değil, diğer bir ifade ile t'ye bağlı ise OH varsayımı sağlanamamış olur.

Örnek vermek gerekirse iki birime ait, $X^{(1)}$ ve $X^{(2)}$, açıklayıcı değişken vektörü $X^{(1)} = (X_1^{(1)},...,X_k^{(1)})$ ve $X^{(2)} = (X_1^{(2)},...,X_k^{(2)})$ olarak gösterilsin. Bu birimlerin hazardları oranı Θ'nın zamandan bağımsız olduğu Eşitlik (2.40)'da gösterilmiştir.

$$\hat{HO} = \frac{h(t \setminus X^{(1)})}{h(t \setminus X^{(2)})} = \frac{\hat{h}_0(t)\exp(\sum_{i=1}^{k} \beta_i X_i^{(1)})}{\hat{h}_0(t)\exp(\sum_{i=1}^{k} \beta_i X_i^{(2)})} = \Theta \tag{2.40}$$

$S_0(t) = \exp(-\int_0^t h_0(s)ds)$ birimlere ait temel sağkalım fonksiyonu olmak üzere, $t > 0$ anındaki bir birime ait sağkalım fonksiyonu aşağıda verilmiştir:

$$\begin{aligned} S(t \setminus X) &= S_0(t)^{\exp(\beta' X)} \\ &= \exp\left(-\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right) \end{aligned} \tag{2.41}$$

OH modellerinde iki temel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki "Cox Oransal Hazard" yaklaşımıdır. Bu tip modellerde temel hazard ile ilgili herhangi bir dağılım varsayımı olmadan açıklayıcı değişkenlerin etkisi kısmi olabilirlik (partial likelihood) yöntemiyle tahmin edilir. Diğer yaklaşım ise "Parametrik Oransal Hazard" yaklaşımıdır ve bu tip modellerde sağkalım fonksiyonunun bir parametrik dağılıma uygunluk gösterdiği varsayılır. Dolayısıyla temel hazardın şekli bilinmektedir ve açıklayıcı değişkenlerin etkisi tam olabilirlik (full likelihood) yöntemiyle tahmin edilir. Bu iki temel yaklaşım dışında "Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı" ve " Oransal Odds" modellerinde de hazardın şekli bilinmektedir.

Cox Oransal Hazard Modeli

Cox OH modelinde, sağkalım sürelerinin dağılımı hakkında herhangi bir bilgiye ihtiyaç duymadan açıklayıcı değişkenlerin etkisini tahmin etmede kısmi olabilirlik yöntemi kullanılır. Temel hazardın parametrik şekli hakkında herhangi bir varsayım yoktur ancak açıklayıcı değişkenlerin fonksiyonu modele doğrusal olarak dâhil edilirler. Bu sebeple Cox OH modeli semi-parametrik regresyon modelleri içinde yer almaktadır.

Cox OH modelinde kullanılan kısmi olabilirlik fonksiyonu sansürlü sağkalım süresine sahip gözlemleri belirgin olarak hesaba katmaz, yani sansürlü gözlemler için olasılıklar dikkate alınmaz [43]. İlgilenilen olayı yaşamış birimlere ait olabilirlik fonksiyonları ayrı ayrı çarpılarak oluşturulur. Çalışma grubunda n adet birim olsun ve bu birimlerin gözlenen sağkalım süreleri $t_1,...,t_n$ olarak gösterilsin $(j=1,2,...,n)$. m adet birimin ilgilenilen olayı yaşamış olduğu, $n-m$ adet birimin ise sağkalım sürelerinin sağdan sansürlenmiş olduğu varsayılsın. m adet birime ait küçükten büyüğe sıralanmış bozulma zamanları ise $t_{(1)},t_{(2)},...,t_{(m)}$ olarak gösterilsin $(i=1,2,...,m)$. $[t_{(i)},t_{(i+1)})$ aralığında ilgilenilen olayı henüz yaşamamış ve sağkalım süresi sansürlenmemiş birimler risk kümesindedir ve bu küme $R(t_{(i)})$ ile gösterilmek istensin. $X_{(i)}$, başarısızlık zamanı $t_{(i)}$ olan birimin ilgili açıklayıcı değişen vektörünü göstermek üzere, Cox OH modeline ait kısmi olabilirlik fonksiyonu,

$$L(\beta)=\prod_{i=1}^{m}\frac{\exp(\beta' X_{(i)})}{\sum_{j\in R(t_{(i)})}\exp(\beta' X_j)} \qquad (2.42)$$

şeklinde tanımlanır [44]. Eşitlik (2.42)'de görüldüğü üzere sansürlü birimler kısmi olabilirlik fonksiyonuna dâhil edilmezler, ancak herhangi bir sansürlenme anından hemen önceki zamanda risk kümesinde bulunurlar. Verilen benzerlik fonksiyonu tekrarlı gözlemler olmaması (birimlerin bozulma zamanlarının aynı değerler almaması) durumunda geçerli olan bir formülüzasyondur. Tekrarlı gözlemlerin varlığında bu fonksiyon genişletilebilmektedir.

Parametrik Oransal Hazard Modeli

Parametrik OH modelleri, temel hazardın dağılımı ile ilgili bilginin var olduğu durumlarda Cox OH modeli yerine kullanılmaktadır. Temel hazardın dağılım bilgisi ve parametre tahmininde esas aldığı olabilirlik fonksiyonu dışında, birimlere ait hazard fonksiyonunun yapısı ve hazardların oranının sabitliği varsayımı Cox OH ile benzerdir.

Parametrik OH modellerine dayanan sağkalım tahminleri tutarlı sonuçlar vermesine rağmen temel hazarda uygun parametrik dağılımın seçilmesi araştırmacının kararındadır. Bu sebeple yapılan parametre tahminlerinin başarılı olması, sağkalım sürelerine en uygun dağılımın seçilmesiyle mümkündür. Unutulmamalıdır ki dağılım varsayımı yokken bile Cox OH modeli tahmin edilen regresyon parametrelerinde, hazard oralarında ve sağkalım eğrilerinde başarılı tahminler vermektedir. Cox OH modeli dayanıklı modeller arasındadır, diğer bir değişle temel hazardın doğru belirlendiği parametrik model tahminleriyle hemen hemen benzer sonuçlar üretmektedir. Bu sebeple parametrik modeli kullanmaya karar vermeden önce, temel hazardın şeklinin doğru bir biçimde tanımlanıp tanımlanmadığı kontrol edilmelidir [43]. Bu kontrol için farklı uyum iyiliği testlerinin yanısıra, Cox OH modeliyle tahmin edilen parametrelerin, parametrik modelden elde edilen tahminlerle karşılaştırılması da uygun bir yöntemdir.

Temel hazard fonksiyonun dağılımına göre farklı parametrik OH modelleri mevcuttur. Üstel, Weibull ve Gompertz modelleri uygulamada en sık kullanılan ve OH varsayımına uygunluk sağlayan modellerdir.

Üstel Oransal Hazard Modeli

Sağkalım sürelerinin üstel dağıldığı $T \sim \text{Üstel}(\lambda)$ ve bazı açıklayıcı değişkenlerin birimlere ait hazard fonksiyonuna etki ettiği biliniyorsa, i-nci birimin $t > 0$ anındaki hazard ve sağkalım fonksiyonu, açıklayıcı değişkenlerin bir fonksiyonu şeklinde ifade edilebilir.

$$h(t \setminus X) = \lambda \exp(\beta' X) \tag{2.43}$$

$$S(t \setminus X) = \exp(-\lambda \exp(\beta' X) t) \tag{2.44}$$

Bu durumda sağkalım süresi T, $\lambda = \exp(\beta_0)$ olmak üzere $\exp(\beta_0 + \beta' X)$ parametresiyle üstel dağılır ve açıklayıcı değişkenler üzerindeki bağımlılığı hazard fonksiyonuyla direk olarak modellenir [45]. Üstel OH modelinin olabilirlik fonksiyonu Eşitlik (2.45)'de verilmiştir [46].

$$L(\lambda, \beta) = \prod_{i=1}^{n} \{\lambda \exp(\beta' X)\}^{\delta_i} \exp(-\lambda \exp(\beta' X) t_i) \tag{2.45}$$

Weibull Oransal Hazard Modeli

Sağkalım sürelerinin Weibull dağıldığı $T \sim \text{Weibull}(\lambda, p)$ ve bazı açıklayıcı değişkenlerin birimlere ait hazard fonksiyonuna etki ettiği biliniyorsa, i-nci birimin $t > 0$ anındaki hazard ve sağkalım fonksiyonu, açıklayıcı değişkenlerin bir fonksiyonu şeklinde ifade edilebilir.

$$h(t \setminus X) = \lambda p t^{p-1} \exp(\beta' X) \tag{2.46}$$

$$S(t \setminus X) = \exp(-\lambda \exp(\beta' X) t^{p}) \tag{2.47}$$

Üstel dağılımda yapıldığı gibi $\lambda = \exp(\beta_0)$ olarak yeniden parametrize edilirse sağkalım süresi T, $\lambda \exp(\beta' X)$ ölçek ve p şekil parametresiyle Weibull dağılımına uyar. Weibull OH modelinin olabilirlik fonksiyonu Eşitlik (2.48)'de verilmiştir.

$$L(\lambda, p, \beta) = \prod_{i=1}^{n} (\lambda p t_i^{p-1} \exp(\beta' X))^{\delta_i} \exp(-\lambda \exp(\beta' X) t_i^{p}) \tag{2.48}$$

Gompertz Oransal Hazard Modeli

Üstel ve Weibull OH modelleri aynı zamanda izleyen bölümlerde de değinilecek olan hızlandırılmış başarısızlık zamanı modelleri arasında yer alırken, temel hazard Gompertz olarak seçildiğinde kurulan model sadece OH modelleri arasında yer almaktadır. Gompertz OH modeline ait i-nci birimin $t > 0$ anındaki hazard ve sağkalım fonksiyonunu aşağıdaki şekildedir:

$$h(t \setminus X) = \exp(pt)\exp(\lambda + \beta' X) \tag{2.49}$$

$$S(t \setminus X) = \exp\left(-p^{-1}\exp(\lambda + \beta' X)\exp(pt - 1)\right) \tag{2.50}$$

$\lambda = \beta_0$ olarak yeniden parametrize edilirse sağkalım süresi T, $\exp(\lambda + \beta' X)$ ölçek ve p şekil parametresiyle Gompertz dağılımına uyar. Gompertz OH modelinin olabilirlik fonksiyonu Eşitlik (2.51)'de verilmiştir.

$$L(\lambda, p, \beta) = \prod_{i=1}^{n} (\exp(pt_i)\exp(\lambda + \beta' X)^{\delta_i} \exp(-p^{-1}\exp(\lambda + \beta' X)\exp(pt_i - 1)) \tag{2.51}$$

2.2.2.2 Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı Modeli

Bağımsız değişkenlerin etkisini incelemede kullanılan OH modellerinin yanı sıra, hızlandırılmış başarısızlık zamanı (accelerated failure time-AFT) modelleri de uygulamada sıkça yer almaktadır. Bu modeller OH modellerinin alternatifi olarak görülür ve açıklayıcı değişkenler hazard fonksiyonuna değil direk olarak sağkalım sürelerine etki ederler.

AFT lineer regresyon modeline benzer yapıdadır ve aşağıdaki gibi gösterilebilir:

$$log(T_i) = \alpha_0 + \sum_{i=1}^{k} \alpha_i X_i + \sigma\varepsilon_i \tag{2.52}$$

Eşitlik (2.52)'de verilen $\alpha = (\alpha_0, \alpha_1, ..., \alpha_k)$ bilinmeyen regresyon katsayı vektörü $(i = 0,1,...,k)$, X gözlenen açıklayıcı değişken vektörü, σ (> 0) bilinmeyen ölçek parametresi ve ε_i olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(\varepsilon)$ olan bağımsız rasgele değişkenlerin bir dizisidir. Sağkalım süreleri sansürlenmemiş veri seti için (2.52), klasik doğrusal regresyon modelidir [41].

AFT modelinde i-nci birimin $t>0$ anındaki sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibi gösterilebilir:

$$\begin{aligned} S(t) &= P\left(T_i > t\right) = P\left(\log T_i > \log t\right) \\ &= P\left(\alpha_0 + \alpha' X + \sigma\varepsilon_i > \log(t)\right) \\ &= S_{\varepsilon_i}\left(\frac{\log t - \alpha_0 - \alpha' X}{\sigma}\right) \end{aligned} \tag{2.53}$$

AFT modelinin olabilirlik fonksiyonu Eşitlik (2.54)'de verilmiştir [46].

$$L(\alpha,\sigma) = \prod_{i=1}^{n}\left\{\sigma^{-1} f_{\varepsilon_i}\left(\frac{\log t_i - \alpha_0 - \alpha' X}{\sigma}\right)\right\}^{\delta_i}\left\{S_{\varepsilon_i}\left(\frac{\log t_i - \alpha_0 - \alpha' X}{\sigma}\right)\right\}^{1-\delta_i} \tag{2.54}$$

Rasgele değişken ε_i'nin dağılım yapısına göre sağkalım süresi T'nin dağılımı farklılık göstermektedir. Buna göre AFT modellerinde ε_i'nin dağılım sekline göre T'nin dağılımı Çizelge (2.1)'de verilmiştir.

Çizelge 2. 1 ε_i'nin dağılımına göre sağkalım süresi T'nin dağılımı

ε_i'NİN DAĞILIM ŞEKLİ	T'NİN DAĞILIM ŞEKLİ
1-Parametreli Uç Değer Dağılımı	Üstel Dağılım
2- Parametreli Uç Değer Dağılımı	Weibull Dağılım
Lojistik Dağılım	Log-lojistik Dağılım
Normal Dağılım	Log-normal Dağılım
Log-gamma Dağılım	Gamma Dağılım

2.2.2.3 Oransal Odds Modeli

Sağkalım sürelerini modellemede, OH ve AFT modelleri dışında kullanılan yöntemlerden bir diğeri oransal odds (OO) modelleridir. OO modelinde odds fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanır ve bu fonksiyon birimlerin t anında bozulması olasılığının bozulmama olasılığına oranıdır:

$$\Theta = \frac{1-S(t)}{S(t)} = \frac{P(T \le t)}{P(T > t)} \tag{2.55}$$

Sağkalım sürelerine ait temel sağkalım fonksiyonu $S_0(t)$ ve temel odds fonksiyonu Θ_0 olmak üzere, gözlenen açıklayıcı değişkenlerin de dâhil olduğu OO modeli Eşitlik (2.56)'da verilmiştir [43].

$$\Theta = \frac{1-S_0(t)}{S_0(t)} \exp\left(\beta' X\right) = \Theta_0 \exp\left(\beta' X\right) \tag{2.56}$$

OH modellerinde birimlere ait hazarların oranının zamandan bağımsız olma varsayımına karşılık, OO modellerinde birimlere ait logaritmik odds oranının zamandan bağımsızlığı varsayımı bulunmaktadır. Örnek vermek gerekirse, aynı açıklayıcı değişkenin iki farklı birimdeki değeri $x^{(1)}$ ve $x^{(2)}$ olmak üzere bu birimlerin logaritmik odds oranı:

$$\log(\frac{\Theta_1}{\Theta_2}) = \log(\Theta_1) - \log(\Theta_2) = \frac{\log\left(\frac{1-S_0(t)}{S_0(t)}\right) + \beta_1 x^{(1)}}{\log\left(\frac{1-S_0(t)}{S_0(t)}\right) + \beta_1 x^{(2)}} = \beta_1\left(x^{(1)} - x^{(2)}\right) \tag{2.57}$$

olarak bulunmaktadır.

Literatürde OO modellerinde en sık kullanılan temel dağılım log-lojistiktir. Dağılımın odds fonksiyonu Eşitlik (2.58)'de verilmiştir.

$$\Theta = \lambda t^p \tag{2.58}$$

Sağkalım sürelerine ait seçilen bazı parametrik dağılımlar OH varsayımına uymazken AFT model varsayımlarına uyum gösterirler. Bazıları ise her iki modelin de varsayımlarını sağlarlar. Örneğin üstel ve Weibull dağılımı hem OH hem de AFT modelleri arasında yer alırken, Gompertz dağılımı sadece OH modelleri ailesindedir. Log-normal ve gamma dağılımları sadece AFT modelleri arasında yer alırlar. Log-lojistik dağılımı ise AFT modellerine uyum sağlamanın yanı sıra Oransal Odds (OO) modelleri arasında yer alır. Sağkalım sürelerine ait seçilen bazı dağılımların OH, AFT ve OO modelleri varsayımlarını sağlayıp sağlamadığına dair özetleyici bilgi, Çizelge (2.2)'de verilmiştir.

Çizelge 2. 2 Parametrik dağılımlar ve modeller

Dağılım	Oransal Hazard Modeli	Hızlandırılmış Başarısızlık Zamanı Modeli	Oransal Odds Modeli
Üstel Dağılım	✓	✓	✗
Weibull Dağılım	✓	✓	✗
Log-normal Dağılım	✗	✓	✗
Gamma Dağılım	✗	✓	✗
Log-lojistik Dağılım	✗	✓	✓
Gompertz Dağılım	✓	✗	✗

BÖLÜM 3

TEK DEĞİŞKENLİ KIRILGANLIK MODELLERİ

Açıklayıcı değişken bilgisinin olduğu ve bu değişkenlerin modelde bulunduğu OH modeli gibi sağkalım analizinde kullanılan modellerin temel varsayımı, sağkalım sürelerinin alındığı çalışma grubunun yani popülasyonun homojenliğidir. Popülasyonun homojenliği, çalışmaya katılan birimlerin ilgilenilen olayı yaşama riskinin aynı olduğu ve açıklayıcı değişkenlerin varlığında sağkalım sürelerinin özdeş dağılımlı bağımsız rasgele değişkenler olduğu anlamına gelmektedir. Ancak çalışma grubunun bahsedilen homojenlik varsayımını sağlaması gerçek hayatta kimi zaman mümkün olamamaktadır. Bir ilacın veya bazı açıklayıcı değişkenlerin birimlere ait sağkalım sürelerini farklı etkilediği durumlarda homojenlik varsayımı sağlanamaz ve ilgili popülasyon heterojen olarak kabul edilir.

Heterojenlik kimi zaman genetik yapı, çevresel etki gibi gözlenemeyen bazı değişkenlerden kaynaklanmaktadır. Bazı durumlarda ise sağkalım sürelerini etkileyen faktörler finansal veya zamansal kısıt sebebiyle ölçülenemeyebilir. Hatta sağkalım sürelerini aslında etkileyen ancak araştırmacı tarafından henüz farkına varılmamış değişkenlerin varlığı bile söz konusu olabilmektedir. Bu durumda popülasyonun homojen olduğu varsayımı ile sağkalım sürelerini modellemek, yanlı ve etkin olmayan parametre tahminlerine yol açabilmektedir.

Tek değişkenli sağkalım süreleri için ilk olarak "kırılganlık" terimini kullanan Vaupel vd. [3], gözlenemeyen heterojenlik için rasgele etki modellerini kullanan ilk araştırmacılardan biridir. Bu terimin kullanılmasının temel mantığı ise şudur: Meme kanseri ile ilgili bir araştırma yapıldığı varsayılsın. Ailesinde kanser geçmişi bulunan birimlerin kansere yakalanma riski diğerlerine göre daha yüksektir, yani bu birimler

bireysel farklılıklar (çevresel etki, genetik yapı) nedeniyle diğer birimlere kıyasla daha kırılgandır. Önerilen modelde açıklayıcı değişkenlerin etkisi ihmal edilmiş ve bir birimin hazardının Z kırılganlık değişkeni ve $h_0(.)$ temel hazardın çarpımsal bir fonksiyonu olduğu varsayılmıştır. Rasgele etki, birimler arasındaki heterojenliği açıklamak için hazard fonksiyonuna dâhil edilmiştir.

$$h(t_i) = h(t_i \setminus z_i) = z_i h_0(t) \tag{3.1}$$

Eşitlik (3.1)'de verilen kırılganlık değişkeni Z, negatif olmayan ve belirli bir $g(z)$ dağılımından gelen rasgele değişkendir. Ayrıca birimlere ait bireysel kırılganlığın zaman içinde değişmediği varsayılmaktadır. i-nci birime ait ($i = 1, 2, ..., n$) koşullu yaşam fonksiyonu, $\Lambda_0(.)$ temel birikimli hazard fonksiyonu olmak üzere aşağıdaki gibidir:

$$S(t_i) = S(t_i \setminus z_i) = \exp\left(-z_i \Lambda_0(t_i)\right) \tag{3.2}$$

Eşitlik (3.1) ve (3.2) ile verilen hazard ve sağkalım fonksiyonları bireysel (koşullu) fonksiyonlardır. Ancak kırılganlık gözlenemeyen bir değişkendir ve dolayısıyla popülasyon düzeyindeki etkisinin araştırılması gerekmektedir. Koşulsuz hazard ve koşulsuz sağkalım fonksiyonları, Z'ler üzerinden integral alınarak hesaplanır ve popülasyona ait düzeyleri gösterir. Koşulsuz sağkalım fonksiyonu, koşullu sağkalım fonksiyonunun ağırlıklandırılmış ortalamasıdır ve aşağıdaki gibidir:

$$S(t) = \int_0^\infty S(t \setminus z) g(z) d(z) \tag{3.3}$$

Koşulsuz hazard ise t anında sağ kalan birimlerin koşullu hazardlarının ağırlıklandırılmış ortalaması olarak hesaplanır. Ağırlıklar kırılganlık değişkeni Z'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu ile belirlenmektedir [35]. Bu gerçek Vaupel vd. tarafından [3] aşağıdaki teorem ile verilmiştir:

Teorem 3.1 i-nci birime ait koşullu hazard fonksiyonunun $h(t \setminus z) = z h_0(t)$ olduğu bir popülasyonda, t anında halen sağ kalan birimlerin kırılganlık yoğunluğu $g(z \setminus T > t)$ olmak üzere popülasyona ilişkin hazard fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$h(t) = \int_0^{\infty} h(t \setminus z) g(z \setminus T > t) g(z)$$

$$= h_0(t) \int_0^{\infty} z g(z \setminus T > t) dz \qquad (3.4)$$

$$= E\left\{ h(t \setminus z) \setminus T > t) \right\}$$

İspat $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$ ilişkisinden aşağıdaki eşitlik yazılabilir:

$$h(t \setminus z) = \frac{f(t \setminus z)}{S(t \setminus z)} = z h_0(t) \qquad (3.5)$$

Eşitlik (3.5)'den $f(t \setminus z) = S(t \setminus z) z h_0(t)$ olduğu aşikârdır. Bayes teoreminden yola çıkılarak $f(t, z)$ aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\begin{aligned} f(t, z) &= f(t \setminus z) g(z) \\ &= S(t \setminus z) z h_0(t) g(z) \end{aligned} \qquad (3.6)$$

z 'ye göre integral alınarak marjinal yoğunluk bulunabilir.

$$\begin{aligned} f(t) &= \int_0^{\infty} S(t \setminus z) z h_0(t) g(z) dz \\ &= h_0(t) \int_0^{\infty} z S(t \setminus z) g(z) dz \end{aligned} \qquad (3.7)$$

Buna göre (3.7)'de bulduğumuz ifadeyi $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$ ilişkisinde yerine koyarsak,

$$h(t) = h_0(t) \frac{\int_0^{\infty} z S(t \setminus z) g(z) dz}{S(t)} \qquad (3.8)$$

elde edilir. t anındaki sağkalım süresi, bozulma zamanının t'den daha büyük olmasını gerektirdiğinden,

$$\begin{aligned} g(z, T > t) &= \int_t^{\infty} g(z, s) ds \\ &= g(z) \int_t^{\infty} z h_0(s) S(s \setminus z) ds \\ &= g(z) S(t \setminus z) \end{aligned}$$

ve

$$g(z \setminus T > t) = \frac{g(z)S(t \setminus z)}{f(T > t)} = \frac{g(z)S(t \setminus z)}{S(t)}$$

yazılabilir ve Eşitlik (3.8) aşağıdaki gibi revize edilerek ispat tamamlanmış olur.

$$\begin{aligned} h(t) &= h_0(t)\int_0^{\infty} zg(z \setminus T > t)dz \\ &= h_0(t)E(z \setminus T > t) \end{aligned} \tag{3.9}$$

Teorem (3.1)'i sözel olarak açıklamak gerekirse, belirli bir popülasyonda farklı kırılganlık değerlerine sahip birimlerin bulunduğu varsayılsın. Kırılganlığı yüksek olan birimler düşük olan birimlere kıyasla daha erken bozulma eğilimindedirler. Örneğin kırılganlığı 2 olan bir birimin kırılganlığı 1 olan bir birime göre bozulma riski 2 kat daha fazladır. Çalışma periyodu içinde t arttıkça kırılganlığı yüksek olan birimler bozulacak ve bu sebeple popülasyona ait ortalama kırılganlık azalacaktır. Daha genel bir ifade ile bozulmamış birimlerin kırılganlık dağılımı zamanla değişecektir. Sonucunda ise birimlere ait hazard, popülasyona ait hazarda kıyasla daha hızlı artacaktır. Manton ve Stallard'ın çalışmasında [47] heterojen bir popülasyona ait bireysel hazardların popülasyon hazardını temsil etmediği grafiksel olarak da gösterilmiştir [35].

Kırılganlık modeline yaş ve cinsiyet gibi gözlenebilen açıklayıcı değişkenlerin etkisi dâhil edildiğinde i-nci birime ait koşullu hazard ve koşullu sağkalım fonksiyonları sırasıyla aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$h(t_i \setminus z_i, X_i) = z_i h_0(t_i)\exp\left(\beta' X_i\right) \tag{3.10}$$

$$S(t_i \setminus z_i, X_i) = e^{-z_i \Lambda_0(t_i)\exp(\beta' X_i)} \tag{3.11}$$

Verilen eşitliklerde $h_0(.)$ temel hazardı, $\Lambda_0(.)$ temel birikimli hazard fonksiyonunu, X gözlenen ve zamandan bağımsız açıklayıcı değişken vektörünü ve β ilgili regresyon parametre vektörünü göstermektedir. Eşitlik (3.10) ile gösterilen kırılganlık modelinin, bir önceki bölümde verilen standart OH modelinin genelleştirilmiş bir hali olduğu görülmektedir. Kırılganlık değişkenine ait dağılım, tüm birimleri için $z = 1$ noktasında dejenere bir dağılım özelliği gösterirse (3.10), standart OH modeline indirgenir [35].

Modele açıklayıcı değişkenleri etkisi dâhil edildiğinde koşulsuz hazard fonksiyonu aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$h(t) = h_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\int_0^{\infty} zf\left(z \setminus T > t, X\right)dz$$
$$= h_0(t)\exp\left(\beta' X\right)E\left(z \setminus T > t, X\right) \qquad (3.12)$$

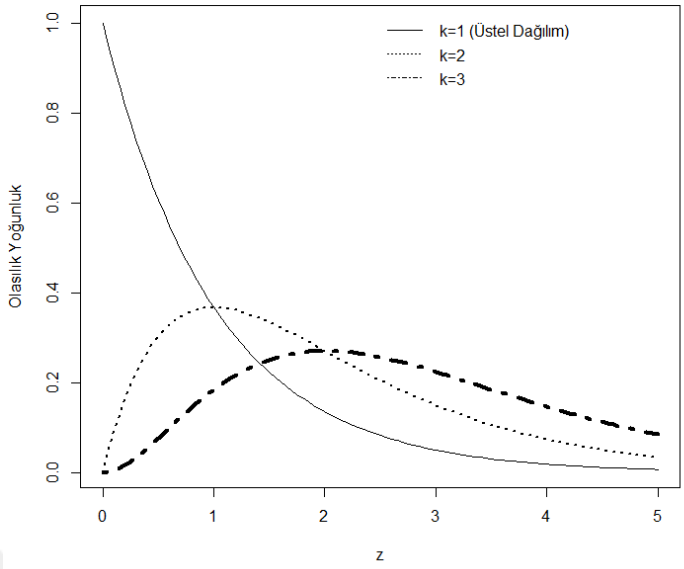
Koşullu hazard ve koşullu sağkalım fonksiyonu kullanılarak kurulan koşullu olabilirlik fonksiyonu, Z rasgele değişkenine göre integrasyon alınması sonucunda popülasyona ait, diğer bir değişle koşulsuz olabilirlik fonksiyonuna dönüşür. Bu durumda kırılganlık dağılımının belirlenmesi önem taşımaktadır. Pratikte araştırmacı kırılganlık dağılımı olarak herhangi bir dağılım seçebilir (pozitif ve sonlu beklenen değerli). Bunun sebebi kırılganlığın rasgele bir etki olması ve pratikte gözlenememesidir. Ancak kırılganlık dağılımı olarak seçilen gamma dağılımı, matematiksel işlemlerde kolaylık sağlamasının yanısıra, koşulsuz sağkalım ve hazard fonksiyonlarının Laplace dönüşümleriyle kapalı formunun elde edilebilmesi açısından literatürde en sık tercih edilen ve kullanılan dağılım türüdür.

3.1 Gamma Kırılganlık

Ortalaması k/λ ve varyansı k/λ^2 olan gamma dağılımlı kırılganlık rasgele değişkeni $z \in (0,\infty)$'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$g(z) = \frac{1}{\Gamma(k)}\lambda^k z^{k-1}e^{-\lambda z} \qquad (3.13)$$

Burada λ (>0) dağılımın ölçek, k (>0) ise şekil parametresidir. Gamma dağılımı üstel dağılımlar ailesinin bir bireyi olan karma bir dağılımdır ve $k=1$ iken üstel dağılıma indirgenir. $k \in (0,1)$ durumunda hazard fonksiyonu zamanla azalandır ve t arttıkça birimlerin bozulma riski de artmaktadır. $k>1$ koşulunda ise hazard fonksiyonunun şekli artan bir seyir göstermektedir. Şekil (3.1)'de $\lambda=1$ iken farklı şekil parametresi değerlerine göre gamma dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu verilmiştir.



Şekil 3. 1 Gamma dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu

3.1.1 Koşulsuz Sağkalım ve Hazard Fonksiyonu

3.1.1.1 Koşulsuz Sağkalım Fonksiyonu

Koşulsuz sağkalım fonksiyonu Eşitlik (3.11)'de verilen koşullu sağkalım fonksiyonu yardımıyla bulunur. $Z \sim \text{Gamma}(\lambda, k)$ olmak üzere koşulsuz sağkalım fonksiyonu aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$\begin{aligned} S(t) &= \int_0^{\infty} e^{-z\Lambda_0(t)\exp(\beta' X)} \frac{\lambda^k z^{k-1} e^{-\lambda z}}{\Gamma(k)} d(z) \\ &= \frac{\lambda^k}{(\lambda + \Lambda_0(t)\exp(\beta' X))^k} \int_0^{\infty} z^{k-1} e^{-z(\lambda+\Lambda_0(t)\exp(\beta' X))} \frac{(\lambda + \Lambda_0(t)\exp(\beta' X))^k}{\Gamma(k)} dz \\ &= \left(\frac{\lambda}{\lambda + \Lambda_0(t)\exp(\beta' X)} \right)^k \end{aligned} \quad (3.14)$$

Kırılganlık dağılımının parametreleri üzerinde uygun bir kısıtlama getirmek çoğu zaman matematiksel işlemleri kolaylaştırmaktadır. $k = \lambda$ alarak gamma dağılımı standardize edilir ve kırılganlık değişkeninin beklenen değeri $E(Z) = 1$'e sabitlenir. Bu durumda kırılganlık varyansı θ ile gösterilirse $V(Z) = \theta = 1/\lambda$ olmaktadır. Böylece Z rasgele

değişkeni ortalaması 1, varyansı θ olan tek parametreli gamma dağılımına uyar ve olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi gösterilebilir:

$$g(z) = \frac{z^{1/\theta-1}\exp(-z/\theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}} \tag{3.15}$$

Kırılganlık değişkenine ait dağılım, tüm birimleri için $z=1$ noktasında dejenere bir dağılımsa, $\theta=0$ değerini alacak ve birimler arasında gözlenemeyen heterojenlik kavramından bahsedilemeyecektir. $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ iken koşulsuz sağkalım fonksiyonu aşağıdaki şekilde revize edilebilir:

$$S(t) = \left[1+\theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right]^{-1/\theta} \tag{3.16}$$

3.1.1.2 Koşulsuz Hazard Fonksiyonu

Koşulsuz hazard fonksiyonu için Eşitlik (3.12)'den yararlanılır. $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olmak üzere t anında sağ kalan birimlerin koşulsuz hazard fonksiyonu için $E(z \setminus T > t, X)$ ifadesi bulunmalıdır. Verilen bir $T > t$ anındaki sağ kalan birimlerin kırılganlık yoğunluğu Bayes teoreminden yararlanılarak aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$g(z \setminus X, T > t) = \frac{S(t \setminus z, X)g(z)}{S(t)} \tag{3.17}$$

Koşullu sağkalım, gamma yoğunluğu ve koşulsuz sağkalım fonksiyonları Eşitlik (3.17)'de yerine yazılırsa,

$$\begin{aligned} g(z \setminus X, T > t) &= \frac{e^{-z\Lambda_0(t)\exp(\beta' X)}\,\dfrac{z^{1/\theta-1}\exp(-z/\theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}}}{\left[1+\theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right]^{-1/\theta}} \\ &= \frac{\left(1/\theta+\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)^{1/\theta}}{\Gamma\left(1/\theta\right)} z^{(1/\theta-1)}\exp\left(-z\left(1/\theta+\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)\right) \end{aligned} \tag{3.18}$$

elde edilir. Bu eşitliğin $1/\theta$ şekil ve $1/\theta+\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)$ ölçek parametreli gamma yoğunluğu olduğu görülmektedir. $Z \sim \text{Gamma}(k,\lambda)$ için $E(Z)=k/\lambda$ ve $V(Z)=k/\lambda^2$

olduğuna göre, $T > t$ anındaki sağ kalan birimlere kırılganlığın beklenen değeri ve varyansı kolayca yazılabilir. Buna göre $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta + \Lambda_0(t)\exp(\beta' X))$ için

$$E\left(Z \setminus X, T > t\right) = \frac{1/\theta}{1/\theta + \Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)} = \frac{1}{1 + \theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)} \tag{3.19}$$

$$V\left(Z \setminus X, T > t\right) = \frac{1/\theta}{\left(1/\theta + \Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)^2} = \frac{\theta}{\left(1 + \theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)^2} \tag{3.20}$$

yazılabilir. O halde (3.12)'de $E(z \setminus T > t, X)$ ifadesi yerine yazılırsa, verilen bir $T > t$ anındaki sağ kalan birimlerin koşulsuz hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi bulunur:

$$h(t) = \frac{h_0(t)\exp\left(\beta' X\right)}{1 + \theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)} \tag{3.21}$$

t anında bozulan birimlere ait ortalama kırılganlık benzer biçimde bulunabilir. t anında bozulan bir birimin kırılganlık yoğunluğu Bayes teoreminden yararlanılarak aşağıdaki şekilde yazılır:

$$g(z \setminus X, T = t) = \frac{f(t \setminus X, z)g(z)}{f(t)} \tag{3.22}$$

Koşullu yoğunluk, gamma yoğunluğu ve koşulsuz yoğunluk fonksiyonları (3.22)'de yerine yazılırsa

$$\begin{aligned} g(z \setminus X, T = t) &= \frac{zh_0(t)e^{-z\Lambda_0(t)\exp(\beta' X)}\,\dfrac{z^{1/\theta-1}\exp(-z/\theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}}}{\dfrac{h_0(t)}{\left(1 + \theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)^{-1/\theta-1}}} \\ &= \frac{\left(1/\theta + \Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)^{1/\theta+1}}{\Gamma\left(1/\theta + 1\right)} z^{(1/\theta+1)-1}\exp\left(-z\left(1/\theta + \Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)\right) \end{aligned} \tag{3.23}$$

bulunur ve bu eşitlik için $Z \sim \Gamma(1/\theta + 1, 1/\theta + \Lambda_0(t)\exp(\beta' X))$ olduğu görülmektedir. O halde t anında bozulan birimlere ait kırılganlığın beklenen değeri ve varyansı aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$E\left(Z \setminus X, T = t\right) = \frac{1 + \theta}{1 + \theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)} \tag{3.24}$$

$$V\left(Z \setminus X, T=t\right)=\frac{\theta(1+\theta)}{\left(1+\theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right)^2} \tag{3.25}$$

Eşitlik (3.19) ve (3.24) karşılaştırılırsa, t anında bozulan birimlerin sağkalanlara kıyasla daha yüksek kırılganlık ortalamasına sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, yüksek kırılganlığa sahip birimlerin daha erken bozulmasını açıklamaktadır. Ayrıca yüksek kırılganlığa sahip birimler bozuldukça popülasyona ait kırılganlık varyansının zaman içinde azaldığı görülmektedir. Sonuç olarak popülasyon zaman içinde mutlak olarak daha homojen yapı seyretmeye başlayacaktır [35].

Her bir birim için gözlenemeyen heterojenlik Z, kırılganlığın sağkalım süresi ve sansür değişkeni üzerinde koşullu dağılımı ile tahmin edilebilir. Eşitlik (3.19) ve (3.24) göz önüne alınırsa, bir birime ait tahmin edilen kırılganlık, δ birimin sansür değişkeni olmak üzere aşağıdaki şekilde hesaplanır [35]:

$$\hat{Z}=\frac{1+\theta\delta}{1+\theta\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)} \tag{3.26}$$

3.1.2 Kırılganlık Dönüşümleri

Kırılganlık modellerinde koşulsuz sağkalım, hazard ve olasılık yoğunluk fonksiyonları Laplace dönüşümü yardımıyla bulunabilmektedir. $[0,\infty)$ aralığında tanımlı bir $f(x)$ fonksiyonu için Laplace dönüşümü aşağıdaki şekilde tanımlanır ve bu dönüşüm limitin mevcut olduğu s'ler için tanımlı bir fonksiyondur:

$$\mathcal{L}\{s\}=E[e^{-sx}]=\int_0^\infty e^{-sx} f(x)d(x) \tag{3.27}$$

(3.27) ile verilen eşitliğin koşulsuz sağkalım fonksiyonuyla benzer olduğu görülmektedir. $f(x)$ fonksiyonu yerine kırılganlık dağılımı ve s yerine koşullu birikimli hazard fonksiyonunu yazarsak koşulsuz sağkalım fonksiyonu kolayca elde edilir.

$$\begin{aligned} S(t)=\int_0^\infty S(t \setminus z)g(z)d(z) &= E[e^{-\Lambda_0(t)\exp(\beta' X)z}] \\ &= \int_0^\infty e^{-\Lambda_0(t)\exp(\beta' X)z} g(z)d(z) \\ &= \mathcal{L}\left\{\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right\} \end{aligned} \tag{3.28}$$

Kırılganlık dağılımının Laplace dönüşümü ve bu dönüşümün birinci türevi $\mathcal{L}'\{.\}$ yardımıyla koşulsuz hazard ve koşulsuz yoğunluk fonksiyonları elde edilir.

$$h(t) = -h_0(t)\frac{\mathcal{L}'\left\{\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right\}}{\mathcal{L}\left\{\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right\}} \tag{3.29}$$

$$f(t) = -h_0(t)\mathcal{L}'\left\{\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right\} \tag{3.30}$$

Kırılganlık değişkeninin beklenen değeri ve varyansı bu dönüşüm yardımıyla bulunabilir.

$$E(z) = -\mathcal{L}'\{0\} \tag{3.31}$$

$$V(z) = \mathcal{L}''\{0\} - \left(\mathcal{L}'\{0\}\right)^2 \tag{3.32}$$

Gamma dağılımı, Laplace dönüşümü için matematiksel avantaj sağlamaktadır. Örneğin kırılganlık dağılımı pozitif durağan olarak alınırsa bu dağılımın momentleri olmadığı için fonksiyonların kapalı formunun Laplace dönüşümü ile elde edilmesi zordur. Ancak gamma, bu dönüşümlerde büyük avantaj sağlar. (3.28)'de verilen eşitlikte gamma yoğunluğunu yerine yazarsak, (3.14)'de verilen eşitliğin aynısı elde edilmiş olunur;

$$\begin{aligned}\mathcal{L}\left\{\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right)\right\} &= \int_0^\infty e^{-\Lambda_0(t)\exp(\beta' X)z}\frac{1}{\Gamma(k)}\lambda^k z^{k-1}e^{-\lambda z}d(z) \\ &= \int_0^\infty \frac{e^{-z(\lambda+\Lambda_0(t)\exp(\beta' X))}\lambda^k z^{k-1}}{\Gamma(k)}\frac{(\lambda+\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right))^k}{(\lambda+\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right))^k}d(z) \\ &= \frac{\lambda^k}{(\lambda+\Lambda_0(t)\exp\left(\beta' X\right))^k}\end{aligned} \tag{3.33}$$

Ayrıca kırılganlık değişkeni z'nin beklenen değer ve varyansı, Laplace dönüşümünün birinci ve ikinci türevleri yardımıyla da yazılabilir;

$$E(z) = -\mathcal{L}'\{0\} = k/\lambda \tag{3.34}$$

$$V(z) = \mathcal{L}''\{0\} - \left(\mathcal{L}'\{0\}\right)^2 = k/\lambda^2 \tag{3.35}$$

3.1.3 Olabilirlik Fonksiyonu

Gamma kırılganlığına sahip OH modellerinde koşullu olabilirlik fonksiyonu, koşullu hazard ve koşullu sağkalım fonksiyonları yardımıyla bulunur. Sağkalım sürelerine ait dağılım yapısının bilindiği ve ψ'nin bu dağılıma ait bilinmeyen parametre vektörünü gösterdiği varsayılsın. $i = 1, 2, ..., n$ birime ait koşullu olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki gibidir;

$$\begin{aligned} L(\psi, \beta \setminus z_1, z_2, ..., z_n, X_i) &= \prod_{i=1}^{n} \left\{ \left[h(t_i; \psi \setminus z, X_i) \right]^{\delta_i} S\left[(t_i; \psi \setminus z_i, X_i) \right] \right\} \\ &= \prod_{i=1}^{n} \left\{ \left[z_i h_0(t_i; \psi) \exp\left(\beta' X_i \right) \right]^{\delta_i} \left[e^{-z_i \Lambda_0(t_i;\psi) \exp(\beta' X_i)} \right] \right\} \end{aligned} \tag{3.36}$$

Olabilirlik fonksiyonunda temel hazardın parametreleri ψ, regresyon parametreleri β ve birimlere ait kırılganlık değişkeni Z bilinmeyendir. Kırılganlık dağılımının $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olduğu varsayımı altında, kırılganlık terimleri üzerinden integral alarak popülasyona ait koşulsuz olabilirlik fonksiyonu kapalı formda elde edilebilir. Ayrıca n adet bilinmeyen z_i yerine sadece kırılganlık varyansı θ tahmin edilecektir. Tüm birimler göz önüne alındığında popülasyona ait koşulsuz olabilirlik fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned} L(\psi, \theta, \beta) &= \prod_{i=1}^{n} \int_0^{\infty} \left\{ \left[z_i h_0(t_i; \psi) \exp\left(\beta' X_i \right) \right]^{\delta_i} \left[e^{-z_i \Lambda_0(t;\psi) \exp(\beta' X_i)} \right] \frac{z^{1/\theta - 1} \exp(-z/\theta)}{\Gamma(1/\theta) \theta^{1/\theta}} d(z) \right\} \\ &= \prod_{i=1}^{n} \frac{\left(h_0(t_i; \psi) \exp(\beta' X_i) \right)^{\delta_i} \Gamma(1/\theta + \delta_i)}{\theta^{1/\theta} \Gamma(1/\theta) \left(1/\theta + \Lambda_0(t_i; \psi) \exp\left(\beta' X \right) \right)^{1/\theta + \delta_i}} \end{aligned} \tag{2.37}$$

Olabilirlik fonksiyonunun logaritması kullanılarak ψ, θ ve β bilinmeyen parametreleri için EÇO tahminleri bulunabilir. Ayrıca tahminlerin varyans-kovaryans matrisi, log-olabilirlik fonksiyonunun kısmi türevleri yardımıyla elde edilebilir. Parametre vektörü $\eta = (\psi, \theta, \beta)$ ile gösterilirse Hessian matrisi $H(\eta)$ olmak üzere gözlenen bilgi matrisi $I(\eta) = -H(\eta)$ şeklinde hesaplanır. Parametrelerin varyansları ise gözlenen bilgi matrisinin tersi alındığında elde edilen matrisin diyagonal elemanlarıdır. Gamma kırılganlık modeli için log-olabilirlik fonksiyonu aşağıda verilmiştir.

$$\log L(\psi,\theta,\beta) = \log\left(L(\psi,\theta,\beta)\right)$$
$$= \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log(\theta) - \log\Gamma(1/\theta) + \log\Gamma(1/\theta+\delta_i) + \delta_i\left(\log h_0(t_i;\psi) + \beta' X\right)$$
$$-(1/\theta+\delta_i)\log\left(1+\theta\Lambda_0(t_i;\psi)\exp\left(\beta' X\right)\right) \tag{2.38}$$

3.2 Parametrik Gamma Kırılganlık Modelleri

Temel hazard fonksiyonun dağılımına göre farklı parametrik gamma kırılganlık modelleri mevcuttur. Gamma kırılganlığına sahip üstel, Weibull ve Gompertz modelleri uygulamada en sık kullanılan modellerdir.

3.2.1 Gamma Kırılganlığına Sahip Üstel Model

Popülasyondaki her bir birimin hazardının sabit olduğu ancak popülasyonun heterojen yapıda olduğu durumlarda kullanılan model türüdür. Sağkalım sürelerinin üstel dağıldığı ve kırılganlık dağılımının $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olduğu bir modelde temel hazard $h_0(t) = \lambda$'dır. Gözlenen açıklayıcı değişkenlerin etkisi üstel dağılımın tek parametresi olan λ ile $\lambda = \exp(\beta_0)$ olarak yeniden parametrize edilirse koşulsuz sağkalım ve hazard fonksiyonu sırasıyla aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$S(t) = \left[1+\theta t \exp\left(\beta' X\right)\right]^{-1/\theta} \tag{3.39}$$

$$h(t) = \frac{\exp\left(\beta' X\right)}{1+\theta t \exp\left(\beta' X\right)} \tag{3.40}$$

3.2.2 Gamma Kırılganlığına Sahip Weibull Model

Sağkalım sürelerinin Weibull dağıldığı ve kırılganlık dağılımının $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olduğu bir modelde temel hazard $h_0(t) = \lambda p t^{p-1}$'dir. Weibull dağılımının ölçek parametresi üstel modelde olduğu gibi yeniden parametrize edilirse koşulsuz sağkalım ve hazard fonksiyonu sırasıyla aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$S(t) = \left[1+\theta t^{p} \exp\left(\beta' X\right)\right]^{-1/\theta} \tag{3.41}$$

$$h(t)=\frac{pt^{p-1}\exp\left(\beta' X\right)}{1+\theta t^{p}\exp\left(\beta' X\right)} \tag{3.42}$$

3.2.3 Gamma Kırılganlığına Sahip Gompertz Model

Sağkalım sürelerinin Gompertz dağıldığı ve kırılganlık dağılımının $Z\sim \text{Gamma}(1/\theta,1/\theta)$ olduğu bir modelde $\exp(\lambda)=\alpha$ olarak tanımlanırsa temel hazard $h_0(t)=\alpha\exp(pt)$ 'dir Gözlenen ve ölçülebilen açıklayıcı değişkenlerin hazard üzerindeki etkisi yok sayılırsa, popülasyona ait koşulsuz sağkalım ve hazard fonksiyonu,

$$S(t)=\left[1+\theta\frac{\lambda}{p}\left(\exp(pt)-1\right)\right]^{-1/\theta} \tag{3.43}$$

$$h(t)=\frac{\lambda\exp(pt)}{1+\theta\frac{\lambda}{p}\left(\exp(pt)-1\right)} \tag{3.44}$$

olarak yazılabilir. Wienke çalışmasında [40] temel hazardı Gompertz seçerek tek değişkenli kırılganlık modelleri ile ilgili önemli bir konuya işaret etmiştir. Çalışmada, farklı Gompertz dağılım parametrelerine sahip iki popülasyon ele alınmış ve bu popülasyonlardan biri diğerine kıyasla daha yüksek kırılganlığa sahip olduğu gözlenmiştir. Kırılganlığı yüksek olan popülasyondaki birimler daha erken bozulma eğiliminde oldukları için, koşulsuz hazard fonksiyonu zamanla azalma eğiliminde olmuştur. Bu gerçek, iki popülasyonun koşulsuz hazardlarının grafiksel gösteriminde üstüste binme etkisine (crossing-over) sebep olmuştur. Üstüste binme etkisi, OH varsayımının sağlanmadığının en güçlü işaretlerindendir. Böylece bireysel hazardların OH varsayımını sağladığı ancak popülasyon hazardlarının bu varsayımı bozduğu söylenebilir. Örnek vermek gerekirse iki birime ait açıklayıcı değişkenler $X^{(1)}=1$ ve $X^{(2)}=0$ olarak gösterilsin. Koşulsuz hazard fonksiyonlarının oranı

$$\hat{HO}=\frac{h(t\setminus X^{(1)})}{h(t\setminus X^{(2)})}=\frac{\frac{h_0(t)e^{\beta}}{1+\theta\Lambda_0(t)e^{\beta}}}{\frac{h_0(t)}{1+\theta\Lambda_0(t)}}=e^{\beta}\frac{1+\theta\Lambda_0(t)}{1+\theta\Lambda_0(t)e^{\beta}} \tag{2.45}$$

olarak bulunur. Hazardların oranı zamandan bağımsız olmadığı için ve OH varsayımının bozulduğu görülür. Böyle bir durumda, $\hat{S}(t_1)$ ve $\hat{S}(t_2)$ iki popülasyona ait koşulsuz sağkalım fonksiyonlarının Kaplan-Meier tahmini olmak üzere, $\log(-\log(\hat{S}(t_1)))$ ve $\log(-\log(\hat{S}(t_2)))$'nin $\log(t)$'ye karşı çizilen eğrileri başta paralel bir yapı seyredecek ve zamanla birleşmeye yani üstüste binme etkisi gözlenmeye başlayacaktır. Sonuç olarak araştırmacı hazardların oranı varsayımı sağlanmadığından dolayı bu iki popülasyon için OH modeli kullanmanın uygun olmayacağını düşünecektir. Bu durum olasıdır ve X açıklayıcı değişkeninin etkisinin zamanla azaldığı sonucuna ulaşılabilir. Ancak X'in etkisi gerçekte zamanla sabitse, gözlenemeyen heterojenliğin varlığı araştırılmalı ve kırılganlığı göz önünde tutan OH modeli kullanılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, OH varsayımını bozan etkiler sadece zamana bağlı açıklayıcı değişkenlerden kaynaklı olmayıp, gözlenemeyen heterojenlik sebebiyle ortaya çıkmış olabilmekte ve bu iki olguyu birbirinden ayırmak oldukça önem arz etmektedir. Bu konuyla ilgili en önemli çalışmalardan biri Follman ve Goldberg [48] tarafından yapılmıştır.

BÖLÜM 4

ÇOK DEĞİŞKENLİ KIRILGANLIK MODELLERİ

Tek değişkenli sağkalım analizi, her bir birim için ilgilenilen olaya ait tek bir sağkalım süresi ve buna bağlı olarak tek bir sansür değişkeni olduğu durumlarda kullanılır. Tezin 2. ve 3. kısmı, bu tip veri için popülasyonun homojen olup olmamasına bağlı olarak kullanılan yöntemleri içermektedir.

Bazı durumlarda bir birime ait birden fazla sağkalım süresi kayıt edilebilir. İlgilenilen olayın ölüm veya bozulma olmadığı bir çalışmayı ele alalım. Bu olay bir tümörün tekrarlaması, kalp krizi veya kulak iltihabı olabilir ve bir birim için birden fazla defa tekrarlanmış olabilir (recurrent events). Benzer biçimde birime ait bozulma, birden fazla sebep ile meydana gelebilir. Bu duruma, kanserli hastaların ameliyat veya hastane enfeksiyonundan ölmesi örnek verilebilir. Burada ameliyat ve hastane enfeksiyonu yarışan riskler (competing risks) olarak adlandırılır. Bununla birlikte kendini yenileyen sistemlerde (repairable systems) hem yarışan hem de tekrarlanan riskler söz konusu olabilir. Bu gibi durumlarda veri seti çok değişkenli olarak adlandırılır.

Vaupel vd. tarafından [3] önerilen tek değişkenli kırılganlık modelinde her birimin kendine has kırılganlığa sahip olduğu ve hazard oranındaki bireysel farklılıkların bu kırılganlık ile açıklandığı varsayılmaktadır [20]. Çok değişkenli heterojen popülasyonlu sağkalım verileri için sağkalım sürelerinin modellenmesi ise ilk olarak Clayton tarafından [5] yapılmıştır. Bu model, OH modellerinin en önemli varsayımlardan biri olan farklı birimlere ait sağkalım sürelerinin istatistiksel bağımsızlığı genişletilerek birçok uygulama alanı yaratmıştır.

Paylaşılmış kırılganlık modeli (shared frailty model) ve korelasyonlu kırılganlık modeli (correlated frailty model), çok değişkenli sağkalım verilerini modellemede en sık

kullanılan yöntemler arasındadır. Paylaşılmış kırılganlık modelinde aynı kırılganlığa sahip birimler bir küme olarak düşünülür. Aynı genetik yapıya sahip aile bireyleri, bir bireyin iki böbreği ve bir ailedeki ikiz kardeşler kümeye örnek olarak verilebilir. Kırılganlık, kümedeki birimler için zamandan bağımsız ve ortaktır, yani paylaşılmıştır. Kırılganlık değişkeni bir kümedeki sağkalım sürelerinin bağımlılığının açıklanmasında kullanılır ve her bir kümedeki sağkalım süreleri, paylaşılan kırılganlığa göre koşullu olarak bağımsızdır. Paylaşılmış kırılganlık modelinde kümedeki tüm birimler için Z dejenere bir dağılım özelliği gösterirse, kümedeki sağkalım sürelerinin bağımsız olduğu söylenir ve model standart OH modeline indirgenir. Küme sayısı 1 iken ise tek değişkenli kırılganlık modelinden bahsedilebilir. Görüldüğü üzere, tek değişkenli kırılganlık modeli birimler arası heterojenliği modellerken, paylaşılmış kırılganlık modeli kümeler arasındaki heterojenliği modellemek için kullanılmaktadır. Korelasyonlu kırılganlık modeli ise paylaşılmış kırılganlık modelinin genişletilmiş bir halidir. Modelde kırılganlığın kümedeki birimleri için ortak olmadığı, birimlere ait kırılganlıkların korelasyonlu olduğu varsayılır. Kırılganlıklar arası korelasyon 1'e eşit olduğu durumda ise paylaşılmış kırılganlık modelinden söz edilebilir [35]. Korelasyonlu kırılganlık modeli bu tezin kapsamı dışındadır.

4.1 Paylaşılmış Kırılganlık Modeli

Çalışma grubunda N adet kümenin $(i=1,...,N)$ ve her bir kümede n_i adet birimin olduğu varsayılsın. t_{ij}, i-nci kümedeki j-nci birime $(j=1,...,n_i)$ ait gözlenen sağkalım süresini göstersin. X_{ij} ise i-nci kümedeki j-nci birime ait gözlenen açıklayıcı değişken olmak üzere, $z_i\ (>0)$ koşulu altında i-nci kümenin hazard fonksiyonu,

$$h(t_{ij} \setminus z_i, X_{ij}) = z_i h_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \qquad (4.1)$$

şeklinde ifade edilir. $h_0(.)$ ise kümedeki birimler için ortak olan temel hazard fonksiyonudur. Verilen paylaşılmış kırılganlık modelinde i-nci kümedeki sağkalım sürelerinin, z_i kırılganlık değişkenine göre koşullu bağımsız olduğu varsayılır. Aynı zamanda her bir küme için verilen z_i, bağımsız ve özdeş dağılımlı rasgele değişkenlerdir.

$Z = z_i$ ve $t_{ij} > 0$ için i-nci kümeye ait koşullu sağkalım fonksiyonu aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$\begin{aligned} S(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) &= S(t_{i1} \setminus z_i, X_{i1})...S(t_{in_i} \setminus z_i, X_{in_i}) \\ &= \exp(-z_i \Lambda_0(t_{i1}) e^{\beta' X_{i1}})...\exp(-z_i \Lambda_0(t_{in_i}) e^{\beta' X_{in_i}}) \\ &= \exp\left(-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right) \end{aligned} \quad (4.2)$$

Eşitlik (4.2)'de ortak birikimli hazard fonksiyonu $\Lambda_0(.) = \int_0^{t_{ij}} h_0(s)ds$ ve j-nci birime ait koşullu sağkalım fonksiyonu $S(.\setminus.) = \exp(-z_i \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}))$ şeklindedir. Benzer yolla, i-nci kümedeki birimlerin koşullu hazard fonksiyonu,

$$\begin{aligned} h(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) &= h(t_{i1} \setminus z_i, X_{i1})...h(t_{in_i} \setminus z_i, X_{in_i}) \\ &= z_i h_0(t_{i1}) \exp\left(\beta' X_{i1}\right)...z_i h_0(t_{in_i}) \exp\left(\beta' X_{in_i}\right) \\ &= z_i \left(\prod_{j=1}^{n_i} h_0(t_{ij}) \right) \left(\exp\left(\sum_{j=1}^{n_i} \beta' X_{ij} \right) \right) \end{aligned} \quad (4.3)$$

olarak gösterilir. İlgili kümedeki birimlerin çok değişkenli koşullu yoğunluk fonksiyonu ise koşullu sağkalım ve hazard fonksiyonlarının çarpımıdır ve aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$\begin{aligned} f(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) &= S(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i)...h(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) \\ &= \exp\left(-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right) \left(z_i \left(\prod_{j=1}^{n_i} h_0(t_{ij}) \right) \left(\exp\left(\sum_{j=1}^{n_i} \beta' X_{ij} \right) \right) \right) \end{aligned} \quad (4.4)$$

4.2 Paylaşılmış Gamma Kırılganlık Modeli

Ortalaması 1 varyansı θ olan tek parametreli gamma dağılımlı Z rasgele değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu $g(z)$ olmak üzere bir kümedeki sağkalım süreleri arasındaki bağımlılığın derecesi θ parametresi ile belirlenir. Bu bağımlılık Kendall'ın τ (tau) sıra-tabanlı istatistiği ile $\tau = \theta / \theta + 2$ olarak ölçülebilir [12], [35]. i-nci kümedeki birimlerin kırılganlık varyansı $\theta > 1$ ise, kırılganlık varyansı $\theta < 1$ olan kümeye kıyasla daha kırılgan, diğer bir değişle daha erken bozulma eğiliminde olduğu söylenebilir.

4.2.1 Koşulsuz Sağkalım ve Hazard Fonksiyonu

4.2.1.1 Koşulsuz Sağkalım Fonksiyonu

i-nci kümeye ait çok değişkenli koşulsuz sağkalım fonksiyonu, (4.2) ile verilen koşullu sağkalım fonksiyonunun gamma dağılımı üzerine integrasyonuyla bulunabilir.

$$\begin{aligned} S(t_{i1},...,t_{in_i}) &= \int S(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) g(z) dz \\ &= \exp\left(-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right) \frac{z^{1/\theta-1} \exp(-z/\theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}} dz \\ &= \left[1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right]^{-1/\theta} \end{aligned} \tag{4.5}$$

4.2.1.2 Koşulsuz Hazard Fonksiyonu

Koşulsuz hazard fonksiyonunu bulmak için tek değişkenli gamma kırılganlık modellerinde uygulanılan yol izlenir ve Eşitlik (3.12)'den yararlanılır. Tek değişkenli kırılganlık modelleri için verilen bu eşitlik, çok değişkenli olarak aşağıdaki şekilde revize edilebilir ve

$$\begin{aligned} h(t_{i1},...,t_{in_i}) &= \int_0^\infty h(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) g(z) d(z) \\ &= \left(\prod_{j=1}^{n_i} h_0(t_{ij}) \right) \left(\exp\left(\sum_{j=1}^{n_i} \beta' X_{ij} \right) \right) E(z_i \setminus T_{ij} > t_{ij}, X_i) \end{aligned} \tag{4.6}$$

ve $E(z_i \setminus T_{ij} > t_{ij}, X_i)$ ifadesinin bulunması gerekir. i-nci küme için verilen bir $T_{ij} > t_{ij}$ anındaki sağ kalan birimlerin kırılganlık yoğunluğu tek değişkenlide olduğu gibi Bayes teoremi yardımıyla bulunur. $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olmak üzere koşullu sağkalım, gamma yoğunluğu ve koşulsuz sağkalım fonksiyonları yerine yazılırsa

$$g(z_i \setminus X_i, T_{ij} > t_{ij}) = \frac{S(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) g(z)}{S(t_{i1},...,t_{in_i})}$$

$$= \frac{\exp\left(-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right) \frac{z_i^{1/\theta - 1} \exp(-z_i / \theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}}}{\left[1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right]^{-1/\theta}} \qquad (4.7)$$

$$= \frac{\left(\frac{1}{\theta} + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp\left(\beta' X_{ij}\right) \right)^{1/\theta}}{\Gamma\left(1/\theta\right)} z_i^{(1/\theta - 1)} \, e^{\left(-z_i \left(\frac{1}{\theta} + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp\left(\beta' X_{ij}\right) \right) \right)}$$

elde edilir ve bu eşitliğin $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}))$ olduğu görülür. O halde i-nci kümedeki $T_{ij} > t_{ij}$ anındaki sağ kalan birimlere ait kırılganlığın beklenen değeri ve varyansı sırasıyla aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$E(z_i \setminus T_{ij} > t_{ij}, X_i) = \frac{1}{1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij})} \qquad (4.8)$$

$$V(z_i \setminus T_{ij} > t_{ij}, X_i) = \frac{\theta}{(1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}))^2} \qquad (4.9)$$

$E(z_i \setminus T_{ij} > t_{ij}, X_i)$ eşitliği (4.6)'da yerine yazılırsa, verilen bir $T_{ij} > t_{ij}$ anında ilgili kümedeki sağ kalan birimlerin koşulsuz hazard fonksiyonu aşağıdaki gibi bulunur:

$$h(t_{i1},...,t_{in_i}) = \frac{\left(\prod_{j=1}^{n_i} h_0(t_{ij}) \right) \left(\exp\left(\sum_{j=1}^{n_i} \beta' X_{ij} \right) \right)}{1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij})} \qquad (4.10)$$

i-nci kümede $T_{ij} = t_{ij}$ anında bozulan birimlere ait ortalama kırılganlık benzer biçimde bulunabilir. $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olmak üzere koşullu yoğunluk, gamma yoğunluğu ve koşulsuz yoğunluk fonksiyonları yerine yazılırsa t_{ij} anında bozulan birimin kırılganlık yoğunluğu

$$g(z_i \setminus X_i, T_{ij} = t_{ij}) = \frac{f(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) g(z)}{f(t_{i1},...,t_{in_i})}$$

$$= \frac{z_i \prod_{j=1}^{n_i} h_0(t_{ij}) \exp\left(-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right) \frac{z_i^{1/\theta - 1} \exp(-z_i / \theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}}}{\left[1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right]^{-1/\theta - 1}} \quad (4.11)$$

$$= \frac{\left(\frac{1}{\theta} + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp\left(\beta' X_{ij}\right) \right)^{1/\theta + 1}}{\Gamma\left(1/\theta + 1\right)} z_i^{(1/\theta + 1) - 1} \mathrm{e}^{\left(-z_i \left(\frac{1}{\theta} + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp\left(\beta' X_{ij}\right) \right) \right)}$$

olarak bulunur ve bu eşitlik için $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta + 1, 1/\theta + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t) \exp(\beta' X))$ olduğu görülür. O halde t_{ij} anında bozulan birimlere ait kırılganlığın beklenen değeri ve varyansı sırasıyla aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$E(z_i \setminus T_{ij} = t_{ij}, X_i) = \frac{1 + \theta}{1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij})} \quad (4.12)$$

$$V(z_i \setminus T_{ij} = t_{ij}, X_i) = \frac{\theta(1 + \theta)}{(1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}))^2} \quad (4.13)$$

Her bir kümedeki birimlere ait paylaşılan ve gözlenemeyen heterojenlik z_i, tek değişkenli gamma kırılganlık modelinde olduğu gibi tahmin edilebilir. δ_{ij}, i-nci kümedeki j-nci gözlemin sansür değişkeni olmak üzere kümedeki bozulan birimlerin sayısı (ilgilenilen olayı yaşamış birim sayısı) $D_i = \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij}$ ile gösterilsin. Eşitlik (4.8) ve (4.12) göz önüne alnırsa, i-nci küme için tahmin edilen kırılganlık aşağıdaki şekilde [24].

$$\hat{Z}_i = \frac{1 + \theta D_i}{1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij})} \quad (4.14)$$

4.3 Kırılganlık Dönüşümleri

Kırılganlık modellerinde popülasyona ait koşulsuz sağkalım fonksiyonu aynı zamanda Laplace dönüşümü yardımı ile bulunabilir. $\mathcal{L}$ kırılganlık değişkeninin Laplace dönüşümü olmak üzere i-nci kümenin koşulsuz sağkalım fonksiyonu aşağıdaki şekilde yazılabilir;

$$\begin{aligned} S(t_{i1},...,t_{in_i}) &= \int_0^\infty S(t_{i1},...,t_{in_i} \setminus z_i, X_i) g(z) d(z) \\ &= \int_0^\infty \exp\left(-z_i \Lambda_0(t_{i1}) \exp(\beta' X_{i1})\right) ... \exp\left(-z_i \Lambda_0(t_{in_i}) \exp(\beta' X_{in_i})\right) g(z) dz \quad (4.15) \\ &= \mathcal{L}\left\{ \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right\} \end{aligned}$$

Gamma yoğunluğu (4.15)'de yerine yazılırsa ilgili kümenin çok değişkenli koşulsuz sağkalım fonksiyonu, Laplace dönüşümü yardımıyla Eşitlik (4.5)'deki gibi bulunur

$$\begin{aligned} S(t_{i1},...,t_{in_i}) &= \left[1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta' X_{ij}) \right]^{-1/\theta} \\ &= \left[\sum_{j=1}^{n_i} S(t_{ij})^{-\theta} - (n_i - 1) \right]^{-1/\theta} \end{aligned} \quad (4.16)$$

4.3.1 Kopula Modelleri

Paylaşılmış kırılganlık modelleri için uygulamada en sık kullanılan veri setleri, kümelerdeki gözlem sayısının $j = 1, 2$ olduğu çalışmalardır. İkili (bivariate) kırılganlık modellerinin önemli bir özelliği vardır. Archimedean kopula ve paylaşılmış kırılganlık modelleri arasındaki ilişki sayesinde koşulsuz sağkalım fonksiyonu elde edilebilir. Kırılganlık dağılımı gamma olduğunda ise Clayton-Oakes kopula modeli kullanılır.

T_1 ve T_2 sağkalım sürelerine ait marjinal dağılımlar sırasıyla $F_1(t_1)$ ve $F_2(t_2)$ olmak üzere ikili dağılım fonksiyonu $F(t_1, t_2)$ ile gösterilsin. Sklar'ın teoremine göre [49] tüm (t_1, t_2)'ler için aşağıda tanımlanan $C : [0,1] \times [0,1] \to [0,1]$ kopulası $t_1 \in (0, \infty)$ ve $t_2 \in (0, \infty)$ için tektir (unique).

$$F(t_1, t_2) = C\left(F_1(t_1), F_2(t_2)\right) \quad (4.17)$$

Benzer şekilde sağkalım sürelerinin marjinal sağkalım fonksiyonları sırasıyla $S_1(t_1)$ ve $S_2(t_2)$ olmak üzere ikili sağkalım fonksiyonu $S(t_1,t_2)$'dir ve tüm (t_1,t_2)'ler için aşağıda tanımlanan $\bar{C}:[0,1]\times[0,1]\to[0,1]$ sağkalım kopulası $t_1\in(0,\infty)$ ve $t_2\in(0,\infty)$ için tektir.

$$S(t_1,t_2)=\bar{C}\left(S_1(t_1),S_2(t_2)\right) \tag{4.18}$$

$u\in[0,1]$ ve $v\in[0,1]$ sağkalım sürelerinin marjinal dağılımlarını göstermek üzere, $\bar{C}$ ve C arasındaki ilişki aşağıdaki şekildedir:

$$\bar{C}(u,v)=u+v-1+C(1-u,1-v) \tag{4.19}$$

4.3.1.1 Archimedean Kopula ve Paylaşılmış Kırılganlık

Kopula modelleri ve kırılganlık modelleri arasındaki ilişkiyi göstermek için Archimedean sağkalım kopulası kullanılır. $u=S_1(.)$ ve $v=S_2(.)$ olmak üzere C_ρ aşağıdaki şekilde tanımlanırsa Archimedean kopula adını almaktadır;

$$C_\rho(u,v)=p\left(p^{-1}(u)+p^{-1}(v)\right) \tag{4.20}$$

$p(.)$ konveks fonksiyonuna C kopulasının üreticisi denir ve ρ ile parametrize edilerek bağımlılığın yapısı tanımlanır. Üretici, negatif olmayan ve $p(0)=1$, $p(1)=0$ koşullarını sağlayan $[0,\infty)$ üzerinde tanımlı artmayan bir fonksiyondur. $p^{-1}(.)$ ise üretici fonksiyonun tersini gösterir [50]. $p(.)$ üretici fonksiyonu $g(z)$ kırılganlık dağılımının Laplace dönüşümü olarak tanımlanırsa, C_ρ kopulası paylaşılmış kırılganlık modeline indirgenir [51]. Bu gerçek şu şekilde açıklanır:

- Paylaşılmış kırılganlık modelinde kullanılan klasik yöntem göz önüne alınsın. T_1 ve T_2'nin bağımsızlığı koşulunda Eşitlik (3.28)'de verilen Laplace dönüşümü, $S_1(T_1)$ ve $S_2(T_2)$ için ayrı ayrı tanımlanabilinir[1];

  $$S_1(t_1)=\mathcal{L}\left\{\Lambda_{01}(t_1)\right\} \text{ ve } S_2(t_2)=\mathcal{L}\left\{\Lambda_{02}(t_2)\right\} \tag{4.21}$$

[1] Gösterim kolaylığı adına gözlenen açıklayıcı değişkenlerin etkisini ihmal edilmiştir.

Böylelikle koşulsuz birikimli marjinal hazard fonksiyonları Laplace dönüşümüyle ifade edilebilinir;

$$\Lambda_{01}(t_1) = \mathcal{L}^{-1}\{S_1(t_1)\} \text{ ve } \Lambda_{02}(t_2) = \mathcal{L}^{-1}\{S_2(t_2)\} \tag{4.22}$$

- Z kırılganlığı altında iki değişkenli koşulsuz sağkalım fonksiyonu;

$$\begin{aligned} S(t_1,t_2) &= \int_0^\infty S_1(t_1 \setminus z) S_2(t_2 \setminus z) g(z) dz \\ &= \int_0^\infty \exp\left(-z(\Lambda_{01}(t_1) + \Lambda_{02}(t_2))\right) g(z) dz \\ &= \mathcal{L}\{\Lambda_{01}(t_1) + \Lambda_{02}(t_2)\} \end{aligned} \tag{4.23}$$

olarak bulunur. (4.22)'deki ilişki, (4.23)'de yerine yazılırsa, klasik yöntemle aşağıdaki gibi elde edilen iki değişkenli koşulsuz sağkalım fonksiyonunun Archimedean sağkalım kopulası ile benzer formda olduğu sonucuna ulaşılır.

$$S(t_1,t_2) = \mathcal{L}\left\{\mathcal{L}^{-1}\{S_1(t_1)\} + \mathcal{L}^{-1}\{S_2(t_2)\}\right\} \tag{4.24}$$

4.3.1.2 Clayton-Oakes Kopula ve Paylaşılmış Gamma Kırılganlık

Clayton-Oakes kopulası [5], [17], Archimedean sağkalım kopulası ailesindendir ve bazı kaynaklarda Clayton sağkalım kopulası olarak da adlandırılır. Archimedean kopulasında kırılganlık değişkeninin dağılımıyla ilgili temel bir varsayım yokken, Clayton-Oakes [5] gamma dağılımını kullanarak sağkalım kopulasını tanımlamıştır. $u = S_1(.)$ ve $v = S_2(.)$ olmak üzere sağkalım kopulası;

$$C_\theta(u,v) = \left(u^{-\theta} + v^{-\theta} - 1\right)^{-1/\theta} \tag{4.25}$$

şeklinde tanımlanır. θ parametresi marjinal sağkalım fonksiyonları arasındaki bağımlılığı ölçer. $\theta \to 0$ iken marjinal sağkalım fonksiyonlarının bağımsızlığı ve $\theta \to \infty$ iken marjinal sağkalım fonksiyonlarının tam bağımlılığından söz edilebilir. Clayton-Oakes kopulası ile tanımlanan koşulsuz sağkalım fonksiyonunun, klasik paylaşılmış gamma kırılganlık modeliyle bulunanla aynı olduğu gerçeği şu şekilde açıklanır [20]:

- $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ için Eşitlik (4.5) ile verilen koşulsuz sağkalım fonksiyonu T_1 ve T_2'nin bağımsızlığı koşulunda aşağıdaki biçimde de yazılabilir;

$$S(t) = \left[1 + \theta\left\{\Lambda_{01}(t_1) + \Lambda_{02}(t_2)\right\}\right] \tag{4.26}$$

- Koşulsuz marjinal sağkalım fonksiyonları benzer şekilde tanımlanabilir:

$$S_1(t_1) = \left[1 + \theta\Lambda_{01}(t_1)\right]^{-1/\theta} \text{ ve } S_2(t_2) = \left[1 + \theta\Lambda_{02}(t_2)\right]^{-1/\theta} \tag{4.27}$$

(4.27)'deki eşitliklerden aşağıdaki ifadeler elde edilir:

$$\Lambda_{01} = \frac{S_1(t_1)^{-\theta} - 1}{\theta} \text{ ve } \Lambda_{02} = \frac{S_2(t_2)^{-\theta} - 1}{\theta} \tag{4.28}$$

- (4.28)'deki ifadeler (4.26)'de yerine yazılırsa;

$$S(t) = \left[1 + \left\{S_1(t_1)^{-\theta} - 1\right\} + \left\{S_2(t_2)^{-\theta} - 1\right\}\right] = \left[S_1(t_1)^{-\theta} + S_2(t_2)^{-\theta} - 1\right] \tag{4.29}$$

elde edilir. Bu ifadenin Eşitlik (4.16) ile verilen koşulsuz sağkalım fonksiyonunun $n_i = 2$ için özel bir hali olduğu görülmektedir. Ayrıca ifade, Clayton-Oakes kopulası ile aynı formdadır

4.4 Olabilirlik Fonksiyonu

Çok değişkenli gamma kırılganlık modellerinde koşullu olabilirlik fonksiyonu, koşullu hazard ve sağkalım fonksiyonları yardımıyla bulunur. Sağkalım sürelerine ait dağılım yapısının bilindiği ve ψ'nin bu dağılıma ait bilinmeyen parametre vektörünü gösterdiği varsayılsın. i-nci kümenin koşullu olabilirlik fonksiyonu $j = 1, 2, ..., n_i$ olmak üzere aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$\begin{aligned} L_i(\psi, \beta \setminus z_i, X_i) &= \prod_{j=1}^{n_i} h(t_{i1}, ..., t_{in_i} \setminus z_i, X_i)^{\delta_{ij}} S(t_{i1}, ..., t_{in_i} \setminus z_i, X_i) \\ &= \prod_{j=1}^{n_i} \left[z_i h_0(t_{ij}; \psi) \exp(\beta' X_{ij})\right]^{\delta_{ij}} \exp\left(-z_i \Lambda_0(t_{ij}; \psi) \exp(\beta' X_{ij})\right) \end{aligned} \tag{4.30}$$

Olabilirlik fonksiyonunda temel hazardın parametreleri ψ, regresyon parametreleri β ve kümeye ait kırılganlık değişkeni z_i bilinmeyendir. i-nci küme için koşulsuz olabilirlik fonksiyonu, koşullu olabilirliğin kırılganlık terimi üzerinden integrali alınarak

bulunabilir. $Z \sim \text{Gamma}(1/\theta, 1/\theta)$ olduğu varsayımı altında marjinal koşulsuz olabilirlik fonksiyonu $D_i = \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij}$ olmak üzere aşağıdaki şekildedir:

$$L_i(\psi, \theta, \beta) = \int_0^{\infty} L_i(\psi, \beta \setminus z_i, X_i) g(z) d(z)$$

$$= \frac{\Gamma(D_i + 1/\theta) \prod_{j=1}^{n_i} \left(h_0(t_{ij}; \psi) \exp(\beta' X_{ij}) \right)^{\delta_{ij}}}{\theta^{1/\theta} \Gamma(1/\theta) \left(1/\theta + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}; \psi) \exp(\beta' X_{ij}) \right)^{1/\theta + D_i}} \tag{4.31}$$

Çalışma gurubundaki tüm kümeler göz önüne alınacak olunursa koşullu olabilirlik fonksiyonu $i = 1, 2, ..., N;\ j = 1, 2, ..., n_i$ için

$$L(\psi, \theta, \beta) = \prod_{i=1}^{n} \frac{\Gamma(D_i + 1/\theta) \prod_{j=1}^{n_i} (h_0(t_{ij}; \psi) e^{\beta' X_{ij}})^{\delta_{ij}}}{\theta^{1/\theta} \Gamma(1/\theta) (1/\theta + \sum_{j=1}^{n_i} H_0(t_{ij}; \psi) e^{\beta' X_{ij}})^{1/\theta + D_i}} \tag{4.32}$$

şeklinde yazılır. Olabilirlik fonksiyonunun logaritması kullanılarak ψ, θ ve β bilinmeyen parametreleri için EÇO tahminleri bulunabilir. Ayrıca tahminlerin varyans-kovaryans matrisi, log-olabilirlik fonksiyonunun kısmi türevleri yardımıyla elde edilebilir. Parametre vektörü $\eta = (\psi, \theta, \beta)$ ile gösterilirse Hessian matrisi $H(\eta)$ olmak üzere gözlenen bilgi matrisi $I(\eta) = -H(\eta)$ şeklinde hesaplanır. Parametrelerin varyansları ise gözlenen bilgi matrisinin tersi alındığında elde edilen matrisin diyagonal elemanlarıdır. Çok değişkenli gamma kırılganlık modeli için log-olabilirlik fonksiyonu aşağıda verilmiştir:

$$\log L(\eta) = \log\left(L(\eta) \right)$$

$$= \sum_{i=1}^{N} [D_i \log(\theta) - \log\Gamma(1/\theta) + \log\Gamma(1/\theta + D_i) + \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left(\log h_0(t_{ij}; \psi) + \beta' X_{ij} \right)$$

$$- (1/\theta + D_i) \log\left(1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}; \psi) \exp\left(\beta' X_{ij} \right) \right)]$$

(4.33)

BÖLÜM 5

PAYLAŞILMIŞ KIRILGANLIK MODELLERİNDE TAHMİN YÖNTEMLERİ

Paylaşılmış kırılganlık modellerinde kullanılan tahmin yöntemleri temel hazardın dağılım bilgisine göre farklılaşmaktadır. Eğer temel hazard fonksiyonunun şekli ile ilgili çok az bilgi var ve örneklem sayısı yeterince büyükse yarı-parametrik yöntemler tercih edilir. Bu yöntemlerin en büyük avantajı uygulamada fazla varsayım gerektirmemesidir. Ancak temel hazardın dağılım yapısı biliniyor ise parametrik tahmin yöntemlerini kullanmak daha güvenilir sonuçlar üretmektedir.

5.1 Yarı-Parametrik Yaklaşımlar

5.1.1 EM Yaklaşımı

EM algoritması, eksik veri varlığında parametrelerin maksimum olasılık tahminlerini yapmak için kullanılan tekrarlı bir algoritmadır [52]. Paylaşılmış kırılganlık modelleri için algoritmanın E-adımında koşullu kırılganlıkların beklenen değerleri ve mevcut parametre tahminleri elde edilir. E-adımında tahmin edilen parametreler, M-adımında gerçek bilgi olarak alınır ve model parametreleri verilen beklenen değerlere göre olabilirlik fonksiyonunun maksimizasyonu ile elde edilir. E ve M adımları önceden belirlenen bir yakınsama kriteri sağlayıncaya dek tekrarlanır.

Kırılganlık dağılımı olarak gamma seçilirse E-adımında hesaplanması gereken koşullu beklenen kırılganlık kapalı formda ifade edilebilecek (Eşitlik 4.14) ve matematiksel işlemler kolaylaşacaktır. Kırılganlık teriminin sağkalım süreleri gibi gözlendiği varsayılırsa $i = 1,...,N$ ve $j = 1,...,n_i$ olmak üzere $(t_{ij}, \delta_{ij}, z_i)$ üçlüsünün koşullu tam olabilirlik fonksiyonu (full likelihood)

$$L(\theta,\beta \setminus z_i) = \prod_{i=1}^{N}\prod_{j=1}^{n_i} f\left(t_{ij},\delta_{ij},z_i;\beta,\theta\right) = \prod_{i=1}^{N}\prod_{j=1}^{n_i} f\left(t_{ij},\delta_{ij},z_i;\beta\right)\prod_{i=1}^{n} f\left(z_i;\theta\right) \quad (5.1)$$

şeklinde tanımlanabilir. Logaritması alınmış tam olabilirlik fonksiyonunun ilk kısmı $\log L_1(\beta \setminus z_i)$ ve ikinci kısmı $\log L_2(\theta \setminus z_i)$

$$\log L_1\left(\beta \setminus z_i\right) = \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{n_i}\left[\delta_{ij}\log\left(z_i h_0(t_{ij})\exp(\beta' X_{ij})\right) - z_i\Lambda_0(t_{ij})\exp(\beta' X_{ij})\right]$$
$$\log L_2(\theta \setminus z_i) = \sum_{i=1}^{N}\log\left(\frac{z^{1/\theta-1}\exp(-z/\theta)}{\Gamma(1/\theta)\,\theta^{1/\theta}}\right) \quad (5.2)$$

şeklindedir. Dikkat edilirse $\log L_1(\beta \setminus z_i)$, bir önceki bölümde Eşitlik (4.30) ile verilen i-nci küme için tanımlanan olabilirlik fonksiyonunun tüm kümeler için genelleştirilmiş ve logaritması alınmış halidir. Kırılganlık değerleri biliniyor olsaydı β parametreleri direkt tahmin edilebilirdi. Ancak z_i'ler gözlenemeyen etki olduklarından ötürü tahmin değerlerinin bulunması (E-adımında) ve bu tahminler kullanılarak β parametrelerinin tahmininde kullanılması (M-adımında) gerekmektedir. Paylaşılmış gamma kırılganlık modeli için parametre tahmininde kullanılan EM algoritmasının E ve M adımı aşağıda verilmiştir [20], [35].

M Adımı

Tezin 2. Kısmında verilen ve Cox OH modelinde kullanılan kısmi olabilirlik fonksiyonu (bkz: Eşitlik 2.42) , kırılganlık terimi göz önüne alınırsa

$$\log L_{kısmi}\left(\beta \setminus z_i\right) = \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{n_i}\delta_{ij}\left[\log(z_i) + \beta' X_{ij} - \log\left(\sum_{qw\in R(t_{ij})} z_q \exp(\beta' X_{qw})\right)\right] \quad (5.3)$$

olarak revize edilebilir. $R(t_{ij})$ ilgilenilen olayı yaşamamış ve sağkalım süresi sansürlenmemiş birimlerin ait olduğu risk kümesini göstermektedir $(t_{qw} \geq t_{ij})$. Algoritmanın k-nıncı adımında hesaplanan z_i ve $\log(z_i)$'nin koşullu beklenen değerleri sırasıyla $E^{(k)}(z_i)$ ve $E^{(k)}(\log z_i)$ olarak gösterilsin. Hesaplanan koşullu

beklenen değerler (5.3)'de yerine yazılır ve oluşturulan fonksiyonda sabit değer olarak alındığı için yeni log-kısmi olabilirlik fonksiyonu artık koşulsuzdur.

$$\log L(\beta)_{kismi} = \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{n_i}\delta_{ij}\left[E^{(k)}(\log z_i) + \beta' X_{ij} - \log\left(\sum_{qw\in R(t_{ij})} E^{(k)}(z_q)\exp(\beta' X_{qw})\right)\right] \quad (5.4)$$

(5.4)'ün maksimize edilmesiyle β parametrelerinin tahminleri elde edilir. $\theta^{(k)}$ için yeni tahmin değeri, z_i yerine $E^{(k)}(z_i)$ kullanılarak $\log L_2(\theta \setminus z_i)$ fonksiyonunun maksimize edilmesiyle bulunur.

E-Adımı

i-nci küme için algoritmanın $k+1$-inci adımında tahmin edilen kırılganlık aşağıdaki gibi yazılabilir (bkz: Eşitlik 4.14)

$$E^{(k+1)}(z_i) = \frac{1+\theta^{(k)}D_i}{1+\theta^{(k)}\sum_{j=1}^{n_i}\Lambda_0{}^{(k)}(t_{ij})\exp(\beta^{(k)\prime} X_{ij})} \quad (5.5)$$

Temel hazardın dağılım yapısı ile ilgili herhangi bir varsayım yapılmadığı için eşitlikte verilen $\Lambda_0(.)$ birikimli hazard fonksiyonu parametrik olmayan yöntemlere başvurularak tahmin edilir. m adet birime ait sıralanmış bozulma zamanları $t_{(l)} < \ldots < t_{(m)}$ olmak üzere $t_{(l)}$ anında bozulan birimlerin sayısı $D_{(l)}$ ile gösterilirse birikimli hazard fonksiyonunun Nelsen-Aalen tahmin edicisi aşağıdaki gibidir.

$$\Lambda_{0l}{}^{(k)} = \frac{D_{(l)}}{\sum_{qw\in R(t_{(l)})} E^{(k)}(z_q)\exp(\beta' X_{qw})} \quad (5.6)$$

EM algoritması ile elde edilen parametre tahminlerinin standart hataları tam olabilirlik fonksiyonunun kısmi türevleri yardımıyla elde edilir. Gözlenen bilgi matrisini tersi, tahmin edilen varyans-kovaryans matrisidir.

5.1.2 Cezalandırılmış Kısmi Olabilirlik Yaklaşımı

Kırılganlık dağılımı gamma olarak seçildiği takdirde bu yöntem ile bulunan parametre tahminleri, EM algoritmasıyla bulunan tahminlerin aynısıdır [28]. Gösterim karışıklığına

yol açmamak adına $w_i = \log z_i$ olmak üzere rasgele bir etki değişkeni tanımlansın. Ayrıca yalnızca bu kısım için θ'nın kırılgan değişkeninin değil rasgele etki değişkeninin varyansı olarak tanımlandığı unutulmamalıdır. Bu yaklaşımda (5.1) ile verilen tam olabilirlik fonksiyonunun ikinci kısmı ceza (penalty) terimi olarak düşünülür. Eğer rasgele etkinin gerçek değeri beklenen değerinden oldukça uzaksa ceza terimi oldukça büyük olur ve bu durum tam log-olabilirlik fonksiyonuna negatif katkı sağlar. Kısmi olabilirlik fonksiyonunda $w = (w_1, ..., w_n)$ rasgele etki göz önüne alınırsa cezalandırılmış kısmi olabilirlik (CKO) fonksiyonu aşağıdaki şekilde tanımlanır [20]:

$$L_{cko}(\beta, \theta \setminus w) = L_{kısmi}(\beta \setminus w) - L_{ceza}(\theta \setminus w) \tag{5.7}$$

Logaritması alınmış CKO fonksiyonunun kısmi olabilirlik fonksiyonu ve ceza fonksiyonu

$$\log L_{kısmi}(\beta \setminus w) = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left[(w_i + \beta' X_{ij}) - \log \left(\sum_{qw \in R(t_{ij})} \exp(w_i + \beta' X_{qw}) \right) \right]$$
$$\log L_{ceza}(\theta \setminus w) = -\frac{1}{\theta} \sum_{i=1}^{N} (w_i - \exp(w_i)) \tag{5.8}$$

şeklindedir. Log-CKO fonksiyonunun maksimizasyonunda içsel ve dışsal döngüler (inner and outer loop) kullanılır. İçsel döngüde, geçici bir θ değeri kullanılarak $\log L_{cko}(\beta, \theta \setminus w)$ fonksiyonunun maksimizasyonuyla β ve w'ların en iyi doğrusal yansız tahmincileri elde edilir. Dışsal döngüde ise $\hat{\beta}$ ve $\hat{w}$ yardımıyla θ'nın kısıtlı en çok olabilirlik tahmincisi elde edilir. Yöntemin en önemli dezavantajı θ tahmincisine ait standart hatanın gözlenen bilgi matrisinden elde edilememesidir. Bunun için çoğunlukla bootstrap örnekleme metodu kullanılır.

5.2 Parametrik Yaklaşımlar

Kırılganlık modellerinde temel hazardın dağılım yapısına ait bilgi varsa model parametrelerine ait EÇO tahminleri log-olabilirlik fonksiyonunun maksimize edilmesiyle bulunur. Kırılganlık dağılımının gamma olduğu varsayımı altında olabilirlik ve log-olabilirlik fonksiyonları sırasıyla eşitlik (4.32) ve (4.33) ile verilmişti.

Sağkalım sürelerinin dağılım yapısının doğru belirlenmesi ve dolayısıyla temel hazardın şeklinin doğru seçilmesi parametre tahminlerinin yansız ve etkin olması açısından

oldukça önemlidir. Kırılganlık modellerinde temel hazard için en sık kullanılan dağılımlar üstel, Weibull ve Gompertz'dir ([19], [21], [53], [54], [55], [56], [57]). Bu kısımda klasik EÇO tahmin yöntemini kullanarak parametre tahminlerinin nasıl yapıldığına dair bir örnek verilmiştir.

Sağkalım sürelerinin Weibull dağıldığı ve temel hazard fonksiyonunun şekil parametresinin $(p>0)$ aldığı değerlere göre sabit, azalan veya artan olabildiği varsayılsın. Weibull dağılımına ait temel hazard fonksiyonu ve temel birikimli hazard fonksiyonu

$$h_0(t)=\lambda p t^{p-1} \text{ ve } \Lambda_0(t)=\lambda t^p \tag{5.9}$$

şeklindedir $(t,\lambda,p>0)$. O halde $\psi=(\lambda,p)$ olmak üzere Weibull temel hazardlı paylaşılmış gamma kırılganlık modelinin log-olabilirlik fonksiyonu

$$\begin{aligned}\log L(\lambda,p,\theta,\beta)=\sum_{i=1}^{N}[&D_i\log(\theta)-\log\Gamma(1/\theta)+\log\Gamma(1/\theta+D_i)\\&+\sum_{j=1}^{n_i}\delta_{ij}\left(\log\lambda p t_{ij}{}^{p-1}+\beta' X_{ij}\right)\\&-(1/\theta+D_i)\log\left(1+\theta\sum_{j=1}^{n_i}\lambda t_{ij}{}^{p}\exp\left(\beta' X_{ij}\right)\right)]\end{aligned} \tag{5.10}$$

olarak revize edilebilir. Model parametrelerine ait EÇO tahmincileri $(\hat{\lambda},\hat{p},\hat{\theta},\hat{\beta})$, yukarıda verilen fonksiyonun kısmi türevleri yardımıyla bulunur. Buna göre her bir parametreye göre fonksiyonun birinci kısmi türevleri alınır, sıfıra eşitlenir ve tahmin edilecek model parametre sayısı kadar elde edilen denklem sistemleri çözülür. $\eta=(\lambda,p,\theta,\beta)$ olmak üzere fonksiyonun Weibull dağılımının ölçek parametresi λ'ya göre ilk kısmi türevi

$$\frac{\partial\log L(\eta)}{\partial\lambda}=\sum_{i=1}^{N}\left[\frac{(-1-\theta D_i)\sum_{j=1}^{n_i}t_{ij}^{p}e^{\beta' X_{ij}}}{1+\theta\sum_{j=1}^{n_i}\lambda t_{ij}^{p}e^{\beta' X_{ij}}}+\frac{D_i}{\lambda}\right] \tag{5.11}$$

şeklindedir. Benzer biçimde şekil parametresi p'ye göre fonksiyonun birinci kısmi türevi

$$\frac{\partial \log L(\eta)}{\partial p} = \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{(-1-\theta D_i)\sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}} \log t_{ij}}{1+\theta \sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}}} + \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} (p^{-1} + \log t_{ij}) \right] \tag{5.12}$$

iken, kırılganlık varyansı θ'ya göre kısmi türev alındığında aşağıdaki eşitlik bulunmaktadır:

$$\frac{\partial \log L(\eta)}{\partial \theta} = \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{(-\theta^{-1} - D_i)\sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}}}{1+\theta \sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}}} + \frac{\log\left(1+\theta \sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}}\right)}{\theta^2} + \frac{D_i}{\theta} + \frac{\Gamma'(1/\theta)}{\theta^2 \Gamma(1/\theta)} \right] \tag{5.13}$$

Son olarak log-olabilirlik fonksiyonunun regresyon parametresi β'ya göre alınan birinci kısmi türevi

$$\frac{\partial \log L(\eta)}{\partial \beta} = \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{(-1-\theta D_i)\sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}} X_{ij}}{1+\theta \sum_{j=1}^{n_i} \lambda t_{ij}^{p} e^{\beta' X_{ij}}} + \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} X_{ij} \right] \tag{5.14}$$

olmaktadır. Temel hazard fonksiyonunun şekli ne olursa olsun paylaşılmış gamma kırılganlık modeline ait olabilirlik fonksiyonu doğrusal olmayan bir fonksiyondur ve $\max \log L(\eta)$ probleminin çözümünde farklı sayısal yöntemler mevcuttur. Parametre kestirimlerinde kullanılan sayısal yöntemler iki grupta incelenebilir. Birincisi en hızlı iniş, Newton-Raphson, quasi-Newton ve eşlenik gradyan (conjugate gradient) gibi türeve dayalı algoritmaların kullanıldığı yöntemdir. Türevden bağımsız yöntemler ise özellikle türeve dayalı yöntemlerin sınırlılıklarından dolayı kullanılan sezgisel (heuristic) yöntemlerdir.

5.2.1 Türeve Dayalı Yöntemler

n boyutlu bir doğrusal olmayan denklem sisteminde (n bilinmeyenli n adet denklem sistemi), $f(x)$ fonksiyonunun her bir parametreye göre kısmi türevi, fonksiyonun gradyanı olarak adlandırılır ve $\nabla f(x)$ olarak gösterilir.

$$\nabla f(x)' = \frac{\partial f}{\partial x_1}, \frac{\partial f}{\partial x_2}, ..., \frac{\partial f}{\partial x_n}$$

Gradyan vektörü en hızlı tırmanış yönünü göstermektedir. Bu vektörün negatifi ise en hızlı iniş yönünü vermektedir. Eğer problem fonksiyonun maksimizasyonu ise gradyan, minimizasyonu ise negatif gradyan vektörü kullanılır.

5.2.1.1 En Hızlı İniş

Gradyan yöntemlerden en eski ve basit olan yöntemdir. $k=1$-inci iterasyonda başlangıç noktası x_1 olmak üzere aşağıdaki süreç tekrarlanır [58]:

Adım 1 Eğer $\nabla f(x_k)=0$ ise x_k minimum noktadır. Değilse, $f(x-l_k \nabla f(x_k))$ fonksiyonunun minimum değeri l_k^*, $-\nabla f(x_k)$ boyunca optimal adım büyüklüğüdür.

Adım 2 $x_{k+1}=x_k - l_k^* \nabla f(x_k)$ ve $k=k+1$ olarak yenilenir ve birinci adım tekrarlanır.

5.2.1.2 Eşlenik Gradyan

Bazı kaynaklarda Fletcher-Reeves yöntemi olarak geçer [59]. Bu yöntemde bir x_1 başlangıç noktası seçilir ve $S_1=-\nabla f(x_1)$ hesaplanır. $k=1$ olarak seçilerek aşağıdaki adımlara geçilir [58]:

Adım 1 $f(x_k+l_k S_k)$ fonksiyonunun minimum değeri l_k^*, S_k boyunca optimal adım büyüklüğüdür. $x_{k+1}=x_k+l_k^* S_k$ hesaplanır ve $\nabla f(x_{k+1})=0$ ise x_{k+1} minimum noktadır. $k=n$ ise 3. Adıma değilse 2. Adıma geçilir.

Adım 2 Aşağıdaki ifade hesaplanır. $k=k+1$ olarak yenilenir ve 1. Adım tekrarlanır.

$$S_{k+1} = -\nabla f(x_{k+1}) + \frac{\left|\nabla f(x_{k+1})\right|^2}{\left|\nabla f(x_k)\right|^2} S_k \qquad (5.15)$$

Adım 3 $f(x_{n+1}-l\nabla f(x_{n+1}))$ fonksiyonunun minimum değeri l^* bulunur ve $x_1=x_{n+1}-l^*\nabla f(x_{n+1})$ olarak yenilenerek Adım 1 tekrarlanır.

5.2.1.3 Newton-Raphson

a bir sayı, b elemanları sabitler olan bir vektör ve B pozitif tanımlı bir matris olmak üzere kuadratik bir fonksiyon aşağıdaki şekilde tanımlanır [60]:

$$f\left(x\right)=a+x'b+\frac{1}{2}x'Bx \tag{5.16}$$

Verilen quadratik fonksiyonun minimum noktası $x^{*}=-B^{-1}b$'dır. Fonksiyonun x_0 etrafındaki ikinci dereceden Taylor açılımı

$$h\left(x\right)=f\left(x_0\right)+\left(x-x_0\right)'\left(\nabla f\left(x_0\right)\right)+\frac{1}{2}\left(x-x_0\right)'\left(\nabla^2 f\left(x_0\right)\right)\left(x-x_0\right) \tag{5.17}$$

olarak tanımlanır. Burada $\mathrm{H}(\mathrm{x}_0)=\nabla^2 f\left(x_0\right)$ fonksiyonun ikici türevinin $n\times n$ boyutlu Hessian matrisidir. Doğal olarak $f\left(x\right)$'i küçükleyen nokta $h(x)$'i de küçüklemektedir. Böylece bu nokta

$$x^{*}=x_0-\mathrm{H}^{-1}\left(x_0\right)\nabla f\left(x_0\right) \tag{5.18}$$

olarak bulunur. l_k^{*} adım uzunluğu olmak üzere $x_{k+1}=x_k-l_k^{*}H^{-1}\left(x_k\right)\nabla f\left(x_k\right)$ olarak ifade edilir. Bu yöntemin en büyük dezavantajı tahmin edilecek parametre sayısının fazla olması durumunda Hessian matrisinin tersinin oldukça zor bulunmasıdır.

5.2.1.4 Quasi-Newton

Newton-Raphson yöntemindeki Hessian matrisinin tanımlı olmaması dezavantajına karşın bu yöntem simetrik pozitif tanımlı yaklaşık Hessian matrisi kullanır. Newton-Raphson yönteminde arama yönü $-\mathrm{H}^{-1}\left(x_k\right)\nabla f\left(x_k\right)$ iken, bu yöntemde Hessian matrisinin yerine birim matrisin negatifi kullanılır ve arama yönü $-\left(-I_n\nabla f\left(x_k\right)\right)$ olarak seçilir.

5.2.2 Türevden Bağımsız Yöntemler

Parametrelerin EÇO tahminlerinin bulunmasında log-olabilirlik fonksiyonunun parametrelere göre kısmi türevleri alınıp elde edilen denklem sistemlerinin çözümünde yaygın olarak kullanılan Newton ve benzeri algoritmaların bazı dezavantajları vardır.

- Bu algoritmalar lokal (yerel) optimizasyon yöntemleridir. Eğer çözüm uzayında birden fazla lokal optimum mevcutsa global çözüme ulaşmak oldukça zordur. Bu tip yöntemler tek bir başlangıç noktasıyla adım adım çözüme ulaşır ve eğer lokal optimuma ulaşırsa aramayı sonlandırır. Yani lokal optimumda çakılı kalır. Bu sebeple başlangıç noktasının dikkatli verilmesi gerekmektedir. Ancak parametrenin gerçek değeri etrafında verilecek bir başlangıç noktasında global çözüme ulaşabilir. Pratikte parametrenin gerçek değeri bilinmediğinden uygun başlangıç noktasını atamak oldukça zordur. Özellikle tahmin edilecek parametre sayısının fazla olması bu durumu daha da zorlaştırmaktadır.
- Elde edilen çözümün global çözüm olup olmadığını test edecek bir yöntem yoktur. Bu sebeple araştırmacı çözümünün lokal ya da global olup olmadığından emin olamayacaktır.
- Amaç fonksiyonunun zorluğu, çözüm uzayının çok büyük ve karmaşık olması türeve dayalı yöntemlerin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca bu gibi yüksek boyutlu problemlerin çözümünde (eğer çözüm mevcutsa) maksimuma veya minumuma ulaşmak uzun zaman almaktadır.
- Sağkalım sürelerinin yüksek sansür içermesi veya örneklem sayısının az olması durumunda bu tip yöntemler yanlı tahminler üretmektedir.

Türeve dayalı yöntemlerin sayılan dezavantajlarına karşı günümüzde sıkça kullanılmaya başlanan sezgisel algoritmalar kısa sürede, karmaşık doğrusal/doğrusal olmayan problemlere kolayca entegre edilebilen ve globale yakın sonuçlar üreten tekniklerdir. Bu yöntemlerden biri olan Parçacık Sürü Optimizasyonu popülasyon tabanlı, sürü zekasına dayalı bir yöntemdir ve uygulama alanları gittikçe çoğalmaktadır.

5.2.2.1 Parçacık Sürü Optimizasyonu

Bu algoritmanın temelleri ilk olarak kuş sürülerine benzer parçacıkların modellendiği Reynolds'un [61] çalışmasıyla atılmıştır. Sonrasında yöntem, Kennedy ve Eberhart tarafından [30] geliştirilerek bir optimizasyon tekniği olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Yöntem, kuş ve balık sürülerinin sosyal davranışlarını, özellikle de bilgi paylaşımını taklit ederek popülasyon tabanlı çözümler sunmaktadır. Türeve dayalı algoritmalara kıyasla avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- Karmaşık türev işlemleri ile uğraşılmaz.
- Fonksiyonun çok büyük ve kompleks olması halinde bile kolayca uygulanır. Hızlı ve tutarlı sonuçlar verir.
- Başlangıç noktasına karşı hassas değildir. Yöntem, modelde tahmin edilecek parametre sayısı kaç olursa olsun kendi parametrelerini kullanır (parçacık sayısı, başlangıç parametresi, öğrenme faktörleri ve hız vektörü)
- Çok boyutlu çözüm uzayında arama, tek bir başlangıç noktasıyla değil, birden fazla aday çözümle yapılır. Böylelikle lokal optimumda çakılı kalma neredeyse engellenir [62].
- Görsel olarak algılanamayan 4 veya daha fazla boyuttaki problemlerin çözümü için oldukça uygun bir yöntemdir.

Çözüm uzayındaki arama kuş sürülerinin yemek bulma davranışlarıyla benzerdir. Kuş sürüsü içindeki kuşlar parçacık (particle) olarak adlandırılır ve her bir parçacık birer aday çözümdür. Aynı zamanda her bir parçacığın kendine ait hız vektörü (velocity vector) vardır ve bu vektör her adımda bir önceki adımın bilgilerine göre güncellenir. Bir parçacığın daha iyi çözüme gitmek için pozisyonunu güncellemesi iki bilgi göz önüne alınarak yapılır. İlki, parçacığın her adımdaki en iyi çözümünü hafızada tutarak elde ettiği bilgidir (personal best- P_{best}). Diğeri ise parçacığın komşuları, yani diğer parçacıkların en iyi çözümünü hafızada tutarak elde ettiği bilgidir (global/neigbourhoods best- Gbest). Kendisinin ve sürüsünün en iyi değerleri ile pozisyonunu güncelleyen parçacıklar için en iyi çözüm, aşağıdaki PSO adımları ile belirlenir:

Adım 1 d - boyutlu bir arama uzayında her bir parçacık için stokastik olarak bir pozisyon ve hız üretilir ve sırasıyla $\vec{P}_m = \{p_{m,1},..., p_{m,k},..., p_{m,d}\}$ ve $\vec{V}_m = \{v_{m,1},..., v_{m,k},..., v_{m,d}\}$ vektörlerinde saklanır. $m = 1,..., ps$ ve $k = 1,..., \mathrm{d}$ için $p_{m,k}$

m-inci parçacığın k-ıncı pozisyonunu göstermektedir. ps ise sürüdeki toplam parçacık sayısıdır.

Adım 2 $\vec{\mathrm{P}}\mathrm{best}_m$ m-inci parçacığın en iyi pozisyonunu gösteren vektör olsun. $\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best}$ ise tüm parçacıklar arasında en iyi amaç fonksiyonu değerini üreten parçacık olarak gösterilsin. Amaç fonksiyonunun değerlerine göre $\vec{\mathrm{P}}\mathrm{best}_m$ and $\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best}$ değerleri sırasıyla aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\vec{\mathrm{P}}\mathrm{best}_m = \{p_{m,1}^{\mathrm{best}},..., p_{m,k}^{\mathrm{best}},..., p_{m,d}^{\mathrm{best}}\} \tag{5.19}$$

$$\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best} = \{p_{g,1}^{\mathrm{gbest}},..., p_{g,k}^{\mathrm{gbest}},..., p_{g,d}^{\mathrm{gbest}}\} \tag{5.20}$$

Adım 3 Aşağıda verilen formüllere göre parçacıkların hızları ve kendileri yenilenir.

$$\mathrm{v}_{m,k}^{new} = \omega v_{m,k} + c_1\varphi_1(p_{m,k}^{\mathrm{best}} - p_{m,k}) + c_2\varphi_2(p_{g,k}^{\mathrm{gbest}} - p_{m,k}) \tag{5.21}$$

$$p_{m,k} = p_{m,k} + \mathrm{v}_{m,k}^{new} \tag{5.22}$$

Burada c_1 ve c_2 pozitif öğrenme faktörleri, ω başlangıç parametresi ve φ_1 ve φ_2 [0,1] aralığında tekdüze dağılımlı rasgele değişkenlerdir. Genel olarak (c_1, c_2) ikilisinin değeri 2 olarak alınır ve $\omega = 0.5 + \mathrm{rand}/2$ olarak her bir iterasyonda değişir [63].

Adım 4 Durdurma kriteri sağlanıncaya dek Adım 2 ve Adım 3 tekrar edilir. Kriter sağlandığında ise $\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best}$ saklanır ve bu vektör optimal çözümleri içermektedir.

5.2.2.2 Paylaşılmış Gamma Kırılganlık Modeli İçin Önerilen Bir Yaklaşım

Paylaşılmış gamma kırılganlık modeli parametrelerinin tahminde PSO ile EÇO tahminlerinin elde edilebilmesi için öncelikle amaç fonksiyonunun tanımlanması gerekmektedir. Eşitlik (4.32) ile verilen olabilirlik fonksiyonu, önerilen yöntem için amaç fonksiyonu olarak seçilmiştir. Buna göre PSO ile EÇO tahmininde sürüde bulunan herhangi bir parçacığın tasarlanmış pozisyonları Şekil (5.1)'de verilmiştir.

β_1	β_2	...	ψ_1	ψ_2	...	θ

Şekil 5. 1 Sürüdeki bir parçacığın pozisyonları

$\vec{P}_m = \{p_{m,1},..., p_{m,k},..., p_{m,d}\}$, m-inci parçacığı gösteren bir vektördür ve görüldüğü üzere parçacığın her bir pozisyonu, ilgili bilinmeyen model parametresini göstermektedir. d-boyutlu bir arama uzayının m-inci parçacığında:

- $k = 1, 2,..., d_1$ için $p_{m,k}$ pozisyonlarında regresyon parametreleri,
- $k = d_1 + 1, d_1 + 2,..., d$ için $p_{m,k}$ pozisyonlarında ise temel hazardın parametreleri ve kırılganlık parametresi bulunmaktadır.

NN, algoritmanın toplam iterasyon sayısını ve $F(.)$ amaç fonksiyonunun hesaplanmış değerini göstermek üzere PSO ile EÇO tahmini için önerilen algoritma aşağıda verilmiştir.

{Başlangıç}
for $m = 1$ to ps **do**
  for $k = 1$ to d **do**
    $P_{mk} \sim U(U_{\text{alt}}, U_{\text{üst}})$
    $V_{mk} \sim U(U_{\text{alt}}, U_{\text{üst}})$
  end for
  $\vec{\text{P}}\text{best}_m = \vec{P}_m$
end for
{Döngü}
while *//durdurma kriteri sağlanmadıysa*
for 1 to NN **do**
  $\varphi_1 \sim U(0,1)$, $\varphi_2 \sim U(0,1)$, $c_1 = c_2 = 2$, $\omega = 0.5 + U(0,1)/2$
  $\vec{\text{G}}\text{best} = \arg\max_{\vec{P}_m} F(\vec{P}_m)$
    for $m = 1$ to ps **do**
      $\vec{\text{V}}\text{new}_m = \omega\vec{\text{V}}_m + (c_1\varphi_1(\vec{\text{P}}\text{best}_m - \vec{P}_m)) + (c_2\varphi_2(\vec{\text{G}}\text{best} - \vec{P}_m))$
    end for
    for $m = 1$ to ps **do**
      for $k = 1$ to d_1 **do** // d_1 *işaret kısıtı olmayan parametre sayısı*
        $\text{Pnew}_{mk} = (\vec{P}_m + \vec{\text{V}}\text{new}_m)_k$
      end for
      for $k = d_1 + 1$ to d **do**
        if $(\vec{P}_m + \vec{\text{V}}\text{new}_m)_k > 0$ **then** $\text{Pnew}_{mk} = (\vec{P}_m + \vec{\text{V}}\text{new}_m)_k$
        else $\text{Pnew}_{mk} = P_{mk}$
        end if
      end for
    end for
    for $m = 1$ to ps **do**
      if $F(\vec{\text{P}}\text{new}_m) > F(\vec{\text{P}}\text{best}_m)$ **then** $\vec{\text{P}}\text{best}_m = \vec{P}\text{new}_m$

29 **end if**
30 $\vec{\mathrm{P}}_m = \vec{P}\mathrm{new}_m$
31 **end for**
32 **end for**
33 **end while**

Önerilen yöntemde genetik algoritmada uygulanan mutasyon işlemine benzer bir yaklaşım kullanılmıştır. Genetik algoritmada mutasyon işlemi, problemin çözümlerinin lokal optimuma düşmesini engellemek için kromozomlarda rasgele yapılan değişiklik olarak tanımlanır. Yöntemde, mutasyon operatörüne benzer bir yaklaşım kullanılmasının temel amacı, bazı parametrelerin işaret kısıtına sahip olmasıdır. Regresyon parametreleri β'ların EÇO tahminlerinin negatif veya pozitif olmasına dair herhangi bir kısıt söz konusu değildir, ancak temel hazardın dağılım parametrelerine ait EÇO tahmin edicileri $\hat{\psi}$'nın (örneğin Weibull dağılımındaki $\hat{\lambda}$ ve $\hat{p}$) negatif olmaması gerekmektedir. Benzer şekilde kırılganlık varyansı tahmininde $\hat{\theta} > 0$ olarak alınması gereklidir. Bu sebeple önerilen yöntemde, parametre tahminlerine mutasyon operatörüne benzer bir yaklaşımla işaret kısıtı getirilmiş ve algoritmanın 21-inci ve 26-ncı satırları arasında gösterilmiştir.

5.2.2.3 Önerilen Yöntem için Yakınsama Kriteri

Önerilen yöntemin algoritmasında durdurma kriteri olarak önceden belirlenmiş bir iterasyon sayısı veya bir önceki iterasyon değerleri kullanılarak hesaplanan yeterince küçük bir hata payı kullanılabilir. Prasad ve Souradeep [64], Gelman-Rubin (G-R) istatistiğinin PSO'da durdurma kriteri olarak kullanılabilir olduğunu göstermiştir. G-R, Monte Carlo Benzetim yönteminde sıkça kullanılan ve yakınsamanın değerlendirilmesinde varyans analizi çözümlemesi yapan bir kriterdir. $p_{m,k}$ Monte Carlo Benzetim Yöntemindeki zincirler olarak alınırsa, G-R istatistiği PSO için yeniden revize edilebilir.

Bir pozisyon için yeterli yakınsama sağlanıp sağlanmadığının tespitinde NN algoritmanın toplam iterasyon sayısını göstermek üzere parçacıklar içi varyans (W) ve parçacıklar arası varyans (B) k -nıncı pozisyon için aşağıdaki formüllere göre hesaplanır:

$$W_k = \frac{1}{ps}\sum_{m=1}^{ps}\sigma_{m,k}^2 \tag{5.23}$$

Formülde $\sigma_{m,k}^2 = \frac{1}{NN-1}\sum_{j=1}^{NN}(p_{m,k}^{(j)} - \bar{p}_{m,k})$ ve $\bar{p}_{m,k} = \sum_{j=1}^{NN} p_{m,k}^{(j)}$ olarak tanımlanır.

$$B_k = \frac{NN}{ps-1}\sum_{m=1}^{ps}(\bar{p}_{m,k} - \bar{\bar{p}}_k)^2 \tag{5.24}$$

Formülde $\bar{\bar{p}}_k = \frac{1}{ps}\sum_{m=1}^{ps}\bar{p}_{m,k}$ olarak tanımlanır. Böylelikle tahmin edilen varyans aşağıdaki şekilde hesaplanır

$$\hat{V}_k = [(W_k(NN-1))/NN] + [B_k/NN] \tag{5.25}$$

Tahmin edilen G-R istatistiği ise toplam iterasyon sayısının yakınsama becerisini gösterir ve

$$\hat{R}_k = \sqrt{\hat{V}_k / W_k} \tag{5.26}$$

olarak hesaplanır. G-R istatistik değerinin 1'e yakın olması k -nıncı pozisyon için iyi bir yakınsama sağlandığının ve iterasyon sayısının yeterli olduğunun bir göstergesidir. Modeldeki bilinmeyen parametre sayısı kadar $\hat{R}$ istatistiği hesaplanır.

BÖLÜM 6

BENZETİM ÇALIŞMALARI

Bu bölümde önerilen yöntemin tahmin performansı araştırılmıştır. Aşağıda verilen veri karakteristiklerine bağlı olarak tahminlerin türeve dayalı yöntem tahminlerine kıyasla performansı raporlanmıştır.

(1) Artan küme sayısına (N) bağlı olarak tahminin performansı

(2) Kümelerde artan gözlem sayısına (n_i) bağlı olarak tahminin performansı

(3) Sağkalım sürelerinin artan sansür oranına (δ_{ij}) bağlı olarak tahminin performansı

Yönteminin tahmin performansının araştırılmasında iki farklı benzetim çalışması sürdürülmüştür. İlk benzetim çalışmasında önerilen yöntem quasi-Newton ile, ikincisinde ise eşlenik gradyan yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Benzetim çalışmaları için farklı model yapıları ve temel hazard şekilleri kullanılmıştır. Çalışma için gerekli olan kodlar Wolfram Mathematica 7 programında yazılmıştır.

Benzetim Çalışması-1

İlk benzetim çalışmasında $(t_{i1}, t_{i2}, ..., t_{in_i})$ sağkalım sürelerine ait koşullu dağılım fonksiyonu

$$F(t_{ij}) = 1 - \exp\left[-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta_1 x_{ij}^{(1)} + \beta_2 x_{ij}^{(2)} + \beta_3 x_{ij}^{(3)}) \right]. \qquad (6.1)$$

olarak oluşturulmuştur. Görüldüğü üzere paylaşılmış gamma kırılganlık modeline 3 farklı gözlenebilen açıklayıcı değişken eklenmiştir. Modelde temel hazardın Weibull dağıldığı varsayımı altında Weibull parametreleri $(\psi = \lambda, p) = (0.2, 1.5)$ olarak

alınmıştır. Z, ortalaması 1 ve varyansı θ=1.5 olan gamma dağılımlı rasgele değişkendir. Gözlenebilen açıklayıcı değişkenler $x^{(1)}$, $x^{(2)}$ ve $x^{(3)}$, Bernoulli dağılımından rasgele üretilmiştir. Üretilen rasgele değişkenlere ait Bernoulli dağılımlarının başarı olasılıkları sırasıyla $x^{(1)}$ için $p=0.1$, $x^{(2)}$ için $p=0.5$ ve $x^{(3)}$ için $p=0.9$ alınmıştır. Ayrıca regresyon parametrelerinin gerçek değerleri $\beta_1=\beta_2=\beta_3=1$ olarak seçilmiştir.

Çok değişkenli sağkalım verisinin üretilmesinde sırasıyla aşağıda verilen yollar izlenmiştir [19]:

- Ortalaması 1 varyansı θ olan gamma dağılımlı rasgele z_i'ler üretilir.
- i-inci kümede yer alan j-inci birim için $[0,1]$ aralığında tekdüze dağılan u_{ij}'ler üretilir. Ayrıca i-inci kümede yer alan j-inci birimin sansürlenme süresi c_{ij} olmak üzere, $c_{ij} \sim \exp(\kappa)$ olarak üretilir. κ, beklenen sansür oranının sağlanabilmesi seçilen üstel dağılım parametresidir.
- $i=1,...,N$ ve $j=1,...,n_i$ olmak üzere birimlere ait gerçek başarısızlık süreleri t_{ij}^* aşağıdaki şekilde türetilir [65]:

$$t_{ij}^* = \left(\frac{-\log(u_{ij})}{z_i \lambda \exp(\beta_1 x_{ij}^{(1)} + \beta_2 x_{ij}^{(2)} + \beta_3 x_{ij}^{(3)})} \right)^{1/p} \qquad (6.2)$$

- Birimlere ait gözlenen başarısızlık süreleri ise $t_{ij} = \min(c_{ij}, t_{ij}^*)$ olarak bulunur. Eğer $t_{ij}^* \le c_{ij}$ ise $\delta_{ij}=1$, değilse $\delta_{ij}=0$ olarak alınır.

Birinci benzetim tasarımı için önerilen yöntemin adımları ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir.

Adım 1 PSO parametreleri $(\omega, c_1, c_2, ps) = (0.5 + \text{rand}/2, 2, 2, 30)$ olarak seçilir. Sürüdeki 30 parçacıktan herhangi bir parçacığın pozisyonları Şekil (6.1)'de verilmiştir.

β_1	β_2	β_3	λ	p	θ

Şekil 6. 1 Benzetim çalışması-1 için sürüdeki bir parçacığın pozisyonları

Toplam iterasyon sayısı $NN = 1000$ olarak alınır. $d = 6$ -boyutlu arama uzayında her bir parçacığın pozisyonlarının aldığı değer ve ilgili hızları sırasıyla $[0,3]$ ve $[0,0.5]$ aralığında tekdüze dağılımdan türetilir.

Adım 2 Amaç fonksiyonu, paylaşılmış gamma kırılganlık modeli için oluşturulan koşullu olabilirlik fonksiyonu olarak seçilir. Her parçacık için amaç fonksiyonunun değeri hesaplanır. $\vec{\mathrm{P}}\mathrm{best}_m$ ve $\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best}$ değerleri hesaplanarak (5.21) ve (5.22)'de verilen formüllere göre her bir parçacığın hızlarının ve pozisyonlarının değerleri yenilenir.

Adım 3 Durdurma kriteri sağlandıysa Adım 4'e geçilir. Aksi halde Adım 2'ye dönülür.

Adım 4 Parametre tahminleri için hesaplanan G-R istatistikleri yeterli yakınsama sağlıyorsa $\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best}$, PSO ile EÇO tahminlerinin optimal çözümlerini içermektedir[1]. Quasi-Newton ile EÇO tahminlerinin bulunması için başlangıç sürüsünden rasgele bir parçacık seçilir ve parametre vektörünün başlangıç değerleri olarak atanır

Benzetim Çalışması- 2

İkinci benzetim çalışmasında $(t_{i1}, t_{i2}, \ldots, t_{in_i})$ sağkalım sürelerine ait koşullu dağılım fonksiyonu

$$F(t_{ij}) = 1 - \exp\left[-z_i \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta_1 x_{ij}^{(1)} + \beta_2 x_{ij}^{(2)}) \right] \qquad (6.3)$$

olarak oluşturulmuştur. Bu defa modele 2 farklı gözlenebilen açıklayıcı değişken eklenmiştir. Temel hazardın dağılımı için seçilen Weibull parametreleri $(\psi = \lambda, p) = (0.5,1)$ olarak alınmıştır. Gamma kırılganlık değişkeninin varyansı θ=1 olarak seçilmiştir. Gözlenebilen açıklayıcı değişkenler $x^{(1)}$ ve $x^{(2)}$, $p = 0.5$ başarı olasılığına sahip sırasıyla 2 ve 3 deneme sayısıyla Binom dağılımından rasgele üretilmiştir. Ayrıca regresyon parametrelerinin gerçek değerleri β_1=β_2=0.5 olarak alınmıştır. Çok değişkenli sağkalım verisinin üretilmesinde, birinci benzetim çalışmasında verilen adımlar uygulanmıştır (Eşitlik 6.2'de $\beta_3 = 0$ olarak alınmıştır)

İkinci benzetim tasarımı için önerilen yöntemin adımları aşağıda verilmiştir.

[1] Belirlenmiş iterasyon sayısının tüm tekrarlar için yakınsamada yeterli olduğu görülmüştür.

Adım 1 PSO parametreleri ve iterasyon sayısı birinci benzetim çalışmasıyla aynı alınmıştır. Sürüdeki 30 parçacıktan herhangi bir parçacığın pozisyonları Şekil (6.2)'de verilmiştir.

β_1	β_2	λ	p	θ

Şekil 6. 2 Benzetim çalışması-2 için sürüdeki bir parçacığın pozisyonları

Şekilden de görüldüğü üzere bu sefer arama uzayı $d=5$-boyutludur ve her bir parçacığın pozisyonlarının aldığı değer ve ilgili hızları sırasıyla $[0,3]$ ve $[0,0.5]$ aralığında tekdüze dağılımdan üretilir.

Adım 2 Birinci benzetim tasarımındakiyle aynıdır.

Adım 3 Birinci benzetim tasarımındakiyle aynıdır.

Adım 4 Parametre tahminleri için hesaplanan G-R istatistikleri yeterli yakınsama sağlıyorsa $\vec{\mathrm{G}}\mathrm{best}$, PSO ile EÇO tahminlerinin optimal çözümlerini içermektedir. Eşlenik gradyan ile EÇO tahminlerinin bulunması için başlangıç sürüsünden rasgele bir parçacık seçilir ve parametre vektörünün başlangıç değerleri olarak atanır.

Önerilen yöntem ve türeve dayalı yöntemlerin performanslarını kıyaslamak için benzetim çalışmalarında farklı küme sayıları $(N=20,30,40)$, farklı gözlem sayıları $(n_i=2,3,4)$ ve farklı sansür oranları $(\delta=\%5,\%20,\%40)$ incelenmiştir. Her bir benzetim çalışması için 27 farklı durum mevcuttur ve her bir durum için benzetim 100 defa tekrarlanmıştır $(r=100)$. Yöntemlerin performanslarının kıyaslanmasında ortalama mutlak hata (omh), yan ve standart hata (sh) vektörleri her bir durum için hesaplanmıştır. Gerçek parametre vektörü η ile gösterilsin. $\hat{\eta}$ ise PSO veya türeve dayalı yöntemlerden elde edilen EÇO tahmincilerin vektörü olsun. Birinci benzetim çalışmasında $\hat{\eta}=(\hat{\beta}_1,\hat{\beta}_2,\hat{\beta}_3,\hat{\lambda},\hat{p},\hat{\theta})$ iken ikincisinde $\hat{\eta}=(\hat{\beta}_1,\hat{\beta}_2,\hat{\lambda},\hat{p},\hat{\theta})$'dir. 54 farklı duruma ait sonuçların raporlanma kolaylığı açısından parametreler için ortalama omh $(\overline{\mathrm{omh}})$, ortalama yan $(\overline{\mathrm{yan}})$ ve ortalama sh $(\overline{\mathrm{sh}})$ aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$$\overline{\mathrm{OMH}}(\hat{\eta}) = \frac{\frac{1}{100}\sum_{k=1}^{d}\sum_{r=1}^{100}\left|\frac{(\hat{\eta}_r - \eta)}{\eta}\right|^{(k)}}{d} \tag{6.4}$$

$$\overline{\mathrm{yan}}(\hat{\eta}) = \frac{\sum_{k=1}^{d}\left(\sqrt{\left(E(\hat{\eta}) - \eta\right)^2}\right)^{(k)}}{d} \tag{6.5}$$

burada $E(\hat{\eta}) = \sum_{r=1}^{100}\hat{\eta}_r / 100$

$$\overline{\mathrm{sh}}(\hat{\eta}) = \frac{\sum_{k=1}^{d}\left(\sqrt{\frac{1}{99}\sum_{r=1}^{100}(\hat{\eta}_r - \eta)^2}\right)^{(k)}}{d} \tag{6.6}$$

Eşitliklerde verilen $\hat{\eta}_r$, r-inci tekrarda elde edilen tahminlerin vektörünü göstermektedir. Yukarıda verilen karşılaştırma kriterlerinin dışında, her bir durumdaki her bir tekrar için log-olabilirlik fonksiyonunun değeri hesaplanmış ve 100 tekrardan sonra bu değerlerin ortalaması bulunmuştur ($\overline{\text{log-olab}}$). Elde edilen sonuçlar Çizelge (6.1) ve (6.2)'de raporlanmıştır.

Çizelge (6.1) ve (6.2)'den, tüm durumlarda önerilen yöntemin quasi-Newton ve eşlenik gradyan yöntemlerinden daha düşük $\overline{\mathrm{omh}}$ ve $\overline{\mathrm{yan}}$ değerlerinin olduğu görülmektedir. Ayrıca birinci benzetim çalışmasının 2 durumu hariç diğer tüm durumlarda yöntem daha düşük $\overline{\mathrm{sh}}$ değerlerine sahiptir. Önerilen yöntemde genellikle küme sayısının artışıyla $\overline{\mathrm{omh}}$, $\overline{\mathrm{sh}}$ ve $\overline{\mathrm{yan}}$ değerlerinin düştüğü ve bu düşme eğiliminin anlamlı olduğu görülmektedir. Ancak benzer bir eğilim türeve dayalı yöntemlerde gözlenememektedir. Aynı seviyedeki N ve δ için, tek bir durum hariç tüm durumlarda, küme içindeki gözlem sayısının artmasıyla birlikte $\overline{\mathrm{omh}}$, $\overline{\mathrm{sh}}$ ve $\overline{\mathrm{yan}}$ değerlerinin düştüğü gözlenmektedir. Buna karşın bahsi geçen durumda (ikinci benzetim çalışması 17. satırdaki durum) $\overline{\mathrm{omh}}$ ve $\overline{\mathrm{sh}}$ azalırken sadece $\overline{\mathrm{yan}}$ değeri sabit kalmıştır. Ayrıca önerilen yöntem için sansür oranının artması, parametre tahmincilerine ait karşılaştırma kriterlerinin değerleri üzerinde diğer türeve dayalı yöntemlere kıyasla daha az etki yaptığı görülmektedir.

Çizelge 6. 1 Benzetim çalışması-1 için elde edilen sonuçlar

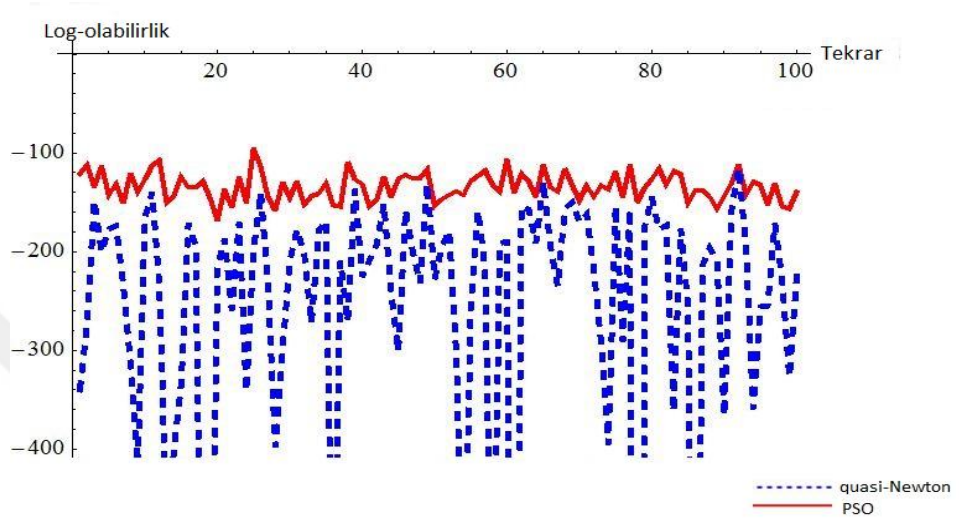
Durumlar			Yöntemler							
			PSO				Quasi-Newton			
δ	n_i	N	$\overline{\text{omh}}$	$\overline{\text{sh}}$	$\overline{\text{yan}}$	$\overline{\text{log-olab}}$	$\overline{\text{omh}}$	$\overline{\text{sh}}$	$\overline{\text{yan}}$	$\overline{\text{log-olab}}$
%5	2	20	0.751	0.816	0.076	-66.645	1.639	0.871	0.256	-131.932
		30	0.586	0.506	0.024	-98.473	1.623	0.861	0.250	-209.767
		40	0.542	0.421	0.028	-134.224	1.577	0.839	0.250	-289.869
	3	20	0.576	0.499	0.046	-94.536	1.755	0.855	0.280	-166.141
		30	0.478	0.351	0.013	-143.818	1.703	0.856	0.265	-246.152
		40	0.454	0.305	0.020	-190.658	1.593	0.847	0.253	-341.636
	4	20	0.507	0.368	0.019	-123.813	1.788	0.875	0.276	-239.448
		30	0.460	0.305	0.030	-184.511	1.530	0.866	0.240	-415.138
		40	0.424	0.257	0.011	-249.729	1.813	0.855	0.281	-506.310
%20	2	20	0.844	0.964	0.080	-50.705	1.865	0.881	0.304	-131.768
		30	0.631	0.599	0.054	-76.061	1.631	0.878	0.250	-206.824
		40	0.561	0.485	0.024	-101.141	1.764	0.828	0.275	-206.835
	3	20	0.572	0.537	0.024	-73.551	1.681	0.878	0.257	-149.540
		30	0.530	0.432	0.025	-112.645	1.637	0.860	0.257	-226.845
		40	0.498	0.354	0.017	-149.404	1.737	0.875	0.276	-284.043
	4	20	0.552	0.461	0.024	-95.459	1.673	0.849	0.268	-167.023
		30	0.501	0.351	0.036	-140.327	1.538	0.848	0.244	-265.062
		40	0.444	0.278	0.011	-193.216	1.675	0.873	0.263	-439.114
%40	2	20	0.898	1.041	0.093	-34.374	1.739	0.853	0.269	-97.330
		30	0.779	0.814	0.078	-51.931	1.602	0.873	0.252	-126.279
		40	0.694	0.669	0.074	-71.023	1.595	0.848	0.257	-168.676
	3	20	0.665	0.732	0.059	-49.059	1.817	0.855	0.282	-106.891
		30	0.557	0.482	0.023	-76.464	1.747	0.891	0.268	-162.363
		40	0.506	0.399	0.022	-104.568	1.621	0.878	0.251	-251.969
	4	20	0.566	0.497	0.029	-64.371	1.665	0.858	0.262	-154.974
		30	0.516	0.403	0.028	-96.147	1.553	0.868	0.235	-199.620
		40	0.471	0.336	0.013	-134.302	1.746	0.863	0.276	-262.420

Çizelge 6. 2 Benzetim çalışması-2 için elde edilen sonuçlar

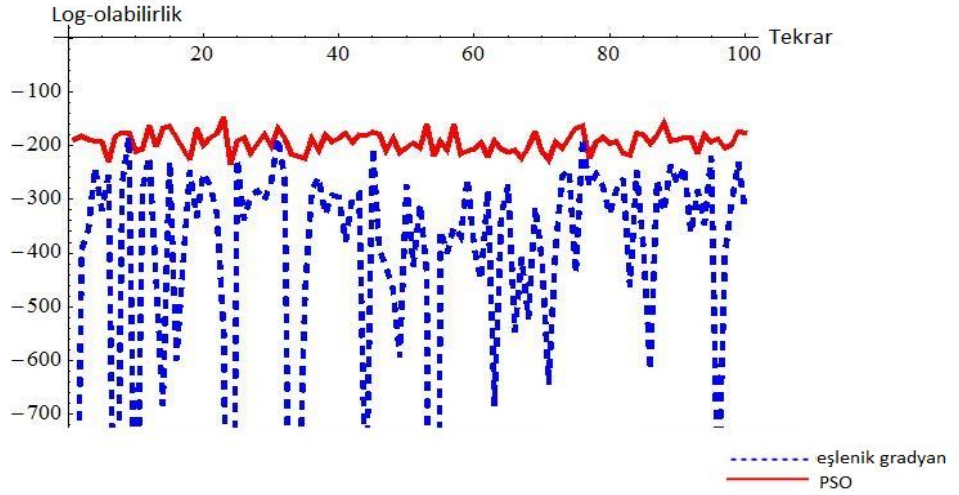
Durumlar			Yöntemler							
			PSO				Eşlenik Gradyan			
δ	n_i	N	$\overline{\text{omh}}$	$\overline{\text{sh}}$	$\overline{\text{yan}}$	$\overline{\text{log-olab}}$	$\overline{\text{omh}}$	$\overline{\text{sh}}$	$\overline{\text{yan}}$	$\overline{\text{log-olab}}$
%5	2	20	0.442	0.461	0.038	-43.164	1.643	0.848	0.377	-212.481
		30	0.392	0.303	0.023	-66.949	1.644	0.851	0.379	-214.597
		40	0.372	0.267	0.021	-90.148	1.609	0.880	0.362	-395.706
	3	20	0.384	0.269	0.023	-65.337	1.541	0.849	0.351	-210.397
		30	0.366	0.201	0.011	-98.386	1.642	0.841	0.389	-337.160
		40	0.347	0.181	0.006	-129.349	1.645	0.842	0.394	-424.842
	4	20	0.383	0.253	0.018	-83.467	1.498	0.845	0.339	-242.526
		30	0.354	0.176	0.009	-127.168	1.486	0.861	0.333	-307.569
		40	0.351	0.148	0.006	-171.539	1.630	0.860	0.374	-518.609
%20	2	20	0.466	0.541	0.040	-31.532	1.657	0.837	0.396	-133.936
		30	0.394	0.320	0.038	-46.877	1.714	0.881	0.400	-180.451
		40	0.375	0.251	0.017	-62.962	1.578	0.830	0.362	-234.702
	3	20	0.396	0.322	0.024	-42.867	1.735	0.861	0.406	-211.654
		30	0.364	0.242	0.018	-67.121	1.689	0.891	0.396	-245.108
		40	0.371	0.215	0.014	-89.857	1.565	0.843	0.357	-275.511
	4	20	0.391	0.285	0.019	-54.476	1.723	0.851	0.414	-173.668
		30	0.364	0.206	0.018	-85.803	1.721	0.874	0.404	-287.870
		40	0.357	0.178	0.009	-117.091	1.693	0.858	0.402	-370.715
%40	2	20	0.546	0.707	0.062	-16.255	1.614	0.871	0.369	-105.767
		30	0.432	0.390	0.045	-26.241	1.631	0.877	0.374	-132.810
		40	0.399	0.300	0.032	-37.778	1.647	0.856	0.380	-162.449
	3	20	0.433	0.366	0.041	-25.335	1.612	0.875	0.367	-111.564
		30	0.382	0.259	0.021	-37.975	1.569	0.874	0.356	-159.544
		40	0.367	0.222	0.013	-51.761	1.593	0.828	0.379	-208.918
	4	20	0.384	0.294	0.027	-32.055	1.557	0.864	0.350	-144.924
		30	0.366	0.213	0.013	-51.601	1.663	0.866	0.389	-198.873
		40	0.349	0.174	0.015	-67.963	1.628	0.875	0.373	-256.160

Önerilen yöntemin hemen hemen her durumda daha iyi $\overline{\text{log-olab}}$ değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Her bir tekrardaki log-olabilirlik fonksiyonunun değişimi görsel olarak göstermek istenirse birinci ve ikinci benzetim çalışmasından rasgele iki durum ele alınsın. Şekil 6.3'de birinci benzetim çalışmasına ait $(n_i = 4; N = 40; \delta = \%20)$ durumu için, Şekil 6.4'de ise ikinci benzetim çalışmasına ait $(n_i = 4; N = 40; \delta = \%5)$ durumu için log-olabilirlik fonksiyonu değerlerinin değişimi verilmiştir. Şekillerden de görüleceği üzere önerilen yöntemin diğer türeve dayalı yöntemlere kıyasla her tekrarda

daha yüksek log-olabilirlik değerleri almıştır. Ayrıca önerilen yöntem daha tutarlıdır. Her bir tekrardaki log-olabilirlik fonksiyonu değerlerinin değişimi, türeve dayalı yöntemlere kıyasla daha küçüktür. Türeve dayalı yöntemlerde her bir tekrar için rasgele başlangıç koşulları atandığından tahminlerin farklı lokal optimumlara düşmesi, hesaplanan log-olabilirlik fonksiyonu değerlerinin aralığını genişletmektedir.



Şekil 6. 3 Benzetim çalışması-1 için log-olabilirlik fonksiyon değerlerinin değişimi



Şekil 6. 4 Benzetim çalışması-2 için log-olabilirlik fonksiyon değerlerinin değişimi

BÖLÜM 7

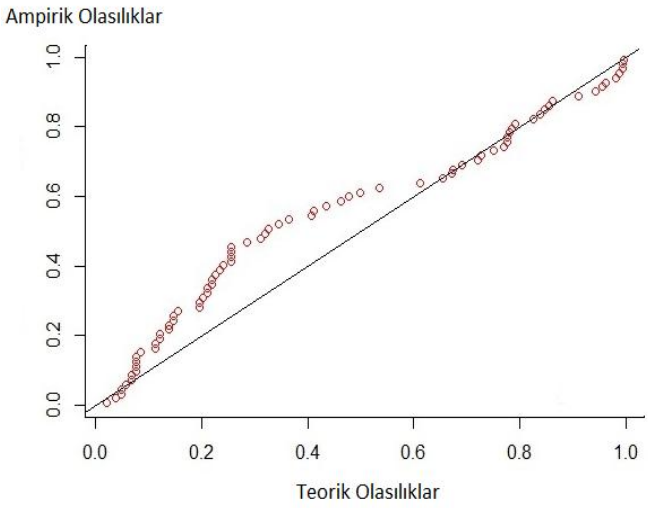
UYGULAMA

Önerilen yöntemin gerçek veride uygulanması için ilk kez McGilchrist ve Aisbett'in çalışmasında [8] yer verdiği böbrek verisi seçilmiştir. Bu veri seti kırılganlık modellerinde sıkça kullanılmaktadır ([19], [21],[27], [55]).

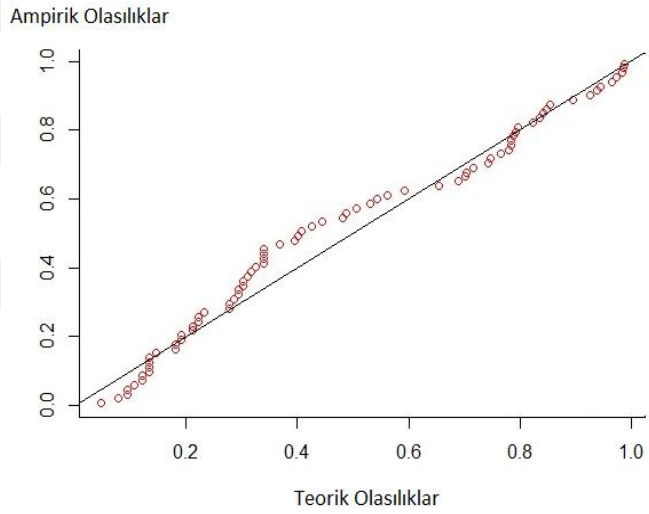
Çalışmada, taşınabilir diyaliz makinası kullanan 38 böbrek hastasının böbreklerindeki birinci ve ikinci enfeksiyonun oluşma zamanlarını rapor edilmiştir. İlgilenilen olay, kateterin[1] takıldığı noktada enfeksiyonun oluşmasıdır. Her bir hasta için kayıt edilen $T_{i1}\ (>0)$ ve $T_{i2}\ (>0)$ sağkalım süreleri ise kateterin takıldığı andan, enfeksiyonun gözlenme anına kadar geçen süreyi (gün) göstermektedir. İlk enfeksiyon gözlendikten sonra belirli bir süre (10 hafta aralığında) enfeksiyonun temizlenmesi beklenmiş ve süreç ikinci defa tekrarlanmıştır. Böbrekteki enfeksiyon vakası dışında hastalardan kateterin çıkarılması, sağkalım sürelerinin sansürlenmesine neden olmaktadır. Veri setinde 5 açıklayıcı değişken mevcuttur. Bunlar yaş, cinsiyet ve 3 farklı hastalık tipidir (**GN**=Glomerular Nefrit, **AN**=Akut Nefrit, **PKD**= Polikistik Böbrek).

İlk olarak sağkalım sürelerine ait temel hazard fonksiyonunun yapısı araştırılmıştır. Weibull ve üstel dağılım için PP grafikleri (probability-probability plots) Şekil 7.1 ve 7.2'de verilmiştir. Buna göre Weibull dağılımının sağkalım sürelerini daha iyi temsil ettiği görülmüştür.

[1] Hastanın damarına veya kanalına sokulabilen bir tüp.



Şekil 7. 1 Böbrek verisi için üstel dağılım PP grafiği



Şekil 7. 2 Böbrek verisi için Weibull dağılım PP grafiği

Temel hazardın dağılımının belirlenmesinde Weibull'un uygun bir seçim olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov (KS) testi ile de araştırılmıştır. Çizelge (7.1) ile KS test istatistikleri ve ilgili p-değerleri verilmiştir. Buna göre sağkalım sürelerinin Weibull dağıldığını iddia eden yokluk hipotezi %95 güven düzeyinde reddedilememiştir.

Çizelge 7. 1 Kolmogorov-Smirnov test sonuçları

	EÇO Tahminleri	K-S Test İstatistiği	p-değeri
Üstel Dağılım	$\psi = (0.009)$	0.2239	0.0009
Weibull Dağılım	$\psi = (0.011, 0.805)$	0.1205	0.2201

Paylaşılmış gamma kırılganlık modeline, sağkalım sürelerine etki ettiği düşünülen iki temel açıklayıcı değişken eklenmiştir. Bunlar, hastaların yaşları ve cinsiyetleridir (0=erkek, 1=kadın). Paylaşılmış gamma kırılganlık modeli için i-inci hastanın koşullu hazard fonksiyonu, $t_{ij} > 0$ olmak üzere aşağıdaki gibidir $(i = 1,...,38;\ j = 1,2)$:

$$h(t_{ij} \setminus z_i, X_{ij},) = z_i \left(\lambda p t_{ij}^{p-1}\right) \exp\left(\beta_1 x_{ij}^{(\text{yaş})} + \beta_2 x_{ij}^{(\text{cinsiyet})}\right) \qquad (7.1)$$

Önerilen yöntem, quasi-Newton ve eşlenik gradyan ile elde edilen EÇO tahmin değerleri Çizelge (7.2) ile gösterilmiştir. Parametre tahminlerinin standart hataları $H(\beta, \lambda, p, \theta)$ Hessian matrisi olmak üzere, gözlenen bilgi matrisinin tersi $I(\beta, \lambda, p, \theta) = -H(\beta, \lambda, p, \theta)$ ile hesaplanmıştır.

Çizelge 7. 2 Uygulama sonuçları

Yöntemler							
Parametre	PSO			Quasi-Newton		Eşlenik Gradyan	
	Değer	SH	G-R	Değer	SH	Değer	SH
β_1	0.007	0.025	0.999	-0.088	0.042	-0.088	0.039
β_2	-2.118	0.577	0.999	0.923	2.066	0.923	1.960
λ	0.011	0.024	1.019	0.281	0.136	0.281	0.128
p	1.293	0.321	1.003	1.146	0.395	1.146	0.375
θ	0.510	0.297	1.030	0.848	0.626	0.846	0.590
Log-olabilirlik	-332.488			-364.718		-364.776	

Quasi-Newton ve eşlenik gradyan yöntemine ait EÇO tahminlerinin elde edilmesi için başlangıç sürüsünden rasgele seçilen parçacık aşağıdaki gibidir:

$$\vec{P} = \{0.257, 0.929, 0.307, 1.180, 0.098\}$$

Parçacığın her bir pozisyonunun ilgili parametre çözümünde başlangıç değeri olarak alındığından daha önceden de bahsedilmişti. Başlangıç değerlerinin rasgele atanması, Çizelge (7.2)'den de görüldüğü üzere yanlı tahminlere yol açmaktadır. Örneğin β_1 parametresinin gerçek katsayısı pozitif olması gerekirken türeve dayalı yöntemlerde negatif çıkmıştır. Bu durum, bu tip yöntemlerin başlangıç değerlerine karşı ne kadar hassas olduğunu göstermektedir. Ayrıca önerilen yöntemde bulunan tahminlerin

standart hataları diğer iki yönteme kıyasla çok daha küçüktür[1]. Ayrıca log-olabilirlik değerleri arasındaki fark oldukça fazladır. Bunun dışında önerilen yöntemin tüm parametre tahminleri için hesaplanan G-R test istatistikleri, yakınsamanın tatmin edici olduğunu göstermektedir.

[1] Türeve dayalı yöntemlerde her ne kadar parametre tahmin değerleri aynı gözükse de ondalık farkı mevcuttur. Bu sebeple iki yöntemin standart hataları ve log-olabilirlik fonksiyonlarının değerleri farklıdır.

BÖLÜM 8

SONUÇ VE TARTIŞMA

Sağkalım analizi yöntemlerinde temel amaç, birimlere ait sağkalım sürelerine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır. Ancak kurulacak olan modele açıklayıcı değişkenlerin tümünü koymak imkânsızdır. Bazı durumlarda araştırmacı ilgili faktörü gözleyemez veya ölçemez. Hatta bu faktörün gerçekte var olduğu hakkında bilgisi bile olmayabilir. Gözlenemeyen faktörlerden kaynaklı gözlenemeyen heterojenliği yok sayarak kurulan modeller ve bu modellerin yaratmış olduğu sonuçlar birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir [4], [66], [67].

Gözlenemeyen heterojenliği göz önüne alarak kurulan kırılganlık modelleri için farklı tahmin yöntemleri kullanılmaktadır. Sağkalım sürelerine ait dağılım sürelerinin bilinmesi durumunda model parametreleri klasik EÇO yöntemi ile tahmin edilmekte ve bu tahmin sürecinde türeve dayalı optimizasyon algoritmaları kullanılmaktadır. Ancak Newton ve benzeri türeve dayalı bu tip algoritmaların çoklu sonuç uzayında kolayca lokal optimale takılmaları, az sayıda ve ağır sansürlü veri setleri için yanlı tahminler vermeleri gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır.

Bu çalışmada, paylaşılmış gamma kırılganlık modeli için PSO'ya dayalı alternatif bir tahmin yöntemi önerilmiştir. Önerilen yönteme ait en çok olabilirlik tahminleri, iki farklı türeve dayalı algoritmalarla bulunan tahminlerle karşılaştırılmıştır. Bu amaç doğrultusunda iki farklı benzetim çalışması yürütülmüş ve önerilen yöntemin artan küme sayısına, kümelerdeki artan birim sayısına ve sağkalım sürelerinin artan sansür oranına bağlı olarak tahmin performansının diğer iki yönteme göre daha iyi olduğu

görülmüştür. Ayrıca yöntemin, gerçek veri seti için de oldukça iyi sonuçlar ürettiği bulunmuştur.

KAYNAKLAR

[1] Cox, D., (1972). “Regression Models and Life Tables”, Journal of the Royal Statistical Society: Series B, 34(2): 187-220.

[2] Beard, R.E., (1959). “Note on Some Mathematical Mortality Models”, Derleyen: Wolstenholme, G.E.W., ve O'Conner, M. The Lifespan of Animals, Ciba Foundation Colloquim on Ageing, Little, Brown, Boston.

[3] Vaupel, J., Manton, K. ve Stallard, E., (1978). “The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty On the Dynamics of Mortality”, Biometrics, 16:439-454.

[4] Lancaster, T., (1979). “Econometric Methods for the Duration of Unemployment”, Econometrica, 47:939-956.

[5] Clayton, D., (1978). “A Model for Association in Bivariate Life-Table and its Application in Epidemiological Studies of Chronic Disease Incidence”, Biometrika, 65:141-151.

[6] Hougaard, P., (1984). “Life Table Methods for Heterogeneous Populations: Distributions Describing the Heterogeneity”, Biometrika, 71:75-83.

[7] Manton, K.G., Stallard, E. ve Vaupel, J., (1986). “Alternative Models for the Heterogeneity of Mortality Risks Among the Aged”, Journal of the American Statistical Association”, 81:635-644.

[8] McGilchrist, C. ve Aisbett, S., (1991). “Regression with Frailty in Survival Analysis”, Biometrics, 47:461-466.

[9] Whitmore, G. ve Lee, M., (1991). “A Multivariate Survival Distribution Generated by an Inverse Gaussian Mixture of Exponentials”, Technometrics, 33:39-50.

[10] Hanagal, D. ve Sharma, R., (2015). “Analysis of Bivariate Survival Data Using Shared Inverse Gaussian Frailty Model”, Communications in Statistics-Theory and Methods, 44(7):1351-1380.

[11] Hougaard, P., (1986). “Survival Models for Heterogeneous Populations Derived from Stable Distributions”, Biometrika, 73(2):387-396.

[12] Hougaard, P., (2000). Analysis of Multivariate Survival Data, Springer-Verlag, New York.

[13] Wang, S., Klein, J. ve Moeschberger, M., (1995). "Semi-Parametric Estimation of Covariate Effects Using the Positive Stable Frailty Model", Applied Stochastic Models and Data Analysis, 11(2):121-133.

[14] Fine, J., Glidden, D. ve Lee, K., (2003). "A Simple Estimator for a Shared Frailty Regression Model", Journal of the Royal Statistical Society:Series B, 1:317–329.

[15] Ripatti, S., Larsen, K. ve Palmgren, J., (2002). "Maximum Likelihood Inference for Multivariate Frailty Models Using an Automated Monte Carlo EM Algorithm", Lifetime Data Analysis, 8(4):349-360.

[16] Hirsch, K. ve Wienke, A., (2012). "Software for Semi-Parametric Shared Gamma and Log-Normal Frailty Models: An Overview", Computer Methods and Programs in Biomedicine, 107:582-597.

[17] Oakes, D., (1982). "A Model for Association in Bivariate Survival Data", Journal of Royal Statistical Society:Series B, 44(3):414-422.

[18] Glidden, D., (1999). "Checking the Adequacy of the Gamma Frailty Model for Multivariate Failure Times", Biometrika, 86(2):381-393.

[19] Yu, B., (2006). "Estimation of Shared Gamma Fraailty Models by a Modified EM Algorithm", Computational Statistics and Data Analysis, 50:463-474.

[20] Duchateau, L. ve Janssen, P., (2008). The Frailty Model, Springer, New York.

[21] Hanagal, D. ve Pandey, A., (2014). "Gamma Frailty Models for Bivariate Survival Data", Journal of Statistical Computation and Simulation, 1-18.

[22] Wang, N., Wang, L. ve McMahan, C., (2015). "Regression Analysis of Bivariate Current Status Data Under the Gamma-Frailty Proportional Hazards Model Using the EM Algorithm", Computational Statistics and Data Analysis, 83:140-150.

[23] Clayton, D. ve Cuzick, J., (1985). "Multivariate Generalizations of the Proportional Hazards Model", Journal of the Royal Statistical Society:Series A, 148:82-117.

[24] Nielsen, G., Gill, R., Andersen, P. ve Sorensen, T., (1992). "A Counting Process Approach to Maximum Likelihood Estimation in Frailty Models", Scandinavian Journal of Statistics, 19:25-43.

[25] Gill, R., (1985). "Discussion of Multivariate Generalizations of the Proportional Hazards Model, by Clayton and Cuzick", Journal of the Royal Statistical Society:Series A, 148:82-117.

[26] Klein, J., (1992). "Semiparametric Estimation of Random Effects Using the Cox Model Based on the EM algorithm", Biometrics, 48:795-806.

[27] McGilchrist, C., (1993). "REML Estimation for Survival Models with Frailty", Biometrics, 49:221-225.

[28] Therneau, T., Grambsch, P. ve Pankratz, V., (2003). "Penalized Survival Models and Frailty", Journal of Computatioal and Graphical Statistics, 12:156-175.

[29] Rondeau, V., Commenges, D. ve Joly, P., (2003). "Maximum Penalized Likelihood Estimation in Gamma-Frailty Model", Lifetime Data Analysis, 9(2): 139-153.

[30] Kennedy, J. ve Eberhart, R., (1995). "Particle Swarm Optimization", Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks, Vol.4, Piscataway,NJ,USA, 1942-1948.

[31] Campos, M., Krohling, R. ve Borges, P., (2009). "Particle Swarm Optimization for Inference Procedures in the Generalized Gamma Family Based on Censored Data", Derleyen: Mehnen, J., Köppen, M., Saad, A. ve Tiwari, A. Applications of Soft Computing, Springer-Verlag, Berlin.

[32] Wang, F. ve Huang, P., (2014). "Implementing Particle Swarm Optimization Algorithm to Estimate the Mixture of Two Weibull Parameters with Censored Data", Journal of Statistical Computation and Simulation, 84(9):1975-1989.

[33] Aalen, O., Borgan, O. ve Gjessing, H., (2008). Survival and Event History Analysis: A Process Point of View, Springer, Berlin.

[34] İnan, D., (2010). İç İlişki Durumunda Cox Oransal Hazard Modeli İçin Farklı Tahmin Edicilerin İncelenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[35] Wienke, A., (2011). Frailty Models in Survival Analysis, Chapman&Hall/CRC Press, Boca Raton.

[36] Masuadi, E. , (2013). Non-Parametric Competing Risks with Multivariate Frailty Models, Doktora Tezi, Oxford Brookes University Department of Mechanical Engineering and Mathematical Sciences, Oxford.

[37] Saunders, B. ve Trap, R., (1990). Basic and Clinical Biostatistics, The McGraw-Hill Companies, USA.

[38] Kaplan, E. ve Meier, P., (1958). "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations", Journal of the American Statistical Association, 53:457-481.

[39] Hosmer, D. ve Lemeshow, S., (1999). Applied Survival Analysis, John Wiley&Sons,Inc, USA.

[40] Wienke, A., Frailty Models in Survival Analysis, http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/habil-online/07/07H056/habil.pdf, 4 Ağustos 2015.

[41] Lee, E. ve Wang, J., (2003). Statistical Methods for Survival Analysis, Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.

[42] Dey, K. ve Kundu, D., (2009). "Discriminating Between the Log-Normal and Log-Logistic Distributions", Communications in Statistics-Theory and Methods, 39(2):280-292.

[43] Kleinbaum, D. ve Klein, M., (2005). Survival Analysis: A Self-Learning Text, Springer,New York.

[44] Klein, J. ve Moeschberger, M., (2003). Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data, Springer-Verlag, New York.

[45] Kong, X., (2008). Variable Selection in Competing Risks Using The L1 Penalized Cox Model, Doktora Tezi, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia.

[46] Kalbfleisch, J. ve Prentice, R., (2002). The Statistical Analysis of Failure Time Data, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.

[47] Manton, K. ve Stallard, E., (1981). "Methods for Evaluating the Heterogeneity of Aing Process in Human Populations Using Vital Statistics Data: Explaining the Black/White Mortality Selection", Human Biology, 53:47-67.

[48] Follman, D. ve Goldberg, M., (1988). "Distinguishing Heterogeneity from Decreasing Hazard Rates", Technometrics, 30(4):389-396.

[49] Sklar, A., (1959). "Fonctions de R´epartition `A n Dimensions et Leurs Marges", Publications de L'Institut de Statistique de L'Universit´e de Paris, 8:229-231.

[50] Goethals, K., Janssen, P. ve Duchateau, L., (2008). "Frailty Models and Copulas: Similarities and Differences", Journal of Applied Statistics, 35(9):1071-1079.

[51] Andersen, E., (2005). "Two-Stage Estimation in Copula Models Used in Family Studies", Lifetime Data Analysis, 11:333-350.

[52] Dempster, A., Laird, N. ve Rubin, D., (1977). "Maximum Likelihood from Incomplete Data via EM Algorithm", Journal of the Royal Statistical Society:Series A, 39:1-38.

[53] Hougaard, P., (1986). "A Class of Multivariate Failure Time Distributions, Biometrika, 73:571-678.

[54] Congdon, P., (1995). "Modelling Frailty in Area Mortality", Statistics in Medicine, 14:1859-1874.

[55] Sahu, S., Dey, D., Aslanidou, H. ve Sinha, D., (1997). "A Weibull Regression Model with Gamma Frailties for Multivariate Survival Data", Lifetime Data Analysis, 3:123-137.

[56] Bjarnason, H. ve Hougaard, P., (2000). "Fisher Information for Two Gamma Frailty Bivariate Weibull Models", Lifetime Data Analysis, 6: 59-71.

[57] Hanagal, D. ve Sharma, R., (2012). "Bayesian Estimation of Parameters for the Bivariate Gompertz Regression Model with Shared Gamma Frailty Under Random Censoring", Statistics and Probability Letters, 82(7):1310-1317.

[58] Oral, G., (1989). Doğrusal Olmayan Programlama, Akademi Matbaası, Ankara.

[59] Fletcher , R. ve Reeves, C., (1964). "Function Minimization by Conjugate Gradients", The Computer Journal, 2:149-154.

[60] Everitt, B., (1987). An Introduction to Optimization Methods and Their Application in Statistics, Chapman and Hall Statistics Text Series, London.

[61] Reynolds, C., (1987). “Flocks, Herds and Schools: A Distributed Behavioral Model”, Computer Graphics, 21:25-34.

[62] Aladağ, C., Yolcu, U., Eğrioğlu, E. ve Dalar, A., (2012). “A New Time Invariant Fuzzy Time Series Forecasting Method Based on Particle Swarm Pptimization”, Applied Soft Computing, 12:3291-3299.

[63] Hu, X., Shi, Y. ve Eberhart, R., (2004). “Recent Advances in Particle Swarm”, IEEE Congress On Evolutionary Computation, Oregon,Portland.

[64] Prasad, J. ve Souradeep, T., (2012). “Cosmological Parameter Estimation Using Particle Swarm Optimization (PSO)”, Phys.Rev.D., 85:1-13.

[65] Bender, R., Augustin, T. ve Blettner, M., (2005). “Generating Survival Times to Simulate Cox Proportional Hazards Models”, Statistics in Medicine, 24:1713-1723.

[66] Aalen, O.O., (1988). “Heterogeneity in Survival Analysis”, Statistics in Medicine, 7(11):1121-1137.

[67] Henderson, R. ve Oman, P., (1999). “Effect on Frailty on Marginal Estimates in Survival Analysis”, Journal of the Royal Statistical Society: Series B, 61(2): 367-379.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Öyküm Esra AŞKIN

Doğum Tarihi ve Yeri : 03.03.1985 İzmit

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : oykumesra@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Doktora	İstatistik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2016
Y.Lisans	İstatistik	Ege Üniversitesi	2010
Lisans	İstatistik	Ege Üniversitesi	2008
Lise	Sayısal	Balıkesir R.K.A.L	2003

ULUSLARARASI YAYINLARI

Makale

1. **Aşkın, Ö.E.,** ve Büyüklü, A.H., (2014). "Testing the Calendar Anomalies for BIST City Indexes with Symmetric and Asymmetric GARCH Models", İktisat İşletme ve Finans, 29(336): 59-82.
2. Bilen, Ö., Hotaman, D., **Aşkın, Ö.E.** ve Büyüklü, A.H., (2014). "LYS Başarılarına Göre Okul Performanslarının Eğitsel Veri Madenciliği Teknikleriyle İncelenmesi: 2011 İstanbul Örneği", Eğitim ve Bilim, 39(172):78-94.
3. Bilen, Ö., **Aşkın, Ö.E.,** Büyüklü, A.H., Ökten, A. ve Gür, M., (2013). "How the fear of Crime Spatially Differs Among the Districts of Istanbul?", NWSA-Social Sciences, 8(4): 153-164.
4. **Aşkın, Ö.E.** ve Gökalp, F., (2013). "Comparing the Predictive and Classification Performances of Logistic Regression and Neural Networks: A Case Study on TIMSS 2011", Procedia-Social and Behavioral Sciences, 106:667-676.
5. Kılıç, S. ve **Aşkın, Ö.E.,** (2013). "Parental Influence on Students' Mathematics Achievement: The Comparative Study of Turkey and Best Performer Countries in TIMSS 2011", Procedia-Social and Behavioral Sciences, 106:2000-2007.

Bildiri

1. İnan, D., **Aşkın**, Ö.E. & Sarica, B. "A Novel Modelling Approach to Increase the Explained Risk in the Proportional Hazards Regression" The 10th Tartu Conference on Multivariate Statistics, Estonia, 2016
2. **Aşkın**, Ö.E. ve İnan, D., (2015). "Weibull-Poisson Regression Model with Shared Gamma Frailty", 19th European Young Statisticians Meeting, 31 August-4 September 2015, Prague, 8.
3. **Aşkın**, Ö.E., İnan, D. ve Buyuklu, A.H., (2015). "An Alternative Estimation Method for Shared Frailty Models", 7th International Conference on Probability and Statistics, 29 June3 -July 2015, Slovakia, 18.
4. **Aşkın, Ö.E.** ve İnan, D., (2014). "Gamma frailty for the Exponential-zero Truncated Poisson Distribution", International Conference on Trends and Perspectives in Linear Statistical Inference, 24-28 August 2014, Linköping, 32-33.
5. İnan, D., **Aşkın, Ö.E.** ve Buyuklu, A.H., (2014). "A Comparison of Compound Poisson Class Distributions", International Conference on Trends and Perspectives in Linear Statistical Inference, 24-28 August 2014, Linköping, 53.
6. Büyüklü, A.H. ve **Aşkın, Ö.E.,** (2012). "İMKB Şehir Endeksleri İçin Koşullu Değişen Varyans Modelleri", 13th International Conference on Econometrics, Operation Research and Statistics, 24-26 May 2012, Famagusta, 135.
7. **Aşkın, Ö.E.** ve Büyüklü, A.H., (2012). "İMKB Şehir Endekslerine Ait Takvim Anomalilerinin Simetrik ve Asimetrik Koşullu Değişen Varyans Modelleri ile Test Edilmesi", 13th International Conference on Econometrics, Operation Research and Statistics, 24-26 May 2012, Famagusta, 133.
8. **Yiğit, Ö.E.** ve Büyüklü, A.H., (2011). "Dönemsel Volatilitenin İstatistiksel Dağılımlar

Çerçevesinde İncelenmesi", 12th International Symposium on Econometrics, Statistics and Operations Research, 26-29 May 2011, Denizli, 782-803.

9. Mert, A. ve **Yiğit, Ö.E.,** (2010). "Fuzzy Non-Linear Programming Based Approach For Learning Weighted Averaging Based on Levels Parameters", Proceedings of Ninth International Conference on Application of Fuzzy Systems and Soft Computing (ICAFS-2010), 26-27 August 2010, Prague, 189-196.
10. **Yiğit, Ö.E.** ve Mert, A., (2010). "A Probabilistic Approach for Determining Location of Warehouses and Transportation of Relief Items", International Conference Operations Research, 1-3 September 2010, München, 100.

Proje

1. Farklı Afet Tipleri ve Oluşma Olasılıklarına Göre Optimal Depo Yeri Seçimi ve Malzeme Miktarının Belirlenmesi, Ege Üniversitesi BAP, 2009-2010 (Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Ali Mert ile birlikte)

ÖDÜLLERİ

1. Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi İstatistik Bölüm Derecesi (2008)
2. TÜBİTAK Yurtiçi Yüksek Lisans Başarı Bursu (2008-2010)
3. TÜBİTAK Yurtiçi Doktora Başarı Bursu (2010-2015)
4. Yıldız Teknik Üniversitesi 2014 Akademik Yayın Teşvik Ödülü
5. Yıldız Teknik Üniversitesi 2014 Akademik Yayın Teşvik Ödülü