

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**REKABETÇİ RİSKLER TAŞIYAN DURUMLAR İÇİN
BAZI İSTATİSTİKSEL ÇIKARIMLAR**

Nihan POTAS

İSTATİSTİK ANABİLİM DALI

**ANKARA
2015**

Her hakkı saklıdır

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

26.03.2015

Nihan POTAS

ÖZET

Doktora Tezi

REKABETÇİ RİSKLER TAŞIYAN DURUMLAR İÇİN BAZI İSTATİSTİKSEL ÇIKARIMLAR

Nihan POTAS

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
İstatistik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Fatih TANK

Herhangi bir hastalığa yakalanan bireyler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, hastalığın izlenmesi; hastalığın ilerleyişi, tedavinin etkileri ve risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın seyri için önem taşımaktadır. İstatistiksel olarak bu rekabetçi risk modelleri gerçekleştirilmektedir. Bu tez çalışmasının amacı yeni gelişmeleri ve uygulamaları rekabetçi riskler metodolojisiyle gerçek yaşam verileriyle incelemektir. Bu bağlamda, parametrik olmayan, parametrik ve yarı parametrik çıkarım yöntemleri ile rekabetçi risk modelleri teorik olarak sayma süreci notasyonları yardımıyla tanıtılmıştır. Simülasyon çalışmasında üç tür başarısızlık süresi, sebebe-özel hazard fonksiyonu, alt-dağılımlı hazard fonksiyonu ve her ikisinin olduğu durumdan yararlanarak üretilmiştir. Simülasyon çalışmasına ilaveten, yarı parametrik hazard modellerin performansları farklı parametre değerleri ile karşılaştırılmıştır. Son olarak, rekabetçi riskler bağlamında MEME CA tanısı konulmuş hastalar üzerinde, hangi ölüm sebebinin üzerinde daha etkin olduğu son 10 senelik gerçek verilerle araştırılmıştır.

Mart 2015, 116 sayfa

Anahtar Kelimeler: yaşam fonksiyonu, rekabetçi risk modelleri, parametrik-olmayan olabilirlik yöntemi, denklem-tahmin yöntemi, m-tahmin edicileri, yarı-parametrik olabilirlik yöntemi

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

SOME STATISTICAL INFERENCE FOR CASES WITH COMPETING RISKS

Nihan POTAS

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Statistics

Supervisor: Assoc. Dr. Fatih TANK

In clinical research which have been conducted on the people who have been contracted a disease, monitoring and progress of the diseases have crucial importance for the efficacy of the treatments, determining the risk factors and the course of the disease. In statistics, these are achieved by competing risk models. The aim of this dissertation is to investigate the new developments and applications of the competing risks methodologies by real world data. In this regards, competing risk models are introduced theoretically by non-parametric, parametric and semi-parametric inference with counting process notation. In the simulation studies, three type failure times is generated from a cause-specific hazard function, subdistribution hazard function as well as both of them at simultaneously. In addition to the simulation studies, the performances of the semi-parametric hazard models are compared with different parameter values. Finally, in terms of competing risks. it is analyzed that which causes of deaths play more efficient on BREAST CA patients by real data collected for last 10 years.

March 2015, 116 pages

Key Words: survival function, competing risks models, non-parametric maximum likelihood method, estimating equation, m- estimators, semi-parametric likelihood method

TEŞEKKÜR

Her zaman, her konuda yanımda olan güdüleyen destekleyen değerli danışmanım Doç. Dr. Fatih TANK'a (Ankara Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı), tez konumu öneren bir çok konuda fırsatlar tanıyan Prof. Dr. Ömer L. GEBİZLİOĞLU'na (Kadir Has Üniversitesi Uluslararası Ticaret ve Finans Anabilim Dalı), yüksek lisans ve doktora jürimde bulunarak beni onurlandıran, doktora öğrenimim boyunca emeğini esirgemeyen Doç. Dr. Cemal ATAKAN'a (Ankara Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı), ufku ve vizyonumu büyüten değerli yüksek lisans danışmanım ve doktora jüri üyem Prof. Dr. Hamza GAMGAM'a (Gazi Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı), bilimsel fikir ve görüşlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a (Ankara Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı), istatistik biliminin mihenk taşlarını öğreten rahmetli Prof. Dr. Yalçın TUNCER'e ve Ankara Üniversitesi İstatistik Bölümü'ndeki bütün hocalarıma, büyük katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Eş danışmanlığımı kabul ederek akademik hayatımın en büyük fırsatını sağlayan, inanan, yönlendiren, çalıştıran Prof. Dr. Jason P. FINE'a (University of North Carolina at Chapel Hill Biostatistics Department) çok teşekkürlerimi sunarım.

Beni anne kokusuyla yetiştiren anneannem Mübeccel ERÇETİN'e, sonsuz sabrı, desteği ve emeği ile bir anneden öte olan annem Prof. Dr. Ş. Şule ERÇETİN'e, bir can, bir arkadaş sıfatların en güzeli ve en iyisi az olan biricik kardeşim Şuay N. AÇIKALIN'a ve yaşama, var olma sebebim aileme çok teşekkürler ederim.

Doktora tez çalışmam, 2214-doktora araştırma bursu kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Nihan POTAS

Ankara, Mart 2015

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEZ ONAY SAYFASI | |
| ETİK..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iii |
| TEŞEKKÜR..... | iv |
| SİMGELER DİZİNİ..... | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | viii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | ix |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. KURAMSAL TEMELLER..... | 7 |
| 2.1 Sansürlenmiş ve Kesilmiş Verilerin Olabilirlik Fonksiyonuyla İfadesi..... | 9 |
| 3. SÜREÇLER..... | 14 |
| 3.1 Stokastik Süreçler..... | 14 |
| 3.2 Filtrasyon..... | 14 |
| 3.3 Sayma Süreci..... | 15 |
| 3.4 Riskte Olma Süreci..... | 16 |
| 3.5 İntensity Süreci | 16 |
| 3.6 Martingale..... | 17 |
| 3.7 Kestirilebilir Süreci | 18 |
| 3.8 Kestirilebilir Varyasyon Süreci..... | 19 |
| 3.9 Kestirilebilir Kovaryasyon Süreci | 20 |
| 3.10 Çok Değişkenli Sayma Süreci..... | 20 |
| 3.11 Gaussian Süreci..... | 21 |
| 4. REKABETÇİ RİSKLER İÇİN PARAMETRİK OLMAYAN ÇIKARIM.... | 23 |
| 4.1 Parametrik Olmayan Olabilirlik Çıkarımı..... | 23 |
| 4.2 Kaplan-Meier Tahmin Edicisi..... | 24 |
| 4.3 Nelson-Aalen Tahmin Edicisi..... | 28 |
| 4.4 Aalen-Johansen Tahmin Edicisi..... | 32 |
| 5. REKABETÇİ RİSKLER İÇİN PARAMETRİK ÇIKARIM | 35 |
| 5.1 Denklemlerin Tahmini..... | 35 |
| 5.2 Parametrik Olabilirlik Çıkarımı..... | 36 |
| 5.3 Hızlandırılmış Yaşam Modelleri..... | 42 |
| 5.4 Parametrik Orantılı Hazard Modelleri..... | 42 |
| 6. REKABETÇİ RİSKLER İÇİN YARI-PARAMETRİK ÇIKARIM..... | 43 |
| 6.1 Kısmi Olabilirlik Çıkarımı..... | 43 |
| 6.2 M-Tahmini..... | 44 |
| 6.3 Orantılı Hazard Modelleri..... | 46 |
| 6.4 Alt-Dağılım için Orantılı Hazard Modelleri..... | 56 |
| 6.5 Toplam Hazard Modelleri..... | 58 |
| 7. SİMÜLASYON ÇALIŞMASI | 61 |
| 7.1 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonundan Üretilen Başarısızlık Süreleri..... | 61 |
| 7.2 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Başarısızlık Süreleri..... | 68 |
| 7.3 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonu ve Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Başarısızlık Süreleri..... | 76 |
| 8. UYGULAMA..... | 85 |

| | |
|---|------------|
| 9. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 98 |
| KAYNAKLAR..... | 101 |
| EKLER..... | 106 |
| EK 1 Cox-Orantılı Hazard Modelin Varsayımları..... | 107 |
| EK 2 MEME CA Hastalarına İlişkin Betimsel Tablo..... | 114 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 115 |



SİMGELER DİZİNİ

| | |
|-------------------------|---|
| Δ_i | Sansürleme göstergesi |
| \mathcal{F} | σ -cebirin alt σ -cebir kümeleri (Filtrasyon) |
| $N(t)$ | Sayma süreci |
| $Y(t)$ | Riskte Olma Süreci |
| $A(t)$ | Intensity Süreci |
| $M(t)$ | Martingale |
| $H(t)$ | Tahmin edilebilir stokastik süreç |
| $Z(t)$ | Kestirilebilir Süreç |
| $\langle \cdot \rangle$ | Varyasyon Süreci |
| $U(t)$ | Çok Değişkenli Sayma Süreci |
| $\Gamma(\cdot)$ | Gamma fonksiyonu |
| $\Phi(\cdot)$ | Standart normal dağılım fonksiyonu |
| \sim | Asimptotik denk |
| \otimes | Kroniker çarpımı |

Kısaltmalar

| | |
|-------|---|
| AN | Asimptotik normal |
| BBAD | Bir birinden bağımsız ve aynı dağılımlı |
| CPHM | Cox-orantılı hazard modeli |
| FGPHM | Fine ve Gray-orantılı hazard modeli |
| LYAHM | Lin ve Ying toplam hazard modeli |
| ML | En çok olabilirlik |
| MLE | En çok olabilirlik tahmini |
| MLT | Merkezi Limit Teoremi |
| NPML | Parametrik-olmayan en çok olabilirlik |
| NPMLE | Parametrik-olmayan en çok olabilirlik tahmini |
| PPHM | Parametrik orantılı hazard modeli |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|-----------|--|----|
| Şekil 8.1 | MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Kaplan-Meier Yaşamda Kalma Tahminleri..... | 86 |
| Şekil 8.2 | Cinsiyete göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Kaplan-Meier Yaşamda Kalma Tahminleri..... | 87 |
| Şekil 8.3 | Hikayeye göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Kaplan-Meier Yaşamda Kalma Tahminleri..... | 88 |
| Şekil 8.4 | MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Nelson-Aalen Birikimli Hazard Tahminleri..... | 89 |
| Şekil 8.5 | Cinsiyete göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenleri ($n = 221$) Nelson-Aalen Birikimli Hazard Tahminleri..... | 90 |
| Şekil 8.6 | Hikayeye göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Nelson-Aalen Birikimli Hazard Tahminleri..... | 90 |
| Şekil 8.7 | MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Aalen-Johansen Birikimli İnsidans Tahminleri..... | 91 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | | |
|-------------|--|----|
| Çizelge 2.1 | Sansürlü ve Budanmış Verilere Göre Fonksiyon Bileşenleri..... | 9 |
| Çizelge 5.1 | Bazı Dağılımlar için Hazard, Yaşam, Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu ve Beklenen Yaşam Süreleri..... | 39 |
| Çizelge 7.1 | Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 50,100$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 1)..... | 64 |
| Çizelge 7.2 | Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 250,500$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 1)..... | 65 |
| Çizelge 7.3 | Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 50,100$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)..... | 66 |
| Çizelge 7.4 | Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 250,500$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)..... | 67 |
| Çizelge 7.5 | Alt-Dağılımlı HazardFonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0 ve 0.25) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 1)..... | 69 |
| Çizelge 7.6 | Alt-Dağılımlı HazardFonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.46 ve 0.68) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 1)..... | 70 |
| Çizelge 7.7 | Alt-Dağılımlı HazardFonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0 ve 0.23) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)..... | 71 |
| Çizelge 7.8 | Alt-Dağılımlı HazardFonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.47 ve 0.71) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)..... | 72 |
| Çizelge 7.9 | Alt-Dağılımlı HazardFonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0 ve 0.24) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 3)..... | 73 |

| | | |
|--------------|--|----|
| Çizelge 7.10 | Alt-Dağılımlı HazardFonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.42 ve 0.71) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 3)..... | 74 |
| Çizelge 7.11 | Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0) için Simülasyon Sonuçları..... | 81 |
| Çizelge 7.12 | Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.25) için Simülasyon Sonuçları..... | 82 |
| Çizelge 7.13 | Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.50) için Simülasyon Sonuçları..... | 83 |
| Çizelge 7.14 | Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.69) için Simülasyon Sonuçları..... | 84 |
| Çizelge 8.1 | MEME CA Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli Sonuçları..... | 92 |
| Çizelge 8.2 | Diğer Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli Sonuçları..... | 92 |
| Çizelge 8.3 | MEME CA Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modeli Sonuçları..... | 93 |
| Çizelge 8.4 | Diğer Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modeli Sonuçları..... | 94 |
| Çizelge 8.5 | MEME CA Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modeli Sonuçları..... | 94 |
| Çizelge 8.6 | Diğer Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modeli Sonuçları..... | 94 |
| Çizelge 8.7 | MEME CA Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları..... | 95 |
| Çizelge 8.8 | Diğer Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları..... | 95 |
| Çizelge 8.9 | MEME CA Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları..... | 96 |
| Çizelge 8.10 | Diğer Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları..... | 96 |

| | | |
|--------------|--|----|
| Çizelge 8.11 | MEME CA Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları..... | 96 |
| Çizelge 8.12 | Diğer Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları..... | 96 |



1. GİRİŞ

Rekabetçi riskler yardımıyla yapılacak olan istatistiksel çıkarımın en önemli unsurlarından birisi, model tanımlamak ve ilgilenilen olay için gerekli süre ile modelde bilgi sağlayan en küçük sürenin birlikte belirlenmesidir. Bu süreler belirlenirken aralarında çok küçük zaman farkı olan olayların aynı anda gerçekleştikleri varsayımı yapılır ve sistemin hangi açıdan inceleneceği, olayların ölçülebilir oluşları göz önünde bulundurulur.

Yaşam analizi çalışmalarında, çoğu kez bir kısmı sansürlenmiş başarısızlık süreleri incelenir. Bu şekildeki bir incelemenin yetersiz kalmasının temel nedeni, başarısızlık nedenlerinden sadece birinin dikkate alınıp, başarısızlığı tetikleyen diğer nedenlerin dikkate alınmamasıdır. Oysa ölüm gibi başarısızlık sayılabilecek bir olay, bir ya da birden çok nedenden dolayı ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden gerçekleşmesi olası başarısızlıklara ilişkin riskler incelenirken, tüm nedenlerin birlikte incelenmeye alınması gerekmektedir. Bu şekilde bir başarısızlığı tetikleyen tüm nedenleri bir arada analiz eden yaşam analiz yöntemine “Rekabetçi Riskler Analizi (Competing Risks Analysis)” denir (Kalbfleisch ve Prentice 1980). Rekabetçi riskler verisinde her bir birey için hem başarısızlığı tetikleyen nedenler, hem de başarısızlık gerçekleşene kadar geçen süre elde edilebilir olmalıdır. Elde edilebilir olan bu süreler çeşitli sebeplerden dolayı sansürlenmiş olabileceğinden, bunlara ait dağılımlar üzerinde yapılacak olan tahminlerde sansürlemenin etkileri titizlikle incelenip irdelenmelidir.

Rekabetçi riskler analizinde, risklerin bağımsız ve orantılı oldukları varsayımları yanında, sansürlemenin de diğer risklerden bağımsız olduğu varsayılır. Rekabetçi risklere ait veriler kısmen gözlenebilir olduğundan, gözlenemeyen kısımdaki verilerin davranış özellikleri ortaya konulmalıdır.

Bu tez çalışmasında, özellikle sağlık alanında belirli bir hastalığa yakalanma veya ölüm gibi başarısızlık olarak nitelendirilebilen olay/olayları tetikleyen sansürlenmiş veriye sahip olan risklerin, rekabetçi riskler yardımıyla incelenmesi ve istatistiksel sonuç çıkarımlarının yapılması amaçlanmaktadır.

Başarısızlıkları tetikleyen risklere ait verilerin sansürlenmiş olması durumu özellikle sağlık alanında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Sansürlenmiş verilerin olması durumunda tetikleyici özellik taşıyan rekabetçi risklerin incelenip davranış özelliklerinin dağılımlar üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılacak olan çalışmanın, tezde incelenecek olan çeşitli karakteristikler yardımıyla değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Rekabetçi risklere ilişkin teori ilk olarak Daniel Bernoulli tarafından 1760 yılında yapılmıştır. Daniel Bernoulli Fransız Fen Akademisine yaptığı sunumuyla belirlenen bir yığında suçiçeği hastalığı yok edildiğinde farklı yaşlara göre yığındaki ölüm oranları yapısının nasıl etkileneceği sorusunu sorup yanıtlamaya çalışmıştır. D'Alembert (1761) suçiçeği hastalığı ölüme sebep olan riskler arasından çıkarılırsa, yığın birleşmelerinin bunun yerini alacağını ve bu birleşmelerden meydana gelen değişimi belirlemek gerektiğini vurgulamıştır. Fix ve Neyman (1951) kanser hastaları için rekabetçi riskler üzerine çalışmış ve Chiang (1961) izleme çalışması yaparak rekabetçi riskler yaklaşımına stokastik süreçler yönünden bakış açısı eklemiştir. Sampford (1952) kazara ölüm modeli ve tepki zamanlarının dağılımlarının tahmini üzerine çalışmıştır. Genel ve basit bir metod olan grup gözlemlerini de Kimball (1957) ortaya koymuştur Berkson ve Elveback (1960) rekabetçi üstel riskler problemiyle ilgilenmiştir. Temel kaynaklara göre, rekabetçi riskler teorisi Chiang (1968) tarafından geliştirilmiştir. Chiang (1970) ölümlülük çözümlemesinde kaba, net, kısmi kaba olasılıklarını ve bunların aralarındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu olasılıkların tahmin edicileri konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Moeshberger ve David (1971) Chiang ve Kimball tarafından önerilen dağılım, yaşam olasılıkların hangi zaman aralığına bağlı olması gerektiğini araştırmışlardır. Ancak parametrik yöntem ile bu olasılıkların düzleştirilmeye meyilli olduğunu göstermişlerdir. David ve Moeshberger (1978) hem bağımsız hemde bağımlı riskler için parametrik yaklaşım önermişlerdir. Aynı zamanda grafiksel yöntem ile rekabetçi riskler analizinde çıkan sonuçları değerlendirmişlerdir. Prentice vd. (1978) çalışmalarında rekabetçi riskler yönteminde başarısızlık sürelerini analiz etmeye başlamışlardır. Sebebe-özel hazard fonksiyonunu bularak rekabetçi riskler analizinde temel nicelik haline getirmişlerdir. Kalbfleisch ve Prentice (1980) başarısızlık süresinin gösterimi olan hazard fonksiyonu rekabetçi riskler teorisinde genelleştirilmiştir. Ortak

değişkenler ve sebebe-özel hazard fonksiyonları arasındaki ilişki üzerine çalışıp yeni bir yöntem önermişlerdir. Aynı zamanda farklı gruplardaki birikimli insidansların karşılaştırılmasını parametrik olmayan bir test olan log-rank testiyle yapmışlardır. Larson (1984) rekabetçi risk verileri ile kesikli ortak değişkenleri analiz etmek için log-lineer modeli önermiştir. Larson'nun çalışması rekabetçi risk verilerini olumsuzluk tablolarında (contingency table) nasıl özetlendiğini ve bu verilerin log-lineer yöntemi nasıl analiz edildiğini göstermektedir. Larson ve Dinse (1985) rekabetçi riskler teorisinde sebebe-özel yaşam verilerinin analizi için başka bir yaklaşım önermişlerdir.

Farklı başarısızlık tiplerini dahil ederek daha karmaşık bir model ortaya çıkarmışlardır. Rekabetçi risk verilerinde regresyon analizi yöntemini kullanıp karma model (mixture model) yöntemine gitmişlerdir. En çok olabilirlik tahmin yöntemindeki EM algoritmasını parametre tahmininde kullanmışlardır. Kanie ve Nonaka (1985) Weibull dağılımlı iki bağımsız rekabetçi risk durumunda, şekil (shape) parametresi için tahmin yöntemi geliştirmişlerdir. Sinha (1986) rekabetçi riskler modelindeki bileşenleri ve başarısızlık sürelerini üstel dağılımla açıklamıştır. Bu modeldeki parametre tahminlerinde de en çok olabilirlik tahmin yöntemi kullanılmıştır. Kay (1986) rekabetçi riskler yöntemini kullanarak prostat kanserli hastaların tedavi yöntemlerini karşılaştırmıştır. Thompson (1988) rekabetçi risk modelini markov zinciri modeli olarak ele almıştır. Gray (1988) Kalbfleisch ve Prentice önermiş olduğu farklı gruplardaki birikimli insidans fonksiyonlarını, parametrik olmayan bir test olan uyarlanmış χ^2 testiyle karşılaştırmıştır. Bagai vd. (1989) iki başarısızlık oranı eşitliği testinin karşılaştırılması için parametrik olmayan bir test geliştirmişlerdir. Chiang (1991) rekabetçi riskleri ölüm sebeplerinin analizinde kullanmıştır. Kuk (1992) Larson ve Dinse'in yapmış olduğu modeldeki uyumlu iki başarısızlık tipini Monte Carlo simülasyon yöntemiyle karşılaştırmıştır. Yip ve Lam (1992) başarısızlık süreleri ve başarısızlık sebepleri var olduğunda, rekabetçi riskler modelinde başarısızlık oranlarının eşitlik testi için martingale teoremi kullanarak parametrik olmayan test önermişlerdir. Aly vd. (1994) iki riskin birbirine eşit yada birinin diğerinden daha önemli olup olmadığını test edecek bazı yöntemler geliştirmişlerdir. Hiç bir varsayım yapmadan iki bağımlı riskin birikimli insidans fonksiyonları ve sebebe-özel hazard oranları arasında karşılaştırma yapmışlardır. Lunn ve McNeil (1995) rekabetçi riskler durumunda Cox

orantılı hazard modelini incelemişlerdir. Fusaro vd. (1996) AIDS, Krongrad vd. (1997) ile Cheng vd. (1998) prostat kanseri, Chapman vd. (1999) ile Wohlfahrt vd. (1999) göğüs kanseri verilerini kullanarak rekabetçi riskler yöntemini kullanmışlardır. Gooley vd.(1999) Kaplan- Meier tahmin edicisine alternatif olarak marjinal ve koşullu olasılık tahmin edicilerini içeren yöntemler sunmuşlardır.

Fine ve Gray (1999) rekabetçi riskler durumlarında, uyarlanmış Cox orantılı hazard modelini yada bir diğer adıyla alt-dağılım için orantılı hazard modeli yaklaşımını önermişlerdir. Kundu ve Basu (2000) yaptıkları kuramsal çalışmada bazı bireyler için başarısızlık süreleri gözlemlendiği halde başarısızlık sebeplerinin gözlenemediği durumu ele almışlardır. Flehinger vd. (2002) sebebe-özel hazard fonksiyonlarının tamamı için parametrik olan bir model sunmuşlardır. Craiu ve Duchesne (2004) sağlam (robust) özelliği gösteren parça parça sabit olan sebebe-özel hazard fonksiyonlarıyla yarı- parametrik model önermişlerdir. Craiu ve Lee (2005) önerilen üç rekabetçi risk modelini belli kriterlere göre inceleyip model seçimi yapmışlardır. Cheng (2006) doktora tezi çalışmasında iki ortak değişkenli değiştirilemeyen rekabetçi risk verilerini kullanarak, sebebe-özel hazard ve birikimli insidans fonksiyonları için parametrik olmayan tahmin edici önermiştir ve sonraki bölümlerde kopula kullanarak rekabetçi riskler modeli sunmuştur. Peng ve Fine (2007) birbirinden bağımsız sansürlenmiş veriler yardımıyla birikimli insidans fonksiyonundan parametrik olmayan istatistiksel sonuç çıkarımı yapmışlardır. Haile (2008) doktora tezinde göğüs kanseri verilerini kullanarak üç ve dört parametrelili Gompertz dağılımında parametre tahmini ve simülasyon çalışması yapmıştır. Beyersmann vd. (2009) enfeksiyon komplikasyonu oluşmuş kök-hücre nakledilmiş hastaların verileri düzenleyerek simülasyon çalışması yapılmıştır. Shen ve Yang (2011) soldan budanmış ve sağdan sansürlenmiş iki bağımlı rekabetçi riskin birikimli insidans fonksiyonun tahmini için yarı parametrik yöntem önermişlerdir. Gourlay vd. (2012) osteoporoz hastalarındaki kemik-dansitasi ölçümlerini kullanarak rekabetçi risk analizi yapmışlardır. Haller (2014)'de yayınlanmamış doktora tezinde, simülasyon çalışmalarında yaşam ve rekabetçi risk modelleri için üretilen başarısızlık sürelerinin performansını araştırmıştır.

Bu tez çalışmasının amacı yeni gelişmeleri ve uygulamaları rekabetçi riskler metodolojisiyle gerçek yaşam verileriyle incelemektir. Bu bağlamda, parametrik olmayan, parametrik ve yarı parametrik çıkarım yöntemleri ile rekabetçi risk modelleri teorik olarak sayma süreci notasyonları yardımıyla tanıtılmıştır.

İkinci bölümde, çalışmada kullanılacak olan bazı temel kavramlar verilmiştir. Delta metodu, Stieltjes integrali, zayıf büyük sayıların kanunu, stokastik süreçlerde zayıf büyük sayıların kanunu, Slutsky teoremi, klasik merkezi limit ve Martingale (Rebolledo) için merkezi limit teoremleri hatırlatılmıştır.

Çalışmanın üçüncü bölümünde, rekabetçi risk modelleri için parametrik olmayan, parametrik ve yarı parametrik çıkarım yönteminde kullanılan süreçler tanıtılmıştır ve sıkça kullanılan sayma süreci, martingale, riskte olma süreci ve intensity süreci detaylı olarak incelenmiştir.

Dördüncü bölümünde, rekabetçi risk için parametrik olmayan çıkarım yönteminden bahsedilmiştir ve Kaplan-Meier, Nelson-Aalen ve Aalen Johansen tahmin edicileri teorik olarak sayma süreci notasyonları yardımıyla elde edilmiştir.

Beşinci bölümünde, rekabetçi risk için parametrik çıkarım yöntemi, hızlandırılmış yaşam ve parametrik orantılı hazard modelleri tanıtılmıştır.

Altıncı bölümünde, rekabetçi risk için yarı-parametrik çıkarım yönteminden bahsedilmiştir ve orantılı hazard, alt-dağılım için orantılı hazard ve toplam hazard teorik olarak tanıtılmıştır.

Yedinci bölümünde, simülasyon çalışması için üç tür başarısızlık süresi, sebebe-özel hazard fonksiyonu, alt dağılımlı hazard fonksiyonu ve her ikisinin olduğu durumdan yararlanarak üretilmiştir. Farklı ortak değişken sayısı, farklı ortak değişken dağılımları kullanılarak, $n = 50, 100, 250, 500$ değerlerine ve sansürleme oranlarına göre yarı parametrik hazard modellerin performanslarına bakılmıştır.

Sekizinci bölümde, MEME CA tanısı konulmuş hastaların hangi ölüm sebebinin üzerinde daha etkin olduğu 10 senelik gerçek verilerle araştırılmıştır.

Son bölümde ise, çalışmada elde edilen sonuçların değerlendirilmesi yapılmıştır ve elde edilen sonuçlardan yola çıkarak önerilerde bulunulmuştur.



2. KURAMSAL TEMELLER

Yaşam süresi, T_i , $i = 1, \dots, n$ negatif olmayan rasgele değişkenleri ile, başarısızlık sebebi ise $\varepsilon_i = k$, $k = 1, \dots, K$ değerleri alabilen rasgele değişkenler olarak gösterilsin. Buna bağlı olarak sansürlenme süresi C_i olarak tanımlanabilir ve X_i rasgele değişkeni de $X_i = T_i \wedge C_i$ şeklinde tanımlanabilir. Sansürleme göstergesi, $\Delta_i = I(T_i < C_i)$ ve başarısızlık sebebine bağlı ölüm yada sansürleme göstergesi ise $\Delta_i \varepsilon_i = I(T_i < C_i) \varepsilon_i$ olarak ifade edilsin. Ayrıca ortak değişken vektörü de Z_i olsun (Fine ve Gray 1999).

Tanım 2.1. k -sebebine bağlı yoğunluk fonksiyonu $f_k(t; Z)$ olarak tanımlanır.

Tanım 2.2. k -sebebine bağlı ölüm olasılığı $F_k(t; Z) = \int_0^t dF_k(u; Z) = P(T \leq t, \varepsilon = k | Z)$ tanımlanır. Aynı zamanda birikimli insidans fonksiyonu (Cumulative Incidence Function) olarakta bilinmektedir.

Tanım 2.3. k -sebebine bağlı yaşam fonksiyonu ise $S_k(t; Z) = P(T > t, \varepsilon = k | Z)$ ve toplam olasılık kurallarına göre $P(\varepsilon = k; Z)$ 'de $F_k(t; Z) + S_k(t; Z) = P(\varepsilon = k; Z)$ biçiminde ifade edilebilir.

k -sebebine bağlı dağılım ve yaşam fonksiyonu, ölüm sebeplerinin bağımsız olduğu varsayımı olmadan da tahmin edilebilmektedir. Buna bağlı olarak sebebe-özel hazard fonksiyonu (Cause-Specific Hazard Function)

$$\lambda_k(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt, \varepsilon = k | T \geq t, Z)}{dt} \quad (2.1)$$

biçimindedir (Klein ve Moeschberger 2003). Z ortak değişkenlerinin etkisiyle, $\lambda_k(t)$ koşullu oranı, bireyin $[t, t + dt)$ zaman aralığında k -sebebine bağlı ölüm olasılığının t

anına kadar yaşamda kalma koşulu ile bulunmaktadır. Birikimli hazard fonksiyonu

$\Lambda_k(t; Z) = \int_0^t d\Lambda_k(u; Z)$ olup, k -sebebine bağlı yaşam fonksiyonuyla olan ilişkisi

$$\begin{aligned}\Lambda_k(t; Z) &= -\int_0^t d \log S_k(u; Z) \\ &= -\log S_k(u; Z) \Big|_0^t \\ &= -\log S_k(t; Z)\end{aligned}$$

ya da bir diğer gösterimi $S_k(t; Z) = \exp\{-\Lambda_k(t; Z)\}$ biçiminde de verilebilir. Olasılık kurallarına göre, hazard fonksiyonu ve sebebe-özel hazard fonksiyonu arasındaki ilişki

$$\begin{aligned}\lambda(t; Z) &= \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt \mid T \geq t, Z)}{dt} \\ &= \sum_{k=1}^K \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt, \varepsilon = k \mid T \geq t, Z)}{dt} \\ &= \sum_{k=1}^K \lambda_k(t; Z)\end{aligned}$$

olarak gösterilebilir. Aynı zamanda sebebe-özel hazard fonksiyonun alt-olasılık yoğunluk fonksiyonu ve yaşam fonksiyonuyla olan ilişkisi de

$$\begin{aligned}\lambda_k(t; Z) &= \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt, \varepsilon = k \mid T \geq t, Z)}{dt} \\ &= \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{1}{dt} \frac{P(T < t + dt, \varepsilon = k \mid Z) - P(T < t, \varepsilon = k \mid Z)}{P(T \geq t; Z)} \\ &= \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{1}{dt} \frac{F_k((t + dt)^-; Z) - F_k(t^-; Z)}{S(t^-; Z)} \\ &= \frac{dF_k(t; Z)/dt}{S(t^-; Z)}\end{aligned}$$

biçiminde ifade edilir. $s < t$ olmak üzere,

$$\begin{aligned}
P(T > t; Z) &= P(T > t, T > s; Z) \\
&= P(T > t | T > s; Z) P(T > s; Z)
\end{aligned} \tag{2.2}$$

olur. (2.2)' deki gibi, $(0, t]$ aralığı boyunca tekrarlı olarak uygulanıldığında

$$\begin{aligned}
P(T > t; Z) &= \prod_{s \in (0, t]} P(T > s | T > s^-; Z) \\
&= \prod_{s \in (0, t]} 1 - P(T \leq s | T \geq s; Z) \\
&= \prod_{s \in (0, t]} \{1 - d\Lambda(s; Z)\}
\end{aligned} \tag{2.3}$$

biçiminde elde edilir.

2.1 Sansürlenmiş ve Budanmış Verilerin Olabilirlik Fonksiyonuyla İfadesi

Rekabetçi risk için yapılan çıkarım olabilirlik fonksiyonu kullanıldığı için sansürlü ve budanmış veri yapılarına göre farklılık göstermektedir. Sansürlü ve budanmış olabilirlik fonksiyon şemalarının çeşitli türleri aşağıdaki bileşenleri içerecek şekilde verilebilir.

Çizelge 2.1 Sansürlü ve Budanmış Verilere Göre Fonksiyon Bileşenleri

| Şemalar | Bileşenler |
|-----------------------------|--------------------------|
| Tam Yaşam Süresi | $f(t)$ |
| Sağ-Sansürlü Gözlemler | $S(C_r)$ |
| Sol-Sansürlü Gözlemler | $1 - S(C_l)$ |
| Aralıklı-Sansürlü Gözlemler | $S(C_l) - S(C_r)$ |
| Sağ-Budanmış Gözlemler | $f(t)/(1 - S(Y_r))$ |
| Sol-Budanmış Gözlemler | $f(t)/S(Y_l)$ |
| Aralıklı-Budanmış Gözlemler | $f(t)/(S(Y_l) - S(Y_r))$ |

Olabilirlik fonksiyonu sansürlenmiş gözlemler için, birleşen parçaları

$$\mathcal{L} \propto \prod_{i \in D} f(t_i) \prod_{i \in R} S(C_r) \prod_{i \in L} 1 - S(C_l) \prod_{i \in I} S(C_{li}) - S(C_{ri})$$

biçiminde bir araya getirerek yapılandırılabilir. Burada, D başarısızlık süresi, R sağ-sansürlü gözlemler kümesi, L sol-sansürlü gözlemler kümesi, I aralıklı sansürlü gözlemler kümesidir (Klein ve Moeschberger 2003). Kesilmiş gözlemler için olabilirlik fonksiyonu

$$\begin{aligned} \mathcal{L} &\propto \prod_{i \in D} \frac{f(t_i)}{S(Y_d)} \prod_{i \in R} \frac{S(C_r)}{S(Y_r)} \prod_{i \in L} \frac{S(Y_l) - S(C_l)}{S(Y_l)} \prod_{i \in I} \frac{S(C_{li}) - S(C_{ri})}{S(Y_i)} \\ &= \left[\prod_{i \in D} f(t_i) \prod_{i \in R} S(C_r) \prod_{i \in L} S(Y_l) - S(C_l) \prod_{i \in I} S(C_{li}) - S(C_{ri}) \right] / \prod_{i=1}^n S(Y_i) \end{aligned}$$

biçiminde elde edilir. Bağımsız-sansürlü gözlemler için olabilirlik fonksiyonunun ifadesi,

$\Delta = 0$ için,

$$\begin{aligned} P(X, \Delta = 0) &= P(X = C)P(\Delta = 0) \\ &= P(X = C)P(T > C) \end{aligned}$$

biçimindedir. Ayrıca, $\Delta = 1$ için

$$\begin{aligned} P(X, \Delta = 1) &= P(X = T)P(\Delta = 1) \\ &= P(X = T)P(T \leq C) \end{aligned}$$

olarak elde edilir. Olabilirlik fonksiyonu yardımıyla

$$\begin{aligned}
\mathcal{L} &= \prod_{i=1}^n [f(T_i)S(C_i)]^{\Delta_i} [S(T_i)f_c(T_i)]^{1-\Delta_i} \\
&= \prod_{i=1}^n f(T_i)^{\Delta_i} S(T_i)^{1-\Delta_i}
\end{aligned} \tag{2.4}$$

biçiminde yazılabilir.

Çalışmada kullanılacak olan Delta metodu, Stieltjes integrali, zayıf büyük sayıların kanunu, stokastik süreçlerde zayıf büyük sayıların kanunu, Slutsky teoremi, klasik merkezi limit ve Martingale (Rebolledo) için merkezi limit teoremleri hatırlatılmıştır.

Teorem 2.1 (Delta Metodu)

Taylor açılımına dayalı olarak oluşturulan yöntem delta yöntemi denilmektedir. \mathbb{R}^k 'de olan X ve X_n rasgele vektörleri için eğer a_n ve μ gibi iki sabit mevcut, $a_n \rightarrow \infty$ ve $a_n(X_n - \mu) \xrightarrow{d} X$ yakınsar ise μ 'de türevlenebilen herhangi bir $g: \mathbb{R}^k \mapsto \mathbb{R}^l$ fonksiyonu için

$$a_n(g(X_n) - g(\mu)) \xrightarrow{d} \nabla g(\mu) X$$

ifadesiyle gösterilir

Teorem 2.2 (Stieltjes İntegrali)

$G(t)$, azalmayan-sağdan-sürekli ve soldan limitli (cad-lag fonksiyonu) fonksiyon olduğu varsayılınsın. Buna göre; $g(t) = G'(t)$ olduğunda;

i) $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ 'de G kesikli ise, $\Delta G(t) = G(t) - G(t^-)$ olur. O halde

$$G(t) = \int_0^t g(s)ds + \sum_{t_i \leq t} \Delta G(t_i) \text{ biçiminde yazılabilir.}$$

ii) $(0, t]$ üzerinde G sürekli ise, o halde

$$G(t) = \int_0^t g(s) ds \text{ biçiminde yazılabilir.}$$

$(0, t]$ noktalarında kesikli olsa da olmasa da, $dG(t) = g(t)dt + \Delta G(t)$ olur. O halde

$$G(t) = \int_0^t dG(s) \text{ biçiminde yazılabilir.}$$

Teorem 2.3 (Zayıf Büyük Sayıların Kanunu)

X, X_1, \dots, X_n birbirinden bağımsız ve $\mu = E[X]$ ortalamalı aynı dağılıma sahip olsun, böylece $E[X] < \infty$ olursa $\bar{X}_n \xrightarrow{p} \mu$ olur

Teorem 2.4 (Stokastik Süreçler: Zayıf Büyük Sayıların Kanunu)

H_n ile özel sınırları belirlenmiş ve tahmin edilebilir olan $Z_n = \int H_n dM_n$ bir Gaussian süreci olsun. Z_n 'nin Z 'ye zayıf yakınsaklığında $Z_n \xrightarrow{w} Z$, $(0, \tau^*]$ üzerindeki tüm süreçler için

$$P \left\{ \sup_{t \in (0, \tau^*]} |Z_n(t)| \leq a \right\} \rightarrow P \left\{ \sup_{t \in (0, \tau^*]} |Z(t)| \leq a \right\}$$

olur.

Teorem 2.5 (Merkezi Limit Teoremi)

R^k 'de X_1, \dots, X_n birbirinden bağımsız, μ ortalamalı ve $\Sigma = E[(X - \mu)(X - \mu)^T]$ kovaryanslı aynı dağılıma sahip rastgele değişken vektörü olursa, $\sqrt{n}(\bar{X}_n - \mu) \xrightarrow{d} N(0, \Sigma)$ şeklinde ifade edilir.

Teorem 2.6 (Slutsky Teoremi)

Dağılımda yakınsama ile ilgili uygulamalarda oldukça sık Slutsky teoremi kullanılmaktadır. y ve z gibi bazı sabitler için $X_n \xrightarrow{d} X$, $Y_n \xrightarrow{p} y$ ve $Z_n \xrightarrow{p} z$ olduğu varsayalım. Bu durumda $Z_n X_n + Y_n \xrightarrow{d} zX + y$ şeklinde ifade edilir.

Teorem 2.7 (Martingale (Rebolledo) Merkezi Limit Teoremi)

N , çok değişkenli sayma süreci ve A_i 'de $N_i : i = 1, \dots, n$ için sürekli kompensatörüdür.

H_{ik} ile $U_k = \sum_{i=1}^n \int H_{ik} dM_i$ ($k = 1, \dots, K$), sınırlı, tahmin edilebilirdir. $n \rightarrow \infty$ olduğunda tüm $\varepsilon > 0$ için

$$\langle U_k, U_l \rangle(t) = \sum_{i=1}^n \int_0^t H_{ik}(s) H_{il}(s) dA_i(s) \xrightarrow{p} \sigma_{kl}(t) \quad (2.5)$$

ve

$$\langle U_{k,\varepsilon} \rangle(t) = \sum_{i=1}^n \int_0^t H_{ik}^2(s) I\{|H_{ik}(s)| > \varepsilon\} dA_i(s) \xrightarrow{p} 0 \quad (2.6)$$

şeklindeki koşullar sağlanırsa, $U \xrightarrow{d} W$ yakınsar. $W = (W_1, \dots, W_K)^T$ 'da $W_k(0) = 0$, $E[W_k] = 0$ özellikli, $E[W_k(s)W_l(t)] = \sigma_{kl}(s \wedge t)$ kovaryans fonksiyonulu K değişkenli Gaussian süreci olur. Burada $\sigma_{kl}(t)$ deterministik sürekli fonksiyondur. Tüm t_1, \dots, t_k ' lar için $\{W(t_1), \dots, W(t_k)\}$ çok değişkenli normal dağılıma olduğunda $\{W(t) : t \geq 0\}$ Gaussian süreci olur.

3. SÜREÇLER

Bu bölümde çalışmada rekabetçi risk modelleri için parametrik olmayan, parametrik ve yarı parametrik çıkarım yönteminde kullanılacak süreçler tanımlanmıştır. Stokastik süreç hatırlatılıp, filtrasyon, sayma, riskte olma, intensity, martingale, kestirilebilir, kestirilebilir varyasyon ve kovaryasyon, çok değişkenli sayma ve en son olarak Gaussian süreci özellikleriyle birlikte detaylı incelenmiştir.

3.1 Stokastik Süreçler

$(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ bir olasılık uzayı olsun. T bir parametre kümesi olmak üzere,

$$\begin{aligned} X : T \times \Omega &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \omega) &\rightarrow X(t, \omega) \end{aligned}$$

Biçimindeki X fonksiyonunu tanımda göz önüne alalım. Her sabit $t \in T$ için $X(t, \omega)$ fonksiyonu bir rasgele değişken ise, X fonksiyonuna bir stokastik süreç denir. Bu stokastik süreç genellikle $\{X(t), t \in T\}$ biçiminde gösterilir.

Stokastik süreçlerin özellikleri:

- i) $\sup_{t \in T} E[|X(t, \omega)|] < \infty$ ise integrallenebilirdir.
- ii) $\sup_{t \in T} E[X(t, \omega)^2] < \infty$ ise karesi integrallenebilirdir.
- iii) $P\left\{\sup_{t \in T} |X(t, \omega)| < c\right\} = 1$ ise daima sınırlıdır.

3.2 Filtrasyon

σ -cebiri, alt σ -cebir kümeleri $\{\mathcal{F}_t : t \geq 0\}$ $s \leq t$ iken, $\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t$ sağlansın. $A \in \mathcal{F}_s$ olduğunda, $A \in \mathcal{F}_t$ gerçekleşiyorsa, sağdan sürekli filtrasyonu $\{\mathcal{F}_t : t \geq 0\}$ barındıran

(Ω, \mathcal{F}, P) olasılık uzayına filtre edilmiş olasılık uzayı $(\Omega, \mathcal{F}, \{\mathcal{F}_t : t \geq 0\}, P)$ denir. Eğer $X(t)$ 'te, $\forall t$ için \mathcal{F}_t 'de ölçülebilir ve $X(t)$ 'te, \mathcal{F}_t 'ye uyarlanır ise $E[X(t) | \mathcal{F}_t] = X(t)$ olacaktır. Buna X ' in geçmişini göstermek için \mathcal{F}_t olarak tanımlanır ve $\mathcal{F}_t = \sigma\{X(s); 0 \leq s \leq t\}$ şeklinde gösterilir.

X rasgele değişkeni \mathcal{F} ' de ölçülebilir ve $\mathcal{G} \subset \mathcal{F}$ olmak üzere:

i) $E[X | \mathcal{F}] = X$

ii) $\forall a$, sabit olmak koşuluyla $E[aX | \mathcal{F}] = aX$

iii) $E[XY | \mathcal{F}] = XE[Y | \mathcal{F}]$

iv) $\forall B \in \mathcal{G}$, için $E[X | \mathcal{G}]$ ölçülebilir olup, $E[XI(B)] = E[E[X | \mathcal{G}]I(B)]$

şeklinde gösterilir (Therneau ve Grambsch 2001).

3.3 Sayma Süreci

$N_i(t)$, $(0, t]$ aralığında gerçekleşen belli bir türden olayların sayısı olmak üzere, $\{N_i(t), t \geq 0\}$ stokastik sürecine sayma süreci (Counting Process) denir. $N_i(t), t \geq 0$ sayma süreci, stokastik süreçteki gibi aşağıdaki özelliklere sahiptir

i) $N_i(0) = 0$

ii) $N_i(t) < \infty$

iii) $dN_i(t) = N_i(t) - N_i(t-)$ ya 0 yada 1 değerini alır.

iv) $N_i(t)$ sağdan-süreklili basamak fonksiyonu olsun.

Her $t \in T$ için,

$$N_i(t) = I(T_i \leq t, \Delta_i = 1) \quad (3.1)$$

şeklinde gösterilir. $N(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t)$ ve $\bar{N}(t) = N(t)/n$ olarak tanımlanır. Sayma süreci, kendi filtrasyonuna uyarlanır ise $E[N(t) | \mathcal{F}_t] = N(t)$ olur (Andersen vd. 1992).

3.4 Riskte Olma Süreci

Riskte olma süreci (At Risk Process), $Y_i(t) = I(X_i \geq t)$ soldan-sürekli olan bir süreç olarak tanımlansın. t zamanından hemen önce başarısızlık yada sansürleme durumda $Y_i(t) = 0$ değerini aksi halde $Y_i(t) = 1$ değerini alır. Aynı sayma süreci gibi, $Y(t) = \sum_{i=1}^n Y_i(t)$ ve $\bar{Y}(t) = Y(t)/n$ şeklinde tanımlanır.

3.5 İntensiy Süreci

İntegrallenebilir bir intensiy süreci $A(t)$, sayma sürecine $N(t)$ 'ye denk gelir ve \mathcal{F}_t filtrasyonuna göre tanımlanır. İntensiy süreci

$$A(t) = \int_0^t dA(s) \quad (3.2)$$

yada

$$dA(t) = \lim_{dt \downarrow 0} E[N(t^- + dt) - N(t^-) | \mathcal{F}_{t^-}] = E[dN(t) | \mathcal{F}_{t^-}]$$

şeklinde gösterilir. Burada \mathcal{F}_{t^-} , $(0, t)$ üzerinde bilgi içermektedir. $[t, t + dt)$ aralığındaki gerçekleşen olayların sayısının birden fazla olması olasılığı ihmal edilebilir. Bu nedenle,

$$\lim_{dt \downarrow 0} P\{N(t^- + dt) - N(t^-) > 1 | \mathcal{F}_{t^-}\} = o(dt^2)$$

olarak gösterilir. Buda aslında intensity sürecin tanımıyla

$$dA(t) = \lim_{dt \downarrow 0} P\{N(t^- + dt) - N(t^-) > 1 \mid \mathcal{F}_{t^-}\}$$

aynıdır. Genelde, $A(t)$ soldan-sürekli olarak alınır.

3.6 Martingale

$\{\mathcal{F}_t : t \geq 0\}$ filtrasyonuna göre, soldan limiti olan sağdan-sürekli stokastik süreçler için;

- i) M , $\{\mathcal{F}_t : t \geq 0\}$ uyarlanabilir ise
- ii) Her $t < \infty$ için, $E[|M(t)|] < \infty$
- iii) $E[dM(t) \mid \mathcal{F}_t] = 0$
- iv) $E[M(t) + M(s) \mid \mathcal{F}_s] = 0$
- v) Her $t \geq 0$ ve $s \geq 0$ için, $E[M(t+s) \mid \mathcal{F}_t] = M(t)$ hemen hemen heryerde yakınsar ise

$M = \{M(t) : t \in T\}$ martingale olarak tanımlanır.

Eğer son koşul,

$$v) \quad E[M(t+s) \mid \mathcal{F}_t] \geq M(t)$$

değiştirilirse M alt-martingale, yine (v) son koşul

$$v) \quad E[M(t+s) \mid \mathcal{F}_t] \leq M(t)$$

şeklinde ise M süper-martingale olarak tanımlanır. $[t, t + dt)$ üzerinden, M 'deki martingale artışını $dM(t)$ tanımlayarak gösterebiliriz, yani

$$dM(t) = M(t^- + dt) - M(t^-)$$

şeklinde ifade edilir. Martingale, sayma süreci ve intensity süreciyle olan ilişkisi $M(t) = N(t) - A(t)$ denk gelirken aynı zamanda (3.2)'deki intensity süreci

$$dA(t) = Y(t)\lambda(t)dt$$

şeklinde de gösterilir. İfade edilen integrallenebilir intensity süreci $A(t)$, $N(t)$ kompansatör olarak tanımlanır. Bu kompansatör,

$$E[dN(t) | \mathcal{F}_{t^-}] = Y(t)\lambda(t)dt \quad (3.3)$$

olarak ifade edilir. Önde gelen özelliklerinden $E[dM(t) | \mathcal{F}_{t^-}] = 0$ 'dır (Therneau ve Grambsch 2001).

3.7 Kestirilebilir Süreç

Her t için, \mathcal{F}_t filtrasyonuna göre, H stokastik süreci tahmin edilebilirdir. $H(t)$ 'nin değer kümesi \mathcal{F}_{t^-} 'nin bir fonksiyonudur. Soldan-sürekli süreçler ve deterministik fonksiyonlar için tahmin edilebilirdir. Kestirilebilir sürecin özelliklerinde $E[dH(t) | \mathcal{F}_{t^-}] = H(t)$ vardır. Kestirilebilir süreç (Predictable Process) notasyonu, her zaman kendine özel filtrasyona ihtiyaç duyar (Chiang 1961). M bir \mathcal{F} martingale olsun ve süreç

$$Z(t) = \int_0^t H(s) dM(s) \quad (3.4)$$

şeklinde tanımlansın. Burada $Z(t)$, $M(t)$ 'ye göre stokastik integral şeklinde tanımlanır. M bir \mathcal{F} martingale ise, H kestirilebilirdir. Kestirilebilir sürecin özellikleri;

$$i) \quad E[Z(t)] = 0$$

$$ii) \quad Cor[Z(t) - Z(s), Z(s)] = 0$$

$$iii) \quad V\{Z(t)\} = E \left[\int_0^t H^2(s) dA(s) \right] \\ = E \left[\int_0^t H^2(s) dN(s) \right] \quad (3.5)$$

şeklinde ifade edilir.

3.8 Kestirilebilir Varyasyon Süreci

Kestirilebilir varyasyon süreci (Predictable Variation Process), karesi integrallenebilir M martingale

$$\langle M \rangle(t) = \int_0^t d\langle M \rangle(s) \quad (3.6)$$

$$d\langle M \rangle(s) = V\{dM(s) | \mathcal{F}_{s-}\}$$

şeklinde tanımlanır. Marjinal martingale varyansı ise

$$V\{M(t)\} = E[\langle M \rangle(t)] \quad (3.7)$$

olarak gösterilir. Kestirilebilir varyasyon sürecinin özellikleri;

- i) $M^2(t)$ alt-martingale olur.
- ii) $\langle M \rangle(t) = A(t)$
- iii) $V\{M(t)\} = E[M^2(t)]$ farklı ifade şekli $V\{M(t)\} = E[A(t)]$ 'dir
- iv) $d\langle M \rangle(s) = V\{dN(s) | \mathcal{F}_{s-}\}$
- v) $E[dN(s) | \mathcal{F}_{s-}] = dA(s)$

$V\{dN(s) | \mathcal{F}_{s-}\} = dA(s)\{1 - dA(s)\} \approx dA(s)$ şeklinde ifade edilir.

3.9 Kestirilebilir Kovaryasyon Süreci

M_1 ve M_2 karesi integrallenebilir \mathcal{F} martingale olduğunu varsayalım. Her t için $\langle M_1, M_2 \rangle(0) = 0$ ve $E[\langle M_1, M_2 \rangle(t)] < \infty$ olduğunda, özgün sağdan-süreklili süreç $\langle M_1, M_2 \rangle$ ve $M_1 M_2 - \langle M_1, M_2 \rangle$ \mathcal{F} martingale olarak tanımlanır. Kestirilebilir kovaryasyon süreci (Predictable Covariation Process)

$$\langle M_1, M_2 \rangle(t) = \int_0^t d\langle M_1, M_2 \rangle(s) \quad (3.8)$$

$$d\langle M_1, M_2 \rangle(s) = \text{Cov}\{dM_1(s), dM_2(s) | \mathcal{F}_{s-}\}$$

$$\text{Cov}\{dM_1(s), dM_2(s)\} = E[\langle M_1, M_2 \rangle(t)]$$

şeklinde ifade edilir (Therneau ve Grambsch 2001).

3.10 Çok Değişkenli Sayma Süreci

Sayma süreci N_i ise n değişkenli sayma süreci $N = [N_1, \dots, N_n], i = 1, \dots, n$ şeklinde tanımlanır. $i \neq j$ için N_i, N_j aynı anda sıçrama yapmadığında çok değişkenli sayma süreci olarak tanımlanır. N çok değişkenli sayma sürecinde $A_i, N_i (i = 1, \dots, n)$ 'nin

sürekli kompansatardür. O halde, H_{ik} sınırlı ve kestirilebilir ise

$U_k = \sum_{i=1}^n \int H_{ik} dM_i$ ($k = 1, \dots, K$) olarak tanımlanır ve özellikleri;

- i. U_k martingaledir.
- ii. $E[U_k(t)] = 0$
- iii. $V[U_k(t)] = \sum_{i=1}^n \int_0^t E[H_{ik}^2(u) dA_i(u)]$
- iv. $Cov[U_k(s), U_k(t)] = \sum_{i=1}^n \int_0^{s \wedge t} E[H_{ik}^2(u) dA_i(u)]$

şeklinde gösterilir.

3.11 Gaussian Süreci

Tanımlanan $M_n = N_n - A_n$, \mathcal{F}_n martingale süreci ve $Z_n = \int H_n dM_n$ martingale dönüşümü H_n 'nin \mathcal{F}_n tahmin edilebilir sürecinin bir dizidir. $Z(t)$, sıfır-ortalamalı ve bağımsız, varyans fonksiyonu $\int_0^t g^2(s) ds$ olduğunda Gaussian süreci olarak tanımlanabilir. Gaussian sürecinin özellikleri o halde;

- i) $Z(t_1) \sim N\left(0, \int_0^{t_1} g^2(s) ds\right)$
- ii) Her $t = [t_1, \dots, t_m]^T$ ve $Z_n(t) = [Z_n(t_1), \dots, Z_n(t_m)]^T$ devamında $Z_n(t) \xrightarrow{d} Z(t) \sim N_m(0, V[Z(t)])$
- iii) $Cov[Z(t_j), \{Z(t_{j+1}) - Z(t_j)\}] = 0$
- iv) $j < k$ için, $Cov[Z(t_j), Z(t_k)] = V[Z(t_j)]$
- v) $V[Z(t_k) - Z(t_j)] = \int_{t_j}^{t_k} g^2(s) ds$

vi) $t_0 \equiv 0$ ve $t_m \equiv t$ olmak üzere $j = 1, \dots, m$ için, $\Delta Z_j = Z(t_j) - Z(t_{j-1})$

şeklindedir. $\Delta Z_j \sim N\left(0, \int_{t_{j-1}}^{t_j} g^2(s) ds\right)$ biçimde gösterilebilir.

O halde $\Delta Z_1 \perp \Delta Z_2 \perp \dots \perp \Delta Z_m$ varsayımı altında $\{Z(t_1), \dots, Z(t_m)\}$ 'nin aynı ortak dağılımına, $\{\Delta Z_1, \Delta Z_1 + \Delta Z_2, \dots, \Delta Z_1 + \dots + \Delta Z_m\}$ olduğunda elde edilebilir (Flemming ve Harrington 1991).



4. REKABETÇİ RİSKLER İÇİN PARAMETRİK OLMAYAN ÇIKARIM

Bu bölümde, rekabetçi risk için parametrik olmayan çıkarım yönteminden bahsedilmiştir ve Kaplan-Meier, Nelson-Aalen ve Aalen Johansen tahmin edicileri teorik olarak sayma süreci notasyonları yardımıyla tanıtılmış ve elde edilmiştir.

4.1 Parametrik Olmayan Olabilirlik Çıkarımı

Genellikle en çok olabilirlik tahmin yöntemi parametrik modelde kullanılmaktadır. En çok olabilirlik tahmin yöntemi, yarı-parametrik ve parametrik olmayan modellere de uygulaması yapılabilmektedir. Bu tahmin yaklaşımında, en çok olabilirlik tahmin edicisinin tutarlılık ve asimptotik özelliklerin kullanılması avantaj sağlamaktadır (Beyersmann vd. 2011).

T_1, T_2, \dots, T_n bir birinden bağımsız, aynı F dağılım ve $f(T_i)$ olasılık fonksiyonuna sahip rasgele değişkenler olsun. F dağılım fonksiyonunun tahmin edilmeye çalışılan, parametrik olmayan model olduğu varsayalım. O halde olabilirlik fonksiyonu

$$\mathcal{L}_n(F) = \prod_{i=1}^n f(T_i)$$

şeklinde gösterilir. Burada $f(T_i)$, T_1, T_2, \dots, T_n rasgele değişkenlerinin olasılık fonksiyonudur. Ancak f , sürekli seçildiği sürece $\mathcal{L}_n(F)$ ' in maksimumu oluşur. Bu nedenden dolayı yerine, alternatif bir fonksiyon

$$\tilde{\mathcal{L}}_n(F) = \prod_{i=1}^n [F(T_i) - F(T_i-)] \quad (4.1)$$

maksimize edilir. Eğer \hat{F}_n , $\tilde{\mathcal{L}}_n(F)$ 'yi maksimize ederse, o halde \hat{F}_n sadece T_1, T_2, \dots, T_n noktalarındaki ağırlıklarıyla dağılım fonksiyonu olmak zorundadır (Owen 2001, Aalen vd. 2008).

4.2 Kaplan-Meier Tahmin Edicisi

Kaplan-Meier ya da çarpım limit (product limit) tahmin edicisi, yaşam fonksiyonunun parametrik olmayan bir tahmin edicisidir. T_i ($i=1, \dots, n_i$)'nin negatif-olmayan kesikli rasgele değişkenler olduğunu varsayalım. T_i 'nin sadece k başarısızlık türü için belirgin başarısızlık süresi $t_{k1} < t_{k2} < \dots < t_{kn}$ aldığını varsayalım. $d_{ki} = dN_k(t_i)$, t_{ki} zamanındaki başarısız olanların sayısı ve $Y_{ki} = Y_k(t_i)$, k başarısızlık türü için t_{ki} zamanındaki riskte olanların sayısı olsun. t_i zamanındaki başarısız olanların sayısı $d_i = \sum_{k=1}^K d_{ki}$ olsun. Bu durumda $S_k(t)$ 'nin Kaplan-Meier tahmin edicisi her k başarısızlık türü için

$$\hat{S}_k(t) = \prod_{i: t_i \leq t} \left\{ 1 - \frac{d_{ki}}{Y_i} \right\}$$

şeklinde ifade edilebilir (Kaplan ve Meier 1958).

$[t_i, t_{i+1})$ aralığındaki sansürlü vaka sayısını c_i olarak gösterelim. Olabilirlik fonksiyonunu göstermek için (2.4) ve (4.1) kullanarak

$$\mathcal{L} = \prod_{i=1}^{n_i} \left[\left\{ S(t_i^-) - S(t_i) \right\}^{d_i} \prod_{l=1}^{c_i} S(c_{il}) \right]$$

biçiminde ifade edilebilir. Burada \mathcal{L} 'nin maksimizasyonu için, t_i zamanında $i = 1, \dots, n$ için $\hat{S}(t_i)$ sürekli olmayan ve $\hat{S}(c_{il}) = \hat{S}(t_i)$ $l = 1, \dots, c_i$ için düzenleme yapılır.

(2.3) ifadesi tekrar incelendiğinde;

$$S(t_i^-) = \prod_{l=1}^{i-1} (1 - \lambda_l)$$

$$S(t_i) = \prod_{l=1}^i (1 - \lambda_l)$$

ve bu ifadeleri (4.1)'de yerine yazıldığında,

$$\begin{aligned}
\mathcal{L} &= \prod_{i=1}^n \left[\left\{ \prod_{l=1}^{i-1} (1-\lambda_l) - \prod_{l=1}^i (1-\lambda_l) \right\}^{d_i} \left\{ \prod_{l=1}^i (1-\lambda_l) \right\}^{c_i} \right] \\
&= \prod_{i=1}^n \left[\left\{ \lambda_i \prod_{l=1}^{i-1} (1-\lambda_l) \right\}^{d_i} \left\{ \prod_{l=1}^i (1-\lambda_l) \right\}^{c_i} \right] \\
&= \prod_{i=1}^n \left[\lambda_i^{d_i} \prod_{l=1}^i (1-\lambda_l)^{d_i+c_i} (1-\lambda_i)^{-d_i} \right] \\
&= \prod_{i=1}^n \lambda_i^{d_i} (1-\lambda_i)^{-d_i} \prod_{j=1}^n \prod_{l=1}^i (1-\lambda_l)^{d_i+c_i} \\
&= \prod_{i=1}^n \lambda_i^{d_i} (1-\lambda_i)^{-d_i} \prod_{l=1}^n \prod_{i=l}^n (1-\lambda_l)^{d_i+c_i} \\
&= \prod_{i=1}^n \lambda_i^{d_i} (1-\lambda_i)^{-d_i} \prod_{l=1}^n (1-\lambda_l)^{\sum_{i=l}^n d_i+c_i} \\
&= \prod_{i=1}^n \lambda_i^{d_i} (1-\lambda_i)^{-d_i} \prod_{l=1}^n (1-\lambda_l)^{Y_l} \\
&= \prod_{i=1}^n \lambda_i^{d_i} (1-\lambda_i)^{Y_i-d_i}
\end{aligned}$$

elde edilir. Burada $Y_i = \sum_{m=i}^n d_m + c_m$ olarak ifade edilir. λ_i 'nin MLE'si

$$\ell = \sum_{i=1}^n [d_i \log \lambda_i + (Y_i - d_i) \log (1 - \lambda_i)]$$

$$\frac{\partial \ell}{\partial \lambda_i} = \frac{d_i}{\lambda_i} - \frac{Y_i - d_i}{1 - \lambda_i}$$

$$\hat{\lambda}_i = \frac{d_i}{Y_i} \tag{4.2}$$

olarak elde edilir (Therneau ve Grambsch 2001). Değişmezlik özellikleri sayesinde, tüm $S(t)$ 'nin NPMLE'si

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:t_i \leq t} (1 - \hat{\lambda}_i)$$

biçiminde gösterilir. $S(t)$ 'nin Kaplan-Meier tahmin edicisi ise

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:t_i \leq t} \left\{ 1 - \frac{d_i}{Y_i} \right\}$$

ile gösterilir. Ayrıca Kaplan-Meier, her özgün başarısızlık zamanında sıçramalar yapan adım fonksiyonu olan çarpım-limit tahmin edicisi olarak da bilinir. Gözlenmiş başarısızlık zamanı $t_{k1} < t_{k2} < \dots < t_{kn_k}$ olup, n_k ise her k başarısızlık türü için ölüm gözlenmiş ve sansürlenmiş özgün zamandaki birey sayısıdır.

k başarısızlık türü için Kaplan-Meier tahmin edicisinin varyansı Greenwood formülü

$$\hat{V}(\hat{S}(t)) = \hat{\sigma}^2 = \hat{S}(t)^2 \sum_{i:t_i \leq t} \frac{d_i}{Y_i(Y_i - d_i)}$$

ile tahmin edilebilir. Bilgi matrisi için

$$\begin{aligned} -\frac{\partial^2 \ell}{\partial \lambda_i^2} &= \frac{d_i}{\lambda_i^2} + \frac{Y_i - d_i}{(1 - \lambda_i)^2} \\ -\frac{\partial^2 \ell}{\partial \lambda_i \partial \lambda_m} &= 0 \end{aligned} \quad (4.3)$$

dir, burada $\hat{\lambda}_i$ ile $\hat{\lambda}_m$ arasında korelasyon yoktur. $V(\hat{\lambda}_i)$ 'yı elde etmek için (4.3)' de verilen bilgi matrisinin diyagonal ögesi

$$\begin{aligned} \hat{I}_{ii} &= \frac{d_i}{\hat{\lambda}_i^2} + \frac{Y_i - d_i}{(1 - \hat{\lambda}_i)^2} \\ &= \frac{d_i(Y_i)^2}{(d_i)^2} + \frac{(Y_i - d_i)(Y_i)^2}{(Y_i - d_i)^2} \\ &= \frac{(Y_i)^3}{(d_i)(Y_i - d_i)} \end{aligned}$$

kullanılır. Bu nedenle, varyansın tahmin edicisi,

$$\hat{V}(\hat{\lambda}_i) = \hat{I}_{ii}^{-1} = \frac{(d_i)(Y_i - d_i)}{(Y_i)^3} = \frac{\hat{\lambda}_i(1 - \hat{\lambda}_i)}{(Y_i)}$$

biçiminde verilir ve ilgilenilen çarpımın varyansını almaktan kaçınmak için her iki tarafın logaritması alınır. Buna göre

$$\log \hat{S}(t) = \sum_{i:t_i \leq t} \log(1 - \hat{\lambda}_i)$$

şeklinde gösterilir ve teorem 2.1'deki delta metodu kullanılır. Buda

$$\begin{aligned} V(\log \hat{S}(t)) &= (S(t))^{-2} V(\hat{S}(t)) \\ V(\hat{S}(t)) &= (S(t))^2 V\left(\sum_{i:t_i \leq t} \log(1 - \hat{\lambda}_i)\right) \\ V(\hat{S}(t)) &= (S(t))^2 \sum_{i:t_i \leq t} V(\log(1 - \hat{\lambda}_i)) \end{aligned}$$

biçiminde ifade edilir. Benzer şekilde teorem 2.1'deki delta metodu kullanılarak

$$\begin{aligned} V(\log(1 - \hat{\lambda}_i)) &= (1 - \hat{\lambda}_i)^{-2} V(\hat{\lambda}_i) \\ &= \frac{\lambda_i(1 - \lambda_i)}{(1 - \lambda_i)^2 (Y_i)} \\ &= \frac{\lambda_i}{Y_i(1 - \lambda_i)} \end{aligned}$$

eşitlikleri elde edilir. Greenwood'un formülüne ulaşmak için,

$$\hat{V}(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{i:t_i \leq t} \frac{d_i}{Y_i(Y_i - d_i)} \quad (4.4)$$

elde edilir (Greenwood 1926). k başarısızlık türü için Kaplan-Meier tahmin edicisi ile $1 - \alpha$ anlam düzeyinde asimptotik güven aralığı ise

$$\hat{S}(t)^{\exp\{\pm z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma} / [\hat{S}(t) \ln \hat{S}(t)]\}}$$

şeklindedir. Kaplan-Meier tahmin edicisi büyük örneklerde, normal dağılıma yakınsar, böylece $S(t)$ için standart güven aralığı $\hat{S}(t) \pm z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma}(t)$ biçimine dönüşür. Burada log-log dönüşümü kullanarak normal dağılıma yakınsaması hızlandırılmıştır.

4.3 Nelson-Aalen Tahmin Edicisi

Parametrik olmayan tahmin ediciler (NPML) olarak, Nelson-Aalen ve Kaplan-Meier tahmin edicileri verilebilecek en iyi örneklerdir. Birikimli hazard oranı için Nelson-Aalen tahmin edicisi

$$\begin{aligned}\hat{\Lambda}_k(t) &= \int_0^t d\hat{\Lambda}_k(s) \\ &= \sum_{i:t_{ki} \leq t} \frac{d_{ki}}{Y_i}\end{aligned}\tag{4.5}$$

ile gösterilir (Therneau ve Grambsch 2001). Burada Y_i , t_i zamanından hemen önce riskte olan birey sayısıdır. k başarısızlık türü için Nelson-Aalen tahmin edicisi, martingale notasyonu ile

$$\hat{\Lambda}_k(t) = \int_0^t Y(s)^{-1} dN_k(s)$$

şeklinde gösterilir. Tüm başarısızlıklar için Nelson-Aalen tahmin edicisi,

$$\hat{\Lambda}(t) = \int_0^t \sum_{k=1}^K Y(s)^{-1} dN_k(s)$$

olup, tahmin edicinin varyansı

$$\begin{aligned}\hat{V}_k \{ \hat{\Lambda}_k(t) \} &= \int_0^t Y(s)^{-1} d\hat{\Lambda}_k(s) \\ &= \int_0^t Y(s)^{-2} dN_k(s)\end{aligned}$$

ile tahmin edilir. Tüm sebebe özel hazard fonksiyonlarının $\hat{\Lambda}(t)$ varyansını tahmin etmek için varyansın tanımı

$$\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda(t)\} = \int_0^t Y(s)^{-1} dN(s) - \int_0^t \Lambda(s)$$

$$\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda(t)\} = \int_0^t Y(s)^{-1} \{dN(s) - Y(s)d\Lambda(s)\}$$

$$dM(t) = dN(t) - Y(t)d\Lambda(t)$$

şeklinde verilir. Stokastik integraller ile toplamların yakınsaması amacıyla,

$$\Delta M_i = \Delta N_i - Y(t_i)\Lambda(t_i)\Delta(t_i)$$

$$\lim_{n_i \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{n_i} Y(t_i)^{-1} \{\Delta N_i - Y(t_i)\Lambda(t_i)\Delta(t_i)\}$$

tanımlandığında, martingale artışları koşullarına göre

$$\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda(t)\} = \int_0^t Y(s)^{-1} dM(s) \quad (4.6)$$

yazılabilir. t_i zamanına kadar, \mathcal{F}_{i-1} 'nin tüm ölüm ve sansürlüme bilgilerini gösterdiği varsayalım. Bu durumda;

$$E[Y(t_i) | \mathcal{F}_{i-1}] = Y(t_i)$$

bağımsız sansürleme altında,

$$\Delta N_i | \mathcal{F}_{i-1} \sim \text{Binom}(Y(t_i), \lambda(t_i)\Delta(t_i))$$

olur. Bu nedenle marjinal ortalaması aynı zamanda,

$$E[\hat{\Lambda}(t) - \Lambda(t)] = E\left[Y(t_i)^{-1} \{\Delta N_i - Y(t_i)\Lambda(t_i)\Delta(t_i)\}\right]$$

$$\begin{aligned}
&= E \left[E \left[Y(t_i)^{-1} \{ \Delta N_i - Y(t_i) \Lambda(t_i) \Delta(t_i) \} \middle| \mathcal{F}_{i-1} \right] \right] \\
&= E \left[Y(t_i)^{-1} \{ E \left[\Delta N_i \middle| \mathcal{F}_{i-1} \right] - Y(t_i) \Lambda(t_i) \Delta(t_i) \} \right] \\
&= 0
\end{aligned}$$

olacaktır. Nelson-Aalen varyans tahmin edicisi asimptotik olarak yansız olup (4.6) kullanılarak

$$\begin{aligned}
V \{ \hat{\Lambda}(t) - \Lambda(t) \} &= V \left\{ \sum_{i=1}^{n_i} Y(t_i)^{-1} \Delta M_i \right\} \\
V \{ \hat{\Lambda}(t) \} &= E \left[\sum_{i=1}^{n_i} Y(t_i)^{-1} \Delta M_i \right]^2 \\
&= \sum_{i=1}^{n_i} E \left[\{ Y(t_i)^{-1} \Delta M_i \}^2 \right] + 2 \sum_{i=1}^{n_i} \sum_{l=i+1}^{n_i} E \left[Y(t_i)^{-1} \Delta M_i Y(t_l)^{-1} \Delta M_l \right]
\end{aligned}$$

yazılabilir. Buradaki ikinci terim

$$\begin{aligned}
E \left[Y(t_i)^{-1} \Delta M_i Y(t_l)^{-1} \Delta M_l \right] &= E \left[E \left[Y(t_i)^{-1} \Delta M_i Y(t_l)^{-1} \Delta M_l \middle| \mathcal{F}_{i-1} \right] \right] \\
&= E \left[Y(t_i)^{-1} \Delta M_i E \left[Y(t_l)^{-1} \Delta M_l \middle| \mathcal{F}_{i-1} \right] \right] \\
&= 0
\end{aligned}$$

olup, birinci terim:

$$\begin{aligned}
E \left[\{ Y(t_i)^{-1} \Delta M_i \}^2 \right] &= E \left[E \left[\{ Y(t_i)^{-1} \Delta M_i \}^2 \middle| \mathcal{F}_{i-1} \right] \right] \\
&= E \left[Y(t_i)^{-2} E \left[\{ \Delta M_i \}^2 \middle| \mathcal{F}_{i-1} \right] \right]
\end{aligned}$$

olarak ifade edilebilir. $\Delta N_i \mid \mathcal{F}_{i-1} \sim \text{Binom}(Y(t_i), \lambda(t_i) \Delta(t_i))$ olduğu bilindiğinden

$$E \left[\Delta N_i \mid \mathcal{F}_{i-1} \right] = Y(t_i) \lambda(t_i) \Delta(t_i)$$

öyle ki

$$\begin{aligned}
E\left[\{\Delta M_i\}^2 \mid \mathcal{F}_{i-1}\right] &= E\left[\{\Delta N_i - E[\Delta N_i \mid \mathcal{F}_{i-1}]\}^2 \mid \mathcal{F}_{i-1}\right] \\
&= V\{\Delta N_i \mid \mathcal{F}_{i-1}\} \\
&= Y(t_i)\lambda(t_i)\Delta(t_i)\{1 - \lambda(t_i)\Delta(t_i)\} \\
&= Y(t_i)\lambda(t_i)\Delta(t_i)
\end{aligned}$$

ve

$$\begin{aligned}
V\left\{\sum_{i=1}^{n_i} Y(t_i)^{-1} \Delta M_i\right\} &= \sum_{i=1}^{n_i} E\left[Y(t_i)^{-2} E\left[\{\Delta M_i\}^2 \mid \mathcal{F}_{i-1}\right]\right] \\
&= \sum_{i=1}^{n_i} E\left[Y(t_i)^{-2} Y(t_i)\lambda(t_i)\Delta(t_i)\right] \\
&= \sum_{i=1}^{n_i} E\left[Y(t_i)^{-1} \lambda(t_i)\Delta(t_i)\right]
\end{aligned}$$

şeklinde ifade edilir. $n_i \rightarrow \infty$ iken limit alındığında

$$V\{\hat{\Lambda}(t) - \Lambda(t)\} = V\{\hat{\Lambda}(t)\}$$

olur ve Buna göre varyansı da

$$\hat{\sigma}^2 = \int_0^t Y(s)^{-1} d\hat{\Lambda}(s)$$

şeklinde tahmin edilir. Limit dağılımı normal dağılıma yakınsar ise $\Lambda(t)$ için güven aralığı $\hat{\Lambda}(t) \pm z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma}(t)$ ile gösterilir. Kaplan-Meier tahmin edicisindeki güven aralığı sınırları problemi Nelson-Aalen tahmin edicisinde de görülmektedir. k başarısızlık türü için Nelson-Aalen tahmin edicisi ile güven aralığı

$$\hat{\Lambda}(t) \exp\left\{\pm z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma}(t) / \hat{\Lambda}(t)\right\} \quad (4.7)$$

şeklinde gösterilir. Burada da $S(t) = \exp\{-\Lambda(t)\}$ ilişkisiyle log dönüşümleri kullanılarak normal dağılıma yakınsaması hızlandırılmıştır.

4.4 Aalen-Johansen Tahmin Edicisi

Yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmin edicisi yardımıyla

$$1 - \hat{S}(t) = 1 - \prod_{i: t_i \leq t} \left\{ 1 - \frac{dN_i}{Y_i} \right\}$$

iken olabilirlik fonksiyonu,

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_k &= \prod_{i=1}^{n_i} \left[\{\lambda_k(t_i)\}^{d_i} S(t_i) \right] \\ &= \prod_{i=1}^{n_i} \left[\{\lambda_k(t_i)\}^{d_i} \exp \left\{ - \int_0^t \sum_{k=1}^K \lambda_{ki}(s) ds \right\} \right] \\ &= \prod_{i=1}^{n_i} \left[\{\lambda_k(t_i)\}^{d_{ki}} \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_{ki}(s) ds \right\} \right] \end{aligned}$$

biçiminde yazılabilir (Aalen 1978). k başarısızlık türü için, olabilirlik fonksiyonu,

$$\begin{aligned} \mathcal{L} &= \prod_{k=1}^K \mathcal{L}_k \\ &= \prod_{k=1}^K \prod_{i=1}^{n_i} \left[\{\lambda_k(t_i)\}^{d_{ki}} \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_{ki}(s) ds \right\} \right] \end{aligned}$$

biçiminde gösterilir. Burada tüm başarısızlıklar için Aalen-Johansen tahmin edicisi için ℓ maksimize edilir. Bu da

$$\hat{F}(t) = \sum_{i: t_i \leq t} \hat{S}(t_i^-) \left\{ \frac{dN_i}{Y_i} \right\}$$

biçiminde gösterilir (Aalen ve Johansen 1978). k başarısızlık türü için birikimli insidans fonksiyonu

$$\hat{F}_k(t) = \sum_{i: t_i \leq t} \hat{S}(t_i^-) \left\{ \frac{dN_{ki}}{Y_i} \right\} \quad (4.8)$$

olarak gösterilir. Bu da tüm zamanlar için homojen-olmayan Markov süreci için özel bir durumu olan Aalen-Johansen tahmin edicisidir. Kaplan-Meier tahmin edicisi koşullu yaşam fonksiyonunun üzerinden çarpımıdır. Bu ifadenin bir eksiği yaşamda kalma ile, daha önce başarısızlık yaşanmamasına koşullu olasılığıdır. Tüm zamanlar için bu ifadeler üzerinden sonuçlarında t anına kadar (t anı da dahil) yaşamda kalma olasılıklarının çarpımıdır. İlgilenilen olayın t anından ve herhangi rekabet eden olaylardan önce meydana gelmesi olasılığının bilinmesine ihtiyaç vardır (Beyersmann vd. 2011).

Birikimli insidans fonksiyonunun varyansını tahmin etmeyi göz önüne alındığında, $k = 1, 2$ ve $s < t$ için

$$\hat{F}_k(s, t) = \sum_{i:s < t_i \leq t} \hat{S}(s, t_i^-) \left\{ \frac{dN_{ki}}{Y_i} \right\} \quad (4.9)$$

şeklinde ifade edilir. k başarısızlık türü için Aalen-Johansen tahmin edicisinin varyansı Greenwood'un formülü ile

$$\begin{aligned} \hat{V}(\hat{F}_k(t)) = \hat{\sigma}_k^2 = & \sum_{i:s < t_i \leq t} \frac{(\hat{F}_k(t) - \hat{F}_k(s))^2}{Y_i(s) - dN_i(s)} d\hat{\Lambda}(s) + \frac{(\hat{S}(s^-))^2}{Y_i(s)^3} dN_{ki}(s) \\ & \times \left\{ Y_i(s) - dN_{ki}(s) - 2(Y_i(s) - dN_{ki}(s)) \frac{\hat{F}_k(t) - \hat{F}_k(s)}{\hat{S}(s)} \right\} \end{aligned}$$

olarak tahmin edilebilir. k başarısızlık türü için Aalen-Johansen tahmin edicisi ile güven aralığı

$$1 - \left(1 - \hat{F}_k(t) \right)^{\exp\{\pm z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma}_k / (1 - \hat{F}_k(t)) \ln(1 - \hat{F}_k(t))\}}$$

biçiminde gösterilir. Çok durumlu yapılar düşünüldüğünde, bireylerin aynı durumda kalmasını dahil etmek zorunda kalınır. O halde $\hat{F}_k(s, t)$

$$\hat{F}_k(s, t) = \sum_{i:s < t_i \leq t} \hat{S}(s, t_i^-) \left\{ \frac{dN_{ki}}{Y_i} \right\} \hat{S}(t_i, t)$$

ile gösterilir. Burada

$$\hat{S}(t_i, t) = \prod_{i: t_i \leq t} \left\{ 1 - \frac{d_i}{Y_i} \right\}$$

ve

$$\hat{S}(s, t_i^-) = \prod_{i: t_i \leq s} \left\{ 1 - \frac{d_i}{Y_i} \right\}$$

şeklinde ifade edilir (Beyersmann vd. 2011).



5. REKABETÇİ RİSKLER İÇİN PARAMETRİK ÇIKARIM

Bu bölümde rekabetçi risk için parametrik çıkarım yöntemi, hızlandırılmış yaşam ve parametrik orantılı hazard modelleri tanıtılmıştır. Tüm çıkarım yöntemlerinin temel ifadesi olan denklem tahmin yöntemine bahsedilmiştir.

5.1 Denklemlerin Tahmini

Tahmin edicilerin istatistiksel çıkarımları, temel olarak denklemlerin tahminidir. $f(T; \theta)$ ölçülebilir bir fonksiyon ve $E[f(T; \theta)] = 0$ ya da sıfıra yakınsaması durumunda, θ için denklem tahmini yapılabilir. θ için tahmin edici,

$$\sum_{i=1}^n f(T_i; \theta) = 0 \quad (5.1)$$

eşitliklerin çözümü n bağımsız ve aynı dağılımlı gözlemleri kullanarak bulunabilir. Özellikle modelde diğer parametreler olduğunda denklemlerin tahmini daha yararlı olmaktadır. T_1, T_2, \dots, T_n rasgele değişkenler BBAD ve f olasılık yoğunluk fonksiyonlu olduğu varsayalım. O halde en çok olabilirlik tahmin edicisi için, $\mathcal{L}_n(\theta, T)$ ya da eşdeğeri olan $\ell(\theta, T)$

$$\sum_{i=1}^n \log f(T_i; \theta) = 0$$

maksimize edilir. Aynı zamanda en çok olabilirlik tahmin edicisi (5.1) tipindeki eşitlikleride çözmektedir. θ 'nın skor fonksiyonu,

$$\sum_{i=1}^n U(T_i; \theta) = 0$$

biçiminde çözülür. Örnek olarak doğrusal regresyon modeli değerlendirilirse, $f(T)$ herhangi bir fonksiyon ve $E[Tf(T)(Y - \theta'T)] = 0$ olsun. θ için denklem tahmini,

$$\sum_{i=1}^n T_i f(T_i)(Y_i - \theta' T_i) = 0$$

biçiminde ifade edilir (Van der Vaart 1998).

5.2 Parametrik Olabilirlik Çıkarımı

$T_i, i = 1, \dots, n$ yaşam süresini gösteren negatif-olmayan rasgele değişkenler olup $(T_i, d_i, \varepsilon_i, Z_i)$ $i = 1, \dots, n$ gözlemlenen olarak varsayalım. C_i sansürlenmiş zaman olduğunda $X_i = T_i \wedge C_i$ olur. Başarısızlık türünü gösteren rasgele değişken ε_i ($\varepsilon_i = k, k = 1, \dots, K$) olduğu varsayalım. Olay göstergesi $\Delta_i = I(T_i < C_i)$ ve başarısızlığın sebebi olarak ölüm ya da sansürleme için $\Delta_i \varepsilon_i = I(T_i < C_i) \varepsilon_i$ biçiminde ifade edilir. Burada $I(\cdot)$ gösterge fonksiyonu olup, Z_i 'de ortak değişken vektörü olarak gösterilir. Olabilirlik fonksiyonu;

$$\mathcal{L}_k = \prod_{i=1}^n [\lambda_k(t_i, \theta)]^{d_{ik}} \exp\left(-\sum_{k=1}^K \Lambda_k(t_i, \theta)\right)$$

ya da

$$\mathcal{L}_k = \prod_{i=1}^n \prod_{k=1}^K [\lambda_k(t_i, \theta)]^{d_{ik}} \exp(-\Lambda_k(t_i, \theta))$$

biçiminde yazılabilir. $d_{ik} = dN_k(t_i)$, k sebebinden i . bireyin ölüm ölmediğini gösterirken, $d_i = \sum_{k=1}^K d_{ik}$, t_i zamanındaki başarısızlıkların sayısıdır.

Log-olabilirlik fonksiyonu

$$\ell_k(\theta) = \sum_{i=1}^n d_i \log \lambda_k(t_i, \theta) - \sum_{k=1}^K \Lambda_k(t_i, \theta) \quad (5.2)$$

Teorem 2.2'deki Riemann-Stieltjes integralini kullanarak

$$\begin{aligned} &= \int_0^t \left\{ \log \lambda_k(s, \theta) dN_k(s) - \sum_{k=1}^K \lambda_k(s, \theta) ds \right\} \\ &= \sum_{k=1}^K \int_0^t \left\{ \log \lambda_k(s, \theta) dN_k(s) - \lambda_k(s, \theta) ds \right\} \end{aligned}$$

biçiminde ifade edilebilir. (5.2) log-olabilirlik fonksiyonu yardımıyla skor fonksiyonu

$$\begin{aligned} U_k(t, \theta) &= \sum_{k=1}^K \int_0^t \frac{\partial}{\partial \theta} \log \lambda_k(s, \theta) \{dN_k(s) - \lambda_k(s, \theta) ds\} \\ \sum_{k=1}^K \int_0^t \frac{\partial}{\partial \theta} \log \lambda_k(s, \theta) \{dN_k(s) - \lambda_k(s, \theta) ds\} &= 0 \end{aligned}$$

biçiminde gösterilir. θ 'ya göre tekrar türev alındığında;

$$I_k(t, \theta) = \sum_{k=1}^K \int_0^t \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \log \lambda_k(s, \theta) dM_k(s) - \sum_{k=1}^K \int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial \theta} \log \lambda_k(s, \theta) \right)^2 \lambda_k(s, \theta) ds$$

biçiminde yazılır. Burada $dM(t) = dN(t) - Y(t)\lambda(t)$ martingale olup stokastik integraller için gösterge biçiminde ele alınabilir. Bu durumda t anında riskte olanların sayısında $Y(t)$ olarak gösterilir ve

$$\left\langle \frac{\partial \ell_k}{\partial \theta} \right\rangle = \sum_{k=1}^K \int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial \theta} \log \lambda_k \right)^2 d\lambda_k \quad (5.3)$$

sadece $(\partial \ell_k / \partial \theta)^2$ değil aynı zamanda $-(\partial^2 \ell_k / \partial \theta^2)$ kompensatörü olur. Bu da bilinen sonuç olan; skorun varyansı, informasyonun beklenen değerine uyuşmaktadır (Andersen vd. 1992).

Bu çıkarım yöntemini Normal, Üstel, Weibull, Gamma yada Gompertz gibi önemli modellere uygulanmaktadır. En yaygın dağılımlar, yaşam fonksiyonları, hazard fonksiyonları ve beklenen yaşam süreleri çizelge 5.1'de özetlenmiştir. Rekabetçi riskler analizi; bağımsızlık varsayımı altında, bilinen dağılımlar kullanarak parametrik çıkarım

yani $\lambda_k(t, \theta)$ tahmini yapılabilir. Literatürde, kullanım şekline göre örnek miktarı, multinomial dağılımlı, rasgele değişken olarak alınabilir. Bu durumda tüm olabilirlik fonksiyonu

$$\mathcal{L} = \frac{n!}{\prod_{k=1}^K (n_k!)} \prod_{k=1}^K \mathcal{L}_k$$

biçiminde de ifade edilir. Biraz daha karmaşık düşünüldüğünde, çıkarım yapmadan önce her bir k başarısızlık türü, olabilirlik fonksiyonuna sansürleme ya da kesme yöntemleri uygulanmaktadır (David ve Moeschberger 1978).

Çizelge 5.1 Bazı Dağılımlar için Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu, Beklenen Yaşam Süreleri, Yaşam ve Hazard Fonksiyonu

| Dağılımlar | $f(\cdot)$ | $E(\cdot)$ | $S(\cdot)$ | $\lambda(\cdot)$ |
|---|--|---|--|---|
| Üstel $\lambda > 0, t \geq 0$ | $\lambda \exp(-\lambda t)$ | $1/\lambda$ | $\exp(-\lambda t)$ | λ |
| Weibull $\alpha, \lambda > 0, t \geq 0$ | $\alpha \lambda t^{\alpha-1} \exp(-\lambda t^\alpha)$ | $\Gamma\left(1 + \frac{1}{\alpha}\right) / \lambda^{\frac{1}{\alpha}}$ | $\exp(-\lambda t^\alpha)$ | $\alpha \lambda (t \lambda)^{\alpha-1}$ |
| Burr XII $\beta, \lambda > 0, t \geq 0$ | $\beta \lambda t^{\beta-1} (1+t^\beta)^{-(\lambda+1)}$ | $\frac{\Gamma(\lambda - \beta^{-1}) \Gamma(1 + \beta^{-1})}{\Gamma(\lambda)}$ | $(1+t^\beta)^{-\lambda}$ | $\beta \lambda t^{\beta-1} (1+t^\beta)^{-1}$ |
| Gompertz $\alpha, \theta > 0, t \geq 0$ | $\theta e^{\alpha t} \exp\left[\frac{\theta}{\alpha}(1-e^{\alpha t})\right]$ | $\frac{1}{\alpha} e^{\frac{\theta}{\alpha}} \int_1^\infty t^{-1} e^{-\frac{\theta}{\alpha} t} dt$ | $\exp\left[\frac{\theta}{\alpha}(1-e^{\alpha t})\right]$ | $\theta e^{\alpha t}$ |
| Pareto $\theta, \lambda > 0, t \geq \lambda$ | $\theta \lambda^\theta / t^{\theta+1}$ | $\theta \lambda / \theta - 1, \theta > 1$ | $(\lambda/t)^\theta$ | θ/t |
| Gamma $\beta, \lambda > 0, t \geq 0$ | $\lambda^\beta t^{\beta-1} \exp(-\lambda t) [\Gamma(\beta)]^{-1}$ | β/λ | $1 - \frac{\int_0^{\lambda t} s^{\beta-1} e^{-s} ds}{\Gamma(\beta)}$ | $\frac{\lambda^\beta t^{\beta-1} \exp(-\lambda t)}{\Gamma(\beta) - \int_0^{\lambda t} s^{\beta-1} e^{-s} ds}$ |

Çizelge 5.1 Bazı Dağımlar için Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu, Beklenen Yaşam Süreleri, Yaşam ve Hazard Fonksiyonu (devam)

| Dağılımlar | $f(\cdot)$ | $E(\cdot)$ | $S(\cdot)$ | $\lambda(\cdot)$ |
|--|---|--|---|---|
| Log-Logistik $\alpha, \lambda > 0, t \geq 0$ | $\frac{\alpha t^{\alpha-1} \lambda}{[1 + \lambda t^\alpha]^2}$ | $\frac{\pi \operatorname{cosec}(\pi / \alpha)}{\alpha \lambda^{1/\alpha}}, \alpha > 1$ | $\frac{1}{1 + \lambda t^\alpha}$ | $\frac{\alpha t^{\alpha-1} \lambda}{1 + \lambda t^\alpha}$ |
| Genelleştirilmiş-Gamma $\beta, \lambda, \alpha > 0, t \geq 0$ | $\frac{\alpha \lambda^{\alpha\beta} t^{\alpha\beta-1} \exp(-(\lambda t)^\alpha)}{\Gamma(\beta)}$ | $\frac{\Gamma\left(\frac{1}{\alpha} + \beta\right)}{\lambda \Gamma(\beta)}$ | $1 - \frac{\int_0^{(\lambda t)^\alpha} s^{\beta-1} e^{-s} ds}{\Gamma(\beta)}$ | $\frac{\alpha \lambda^{\alpha\beta} t^{\alpha\beta-1} \exp(-(\lambda t)^\alpha)}{\Gamma(\beta) - \int_0^{(\lambda t)^\alpha} s^{\beta-1} e^{-s} ds}$ |
| Log-Normal $\sigma > 0, t \geq 0$ | $\frac{1}{t(2\pi)^{1/2} \sigma} \times \exp\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right)^2\right]$ | $\exp\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right)$ | $1 - \Phi\left[\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right]$ | $\frac{1}{t(2\pi)^{1/2} \sigma} \exp\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right)^2\right] \times \left(1 - \Phi\left[\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right]\right)^{-1}$ |
| Normal $\sigma > 0, -\infty < t < \infty$ | $\frac{1}{(2\pi)^{1/2} \sigma} \exp\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{t - \mu}{\sigma}\right)^2\right]$ | μ | $1 - \Phi\left[\frac{t - \mu}{\sigma}\right]$ | $\frac{\frac{1}{(2\pi)^{1/2} \sigma} \exp\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{t - \mu}{\sigma}\right)^2\right]}{1 - \Phi\left[\frac{t - \mu}{\sigma}\right]}$ |
| Ki-Kare $\nu > 0, t \geq 0$ | $\frac{t^{(\nu-2)/2} \exp(-t/2)}{2^{\nu/2} \Gamma(\nu/2)}$ | ν | $1 - \frac{\int_0^{t/2} s^{\nu/2-1} e^{-s} ds}{\Gamma(\nu/2)}$ | $\frac{t^{(\nu-2)/2} \exp(-t/2)}{2^{\nu/2} \left(\Gamma(\nu/2) - \int_0^{t/2} s^{\nu/2-1} e^{-s} ds\right)}$ |

Çizelge 5.1 Bazı Dağımlar için Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu, Beklenen Yaşam Süreleri, Yaşam ve Hazard Fonksiyonu (devam)

| Dağılımlar | $f(\cdot)$ | $E(\cdot)$ | $S(\cdot)$ | $\lambda(\cdot)$ |
|---|--|---------------------------------------|---|--|
| Ters-Gaussian $\lambda \geq 0, t \geq 0$ | $\left(\frac{\lambda}{2\pi t^3}\right)^{1/2} \exp\left[\frac{\lambda(t-\mu^2)}{2\mu^2 t}\right]$ | μ | $\Phi\left[\left(\frac{\lambda}{t}\right)^{1/2}\left(1-\frac{t}{\mu}\right)\right] - e^{-\frac{2\lambda}{\mu}} \times \Phi\left[-\left(\frac{\lambda}{t}\right)^{1/2}\left(1+\frac{t}{\mu}\right)\right]$ | $\frac{f(t)}{S(t)}$ |
| F $\nu, \omega > 0, t \geq 0$ | $\frac{\Gamma\left[\frac{(\nu+\omega)}{2}\right]\left(\frac{\nu}{\omega}\right)^{\frac{\nu}{2}} t^{\frac{(\nu-2)}{2}}}{\Gamma\left(\frac{\nu}{2}\right)\Gamma\left(\frac{\omega}{2}\right)\left[1+\left(\frac{\nu}{\omega}\right)t\right]^{\frac{(\nu+\omega)}{2}}}$ | $\frac{\omega}{\omega-2}, \omega > 2$ | $1 - \frac{\int_0^t s^{\nu/2+\omega} s^{\frac{\nu}{2}-1} (1-s)^{\frac{\omega}{2}-1} ds}{\int_0^1 s^{\frac{\nu}{2}-1} (1-s)^{\frac{\omega}{2}-1} ds}$ | $\frac{f(t)}{S(t)}$ |
| Beta $\beta, \lambda > 0, 0 < t < 1$ | $\frac{\Gamma(\lambda+\beta)t^{\lambda-1}(1-t)^{\beta-1}}{\Gamma(\lambda)\Gamma(\beta)}$ | $\frac{\lambda}{\lambda+\beta}$ | $1 - \frac{\Gamma(\lambda+\beta)\int_0^t s^{\lambda-1}(1-s)^{\beta-1} ds}{\Gamma(\lambda)\Gamma(\beta)}$ | $\frac{\Gamma(\lambda+\beta)t^{\lambda-1}(1-t)^{\beta-1}}{\Gamma(\lambda)\Gamma(\beta) - \Gamma(\lambda+\beta)\int_0^t s^{\lambda-1}(1-s)^{\beta-1} ds}$ |

5.3 Hızlandırılmış Yaşam Modelleri

T negatif olmayan bir rasgele değişken ve $y = \log(t)$ olduğu göz önüne alınsın. W bilinen dağılımlardan birine sahip rasgele değişken olsun. Bu durumda hızlandırılmış yaşam modeli (Accelerated Life Models)

$$\log T = Y = \alpha + \beta^T Z + \sigma W$$

biçiminde ifade edilebilir. $\beta^T = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)$ regresyon katsayıları vektörüdür ve W standart normal dağılıma ya da bilinen dağılımlardan birine sahip hata terimidir. Örneğin, $T \sim \text{Üstel}(\lambda)$ ise, $\log T = \alpha + W$ olursa ve $\alpha = -\log \lambda$ bu durumda W 'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu standart uç-değer dağılımı $f(w) = \exp(w - e^w)$ olur (Johnson ve Johnson 1980).

5.4 Parametrik Orantılı Hazard Modelleri

Parametrik orantılı hazard modellerinde (Proportional Hazard Models),

$$\lambda_k(t, Z) = \lambda_{k0}(t) \exp(t^T \beta)$$

k 'ninci hazard fonksiyonundaki, bilinen parametrik dağılımlı $\lambda_{k0}(t)$ dayanak (baseline) fonksiyonu ile ifade edilir. Örneğin, Weibull dağılımlı dayanak (baseline) fonksiyonu olduğunda $\lambda_{k0}(t) = \lambda_k \alpha_k (\lambda_k t)^{\alpha_k - 1}$ biçiminde gösterilir. Denklemlerin tahmin yöntemiyle $(\alpha_k, \lambda_k, \beta_k)$ ve ölüme sebep olan bütün parametreleri tahmin edilebilir. $\alpha = 1$ olduğunda ise Weibull hazard fonksiyonu, üstel hazard fonksiyonuna eşit olur. Üstel dağılımlı (λ_k, β_k) parametreleriyle dayanak (baseline) fonksiyonu $\lambda_{k0}(t) = \lambda_k$ şeklinde ifade edilir. Buna bağlı olarak diğer bilinen ve yaygın şekilde kullanılan dağılımların, hazard fonksiyonları $\lambda_{k0}(t)$ için kullanılabilir (Balakrishnan ve Rao 2004).

6. REKABETÇİ RİSKLER İÇİN YARI-PARAMETRİK ÇIKARIM

Bu bölümde, rekabetçi risk için yarı-parametrik çıkarım yöntemi olan kısmi-olabilirlik yönteminden bahsedilmiştir ve orantılı hazard, alt-dağılım için orantılı hazard ve toplam hazard teorik olarak tanıtılmıştır. Yarı-parametrik modeller için yakın zamanda sıkça kullanılan M-tahmin yöntemi verilmiştir.

6.1 Kısmi Olabilirlik Çıkarımı

Cox (1972) tarafından önerilen kısmi olabilirlik çıkarımı, koşullu ve marjinal olabilirlik için temel yöntem olan en çok olabilirlikle benzerlikleri bulunmaktadır.

$f_X(x, \theta)$ olasılık yoğunluk fonksiyonuna sahip ilgilenilen parametre β ve de nuisance parametresi de ϕ olan $\theta = (\beta^T, \phi^T)^T$ parametre vektörü, \underline{X} gözlemler vektörü olsun. \underline{X} gözlemler vektörünü, $\underline{X} = (V_1, W_1, V_2, W_2, \dots, V_n, W_n)$ çiftler dizisine dönüştürüldüğünde parametre vektörü için iki varsayım üzerinde durulabilir:

- $f_{W|V}(w|v; \theta)$, ϕ parametresi ve $f_V(v; \theta)$, β parametresi içermez ise koşullu olabilirlik olarak $f_{W|V}(w|v; \beta)$ kullanılabilir.
- $f_V(v; \theta)$, ϕ parametresi ve $f_{W|V}(w|v; \theta)$, β parametresi içermez ise marjinal olabilirlik olarak $f_V(v; \beta)$ kullanılabilir.

Bu durumda θ için olabilirlik fonksiyonu

$$\begin{aligned} f_X(x; \theta) &= f_{V_1, W_1, \dots, V_n, W_n}(v_1, w_1, \dots, v_n, w_n; \theta) \\ &= f_{V_1}(v_1; \theta) f_{W_1|V_1}(w_1 | v_1; \theta) f_{V_2|V_1, W_1}(v_2 | v_1, w_1; \theta) f_{W_2|V_1, W_1, V_2}(w_2 | v_1, w_1, v_2; \theta) \dots \\ &= \left\{ \prod_{i=1}^n f_{W_i|Q_i}(w_i | q_i; \theta) \right\} \left\{ \prod_{i=1}^n f_{V_i|P_i}(v_i | p_i; \theta) \right\} \end{aligned}$$

biçiminde yazılabilir. Burada $P_1 = \emptyset$, $Q_1 = V_1$ iken, $i = 2, \dots, n$ için $P_i = (V_1, W_1, \dots, V_{i-1}, W_{i-1})$ ve $Q_i = (V_1, W_1, \dots, W_{i-1}, V_i)$ olarak gösterilir. Kısmi olabilirlik fonksiyonu

$$\mathcal{L} = \left\{ \prod_{i=1}^n f_{W_i|Q_i}(w_i | q_i; \beta) \right\} \left\{ \prod_{i=1}^n f_{V_i|P_i}(v_i | p_i; \phi) \right\} \quad (6.1)$$

üzerinden çıkarım yapabilmek için β kullanılır. Kısmi en çok olabilirlik tahmin edicisi $\mathcal{PL}(\hat{\beta}) = \max_{\beta} \mathcal{PL}(\beta)$ biçiminde verilir.

6.2 M-Tahmini

Modern istatistiksel çıkarımdaki tahmin etme yöntemlerindeki gelişim sağlam istatistikler üzerine dayanmaktadır. Olabilirlik tabanlı modellerin çoğu temel yöntemlere yönelir. Özellikle belirli varsayımlara dayalı olan yarı-parametrik modellerin, klasik çıkarım yöntemleri ile ilişkilendirilmesi mümkün değildir. Aslında, sağlam istatistikler için tahmin etme yöntemleri daha genel yaklaşıma dayanır ve bunlardan biri de M-tahminidir. Bu yaklaşım, delta metodu dönüşümleri de dahil çok geniş bir sınıf olan asimptotik normal istatistikleri içeren M-tahmin edicisi çerçevesine yerleştirilebilir (Boos ve Stefanski 2013). Fonksiyonların tahmininde tanımlandığı gibi; $f(t; \theta)$ olasılık yoğunluk fonksiyonlu, θ parametresi ile ilgilenilir. T_1, T_2, \dots, T_n gözlemleri birbirinden bağımsız ve aynı dağılıma sahip olsun. $\hat{\theta}_n$ tahmin edicileri, m_{θ} fonksiyonları bilindiğinde

$$M_n(\theta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n m_{\theta}(T_i) \quad (6.2)$$

fonksiyonunun maksimize edilmesiyle bulunur (van der Vaart 1998). $M_n(\theta)$ tahmin edicisini Θ üzerine maksimize etmeye, M-tahmin edicileri denir. Çok boyutlu durumlarda maksimize edilen değer üzerinde kısmi türevlerin kümesi aranır ve bu da

$$\sum_{i=1}^n \psi_{\theta}(T_i) = 0$$

şeklinde gösterilir. Buradan ψ_{θ} fonksiyonları bilinmektedir. Denklem sistemlerini karşılayan tahmin ediciler M-tahmin edicileri olarak bilinir. $\psi_{\theta} = \{\psi_{\theta,j} : j = 1, \dots, k\}$ ve $\psi_{\theta,j}$, m_{θ} fonksiyonunun j ' inci kısmi türevi olsun. Tek gerçek parametre değeri θ_0 'yı karşılayan M-tahmin edicileri dizisi $\hat{\theta}$ için $E_F[m(T; \theta_0)] = 0$ oluşur. Teorem 2.3'deki zayıf büyük sayılar kanuna göre $n \rightarrow \infty$ iken, $\hat{\theta} \xrightarrow{p} \theta_0$ olur. Eğer ψ uygun şekilde düzgün ise Taylor açılımından $M_n(\theta)$ için;

$$M_n(\hat{\theta}) = M_n(\theta_0) + M_n'(\theta_0)(\hat{\theta} - \theta_0) + R_n = 0$$

olur. Burada $M_n'(\theta) = \partial M_n(\theta) / \partial \theta$ şeklindedir. Denklemi yeniden düzenlendiğinde;

$$\sqrt{n}(\hat{\theta} - \theta_0) = \{-M_n'(\theta_0)\}^{-1} \sqrt{n}M_n(\theta_0) + \sqrt{n}R_n^*$$

şeklinde ifade edilir. $\psi'(t; \theta) = \partial \psi(t; \theta) / \partial \theta$ şeklinde tanımlanır ve

$$A(\theta_0) = E_F[-\psi'(T_1; \theta_0)]$$

$$B(\theta_0) = E_F[\psi(T_1; \theta_0)\psi(T_1; \theta_0)^T]$$

gösterilir (Tsiatis 2006). Belirlenmiş düzgünlük koşulları altında $n \rightarrow \infty$ iken $A(\theta_0)$, zayıf büyük sayılar kanununa (Teorem 2.4) göre

$$-M_n'(\theta_0) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \{-\psi'(T_i; \theta_0)\} \xrightarrow{p} A(\theta_0)$$

olur. Teorem 2.5'deki merkezi limit teoremi yardımıyla, $B(\theta_0)$ için

$$\sqrt{n}M_n(\theta_0) \xrightarrow{d} N(0, B(\theta_0))$$

olur ve $\sqrt{n}R_n^* \xrightarrow{p} 0$ biçiminde ifade edilir. Teorem 2.6'daki Slutsky teoremi kullanarak ve $n \rightarrow \infty$ iken

$$\hat{\theta} \sim AN(\theta_0, n^{-1}V(\theta_0))$$

ise kovaryansı $V(\theta_0) = A(\theta_0)^{-1} B(\theta_0) \{A(\theta_0)^{-1}\}^T$ olur. $V(\theta_0)$ 'de sandviç tahmin edicisi olarak bilinmektedir.

6.3 Orantılı Hazard Modelleri

Cox (1972) orantılı hazard modelini, hazard fonksiyonu ile ortak değişkenler arasındaki ilişkiyi modellemek için önermiştir. Bu da

$$\lambda_i(t) = \lambda(t; Z) = \lambda_0(t) \exp\{Z^T \beta_0\} \quad (6.3)$$

biçiminde ifade edilir. Burada parametrik varsayım $\exp\{Z^T \beta_0\}$ ortak değişkenler üzerindedir ve β regresyon katsayılarının vektörüdür. Yarı-parametrik bir modelde parametrik olmayan kısım ise $\lambda_0(t) = \lambda(t|Z=0)$ ile tanımlanır. Bütün bireyler için ortak olan dayanak hazard fonksiyonudur. Dayanak hazard fonksiyonunda standart en çok olabilirlik uygulanamadığından Cox'un orantılı hazard modeli yarı-parametrik bir model olarak ele alınır. Birikimli hazard fonksiyonu

$$\Lambda_i(t) = \int_0^t \lambda_0(s) \exp\{Z^T \beta\} ds = \Lambda_0(t) \exp\{Z^T \beta_0\}$$

ve yaşam fonksiyonu

$$S_i(t) = S_0(t) \exp\{Z^T \beta_0\}$$

biçiminde ifade edilir. Z_i 'nin k . elemanı Z_{ik} olsun. Buna göre iki bireyi karşılaştırmak için $i \neq l$ iken, $Z_i = Z_l$ olsun. Bunların arasında fark ise $Z_{ik} = Z_{lk} + 1$ biçiminde gösterilsin. Bu artışın oranı;

$$\log \left[\frac{\lambda(t; Z_{lk} + 1)}{\lambda(t; Z_{ik})} \right] = \log(\lambda(t; Z_{lk} + 1) - \lambda(t; Z_{ik})) = \beta_k$$

olarak gösterilir. Bir diğer ifadeyle, k . ortak değişken Z_{ik} bir birim artmasıyla birlikte β_k , $\log(\lambda(t; Z_{ik}))$ 'da t zamanının daki artışı gösterir.

Tanım 6.1 Tüm t 'in sabit olduğu varsayılır ise

$$\frac{\lambda(t; Z_{lk} + 1)}{\lambda(t; Z_{ik})} = \exp\{\beta_k\}$$

eşitliğine göreli risk denilir.

$X = T \wedge C$ gözlenen zaman, $Y(t) = I(X \geq t)$ riskte olma süreci, $N(t) = I(X \leq t, \Delta = 1)$ sayma süreci, $M(t) = N(t) - A(t)$ martingale ve $A(t) = \int_0^t Y(u) \lambda_0(u) \exp\{Z^T \beta\} du$ birikimli intensity süreci olsun. $dA(t) = Y(u) \lambda_0(u) \exp\{Z^T \beta\}$ intensity süreci aynı zamanda $\mathcal{F}_t = \sigma\{N(u); Y(u+), Z(u+): 0 \leq u \leq t\}$ 'te göre çarpımsal intensity modeli olarak da bilinmektedir. $Z(t)$, tahmin edilebilir süreç ile sınırlandırılmış çok değişkenli süreç olup zamana bağlı tedavi ya da risk faktörleri olarak bilinmektedir. $\{N(\cdot), Y(\cdot), Z(\cdot)\}$ 'de n bağımsız gözlem vektörü (X_i, Δ_i, Z_i) ve Cox-orantılı hazard fonksiyonundaki dayanak hazard fonksiyonu $\lambda_0(t)$ belirlenmemiş olsun. $X = (V^T, W^T)^T$ dizisi çiftine dönüştürülsün. Başarısızlık tiplerine göre gözlemlerin dağılımı sürekli ve birbirleriyle bağıları olmadığı bilirse, $\tau_0 = 0, \tau_{K+1} = \infty$ olduğunda, $\tau_1 < \dots < \tau_K$ zamanın da K başarısızlık tipi gözlenir. τ_i 'de bireylerin başarısızlığı için

etiket (i) ile gösterilir ve $(K+1) \equiv (n+1)$ olarak ifade edilir. K başarısızlık tipi için ortak değişkenler ise $(Z_{(1)}, Z_{(2)}, \dots, Z_{(K)})$ biçiminde ifade edilir. $[\tau_i, \tau_{i+1})$ 'de sansürlü sürelerde $(Z_{(i,1)}, \dots, Z_{(i,m_i)})$ ortak değişkenli $(\tau_{i1}, \dots, \tau_{im_i})$ olarak gösterilir. τ_{ij} 'de sansürlenene bireyler için etiket (i, j) ile gösterilir. Bu ifadelere bağlı olarak çiftler dizisi $i = 1, \dots, K, K+1$ için

$$V_i = \{\tau_i, \tau_{i-1,j}, (i-1, j) : j = 1, \dots, m_{i-1}\}$$

$$W_i = \{(i)\}$$

biçiminde tanımlanır. Olayların zamanlaması $\{\tau_1, \dots, \tau_K\}$ ise $\lambda_0(\cdot)$ ile açıklanabilir. Bağımsız sansürleme varsayımında, sansürlü süreler ve etiketleri gözardı edilebilir. Verilen risk grubuna ve τ_i 'de bir olay olduğunda, $Q_i \equiv (V_1, W_1, \dots, V_{i-1}, W_{i-1}, V_i)$ ve $\mathcal{F}_{\tau_i} \equiv (Q_i, Z)$ ise kısmi olabilirlik

$$\mathcal{PL} = \left\{ \prod_{i=1}^n P(W_i = (i) | \mathcal{F}_{\tau_i}) \right\} \quad (6.4)$$

şeklinde ifade edilir. τ_i 'deki risk grubu $R_i \equiv \{j : X_j \geq \tau_i\}$ ile gösterir. Bağımsız sansürleme varsayımı ile,

$$P(W_i = (i) | \mathcal{F}_{\tau_i}) = \frac{P(t_{(i)} \in [\tau_i, \tau_i + d\tau) | \mathcal{F}_{\tau_i}) \prod_{j \notin R_i - (i)} P(t_{(j)} \notin [\tau_i, \tau_i + d\tau) | \mathcal{F}_{\tau_i})}{\sum_{l \in R_i} P(t_{(l)} \in [\tau_i, \tau_i + d\tau) | \mathcal{F}_{\tau_i}) \prod_{j \notin R_i - (l)} P(t_{(j)} \notin [\tau_i, \tau_i + d\tau) | \mathcal{F}_{\tau_i})}$$

$$= \frac{d\Lambda(\tau_i | Z_{(i)}) \prod_{j \notin R_i - (i)} \{1 - d\Lambda(\tau_i | Z_{(j)})\}}{\sum_{l \in R_i} \left[d\Lambda(\tau_i | Z_{(l)}) \prod_{j \notin R_i - (l)} \{1 - d\Lambda(\tau_i | Z_{(j)})\} \right]}$$

biçiminde ifade edilir (Efron 1974). Burada $d\Lambda(\tau_i | Z_{(j)}) = 0$ olduğunda

$$\begin{aligned}
&= \frac{\lambda(\tau_i | Z_{(i)})}{\sum_{l \in R_i} \lambda(\tau_l | Z_{(l)})} \\
&= \frac{\exp(Z_{(i)}^T \beta)}{\sum_{l \in R_i} \exp(Z_{(l)}^T \beta)}
\end{aligned}$$

biçiminde ifade edilir. Böylece kısmi olabilirlik;

$$\prod_{i=1}^K \frac{\exp(Z_{(i)}^T \beta)}{\sum_{l \in R_i} \exp(Z_{(l)}^T \beta)}$$

biçiminde gösterilir. Marjinal olabilirlik için $V = g^{-1}(T)$, $(g(v) = t)$ olur ise değişkenin değiştirilmesiyle,

$$S_V(v) = S_T(g(v))$$

ve

$$f_V(v) = f_T(g(v)) \frac{\partial g(v)}{\partial v}$$

biçimde ifade edilir. Buna bağlı olarak da V hazard

$$\begin{aligned}
\lambda(v | Z) &= \frac{f_V(v)}{S_V(v)} = \lambda_T(g(v)) \frac{\partial g(v)}{\partial v} \\
&= \lambda_0(g(v)) \frac{\partial g(v)}{\partial v} \exp\{Z^T \beta\}
\end{aligned}$$

şeklinde gösterilir. Böylece $\{(T_i, Z_i) \text{ ve } (V_i, Z_i) : i = 1, \dots, n\}$, β ile ilgili yapılan aynı çıkarımı sağlamaktadır. G 'nin altında, β 'nin çıkarımı değişmez olmalıdır. Bunun için $O = (\tau_1, \dots, \tau_n)^T$ sıra istatistikleri ve $r = (1, \dots, n)^T$ 'de rank istatistikleri olarak tanımlansın. r değişmeden kalır ise bir, O 'yu diğer bir O 'ya adresleyen g

bulunabilir. Dayanak hazard fonksiyonu $\lambda_0(t)$ belirlenmediğinde r , β üzerinde bilgi içerir. β hakkındaki çıkarım böylece r 'nin marjinal olabilirliğine dayanır. Bu da

$$\begin{aligned}
 P\{r = ((1), \dots, (n))^T \mid \beta\} &= P\{T_{(1)} < \dots < T_{(n)} \mid \beta\} \\
 &= \int_0^\infty \int_{t_1}^\infty \dots \int_{t_{n-1}}^\infty \prod_{i=1}^n f(t_i \mid Z_{(i)}) dt_n \dots dt_1
 \end{aligned} \tag{6.5}$$

şeklinde gösterilir. (6.5) üzerinde devam edilirse,

$$\begin{aligned}
 \int_{t_{n-1}}^\infty f(t_n \mid Z_{(n)}) dt_n &= S(t_{n-1} \mid Z_{(n)}) \\
 &= \{S_0(t_{n-1})\}^{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}} \\
 &= \frac{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}} \{S_0(t_{n-1})\}^{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}} \\
 \int_{t_{n-2}}^\infty f(t_{n-1} \mid Z_{(n-1)}) S(t_{n-1} \mid Z_{(n)}) dt_{n-1} \\
 &= \int_{t_{n-2}}^\infty f(t_{n-1} \mid Z_{(n-1)}) \{S_0(t_{n-1})\}^{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}} dt_{n-1} \\
 &= \int_{t_{n-2}}^\infty f(t_{n-1} \mid Z_{(n-1)}) \left(\{S_0(t_{n-1})\}^{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \right)^{\frac{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}} dt_{n-1} \\
 &= \int_{t_{n-2}}^\infty f(t_{n-1} \mid Z_{(n-1)}) \left(S(t_{n-1} \mid Z_{(n-1)}) \right)^{\frac{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}} dt_{n-1}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \left\{ S(t_{n-1} | Z_{(n-1)}) \right\} \frac{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \Bigg|_{t_{n-2}}^{\infty} \\
&= \frac{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \left\{ S(t_{n-2} | Z_{(n-1)}) \right\} \frac{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \\
&= \frac{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \left\{ \{S_0(t_{n-2})\}^{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \right\} \frac{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \\
&= \frac{\exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}} \left\{ S_0(t_{n-2}) \right\}^{\exp\{Z_{(n)}^T \beta\} + \exp\{Z_{(n-1)}^T \beta\}}
\end{aligned}$$

eşitliği azalarak

$$\prod_{i=1}^K \frac{\exp(Z_{(i)}^T \beta)}{\sum_{l \in R_i} \exp(Z_{(l)}^T \beta)} = \frac{\exp\left(\sum_{i=1}^n Z_{(i)}^T \beta\right)}{\prod_{i=1}^n \left\{ \sum_{l \in R_i} \exp(Z_{(l)}^T \beta) \right\}}$$

şekline gelir (Therneau ve Grambsch 2001, Tsiatis 2006). Burada $R_i = \{(i), (i+1), \dots, (n)\}$ olur.

Sansürlü- aynı sıra değerli olmayan (no ties) veriler, $\{(X_i, \Delta_i, Z_i) : i = 1, \dots, n\}$ olarak tanımlanabilir. $o = (\varsigma_1, \dots, \varsigma_n)^T$ sıralı gözlenen zaman ve $r^* = ((1), \dots, (n))^T$ anti-rank vektörü olarak ifade edilir ise $i = 1, \dots, n$ için $X_{(i)} = \varsigma_i$ olur. Buna göre $\Delta^* = (\Delta_{(1)}, \dots, \Delta_{(n)})$ tekrar tanımlanır ise, veriler (o, r^*, Δ^*) biçiminde ifade edilir. Kısmi olabilirliğin türevinde olduğu gibi $[\tau_i, \tau_{i+1})$ 'de sansürlü süreler ise $(Z_{(i,1)}, \dots, Z_{(i,m_i)})$ ortak değişkenli $\tau_{i,j} : j = 1, \dots, m_i$ biçiminde ifade edilebilir. Verilen her i için $T_{(i)} = \tau_i$ ve m_i bireylerin, τ_i zamanından daha uzun süre hayatta kalma olasılığı da

$$\begin{aligned}
S(t_i) &= \prod_{j=1}^{m_i} \exp \left\{ - \int_0^{t_i} \lambda_0(u) \exp(Z_{(i,j)}^T \beta) du \right\} \\
&= \{S_0(t_i)\} \sum_{j=1}^{m_i} \exp(Z_{(i,j)}^T \beta)
\end{aligned}$$

olarak gösterilir. (T_1, \dots, T_n) 'nin tüm r sıra istatistiklerinin olabilirliği, (r^*, Δ^*) ile tutarlı olduğunda

$$P\{T_{(1)} < \dots < T_{(K)}, T_{(i)} < \dots < T_{(i,j)} : i = 1, \dots, K; j = 1, \dots, m_i\} \quad (6.6)$$

biçiminde ifade edilir. $[T_{(i)}, T_{(i+1)})$ zaman aralığındaki sıralanmış sansürlü süreler dışarı atıldığında (r^*, Δ^*) 'deki bilgi görelidir. Böylece (6.6)'nın olasılığı

$$\int_0^\infty \int_{t_1}^\infty \dots \int_{t_{K-1}}^\infty \prod_{i=1}^K f(t_i | Z_{(i)}) S(t_i) dt_K \dots dt_1$$

biçiminde ifade edilir. Bu durumda

$$\prod_{i=1}^K \frac{\exp(Z_{(i)}^T \beta)}{\sum_{l \in R_i} \exp(Z_{(l)}^T \beta)} = \frac{\exp\left(\sum_{i=1}^K Z_{(i)}^T \beta\right)}{\prod_{i=1}^K \left\{ \sum_{l \in R_i} \exp(Z_{(l)}^T \beta) \right\}}$$

elde edilir. Burada risk kümesi $T_{(i)}$ 'de iken $R_i = \{(j), (j, 1), \dots, (j, m_i) : j = i, \dots, K\}$ olur.

Aynı sıra değerli veriler (Tied Data) için kısmi olabilirlik fonksiyonu

$$\mathcal{PL}(\beta) = \prod_{i=1}^K \frac{\exp(S_i^T \beta)}{\left(\sum_{l \in R_i} \exp(Z_l^T \beta) \right)^{D_i}} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(Z_i^T (X_i) \beta)}{\sum_{l \in R_i} \exp(Z_l^T (X_i) \beta)} \right\}^{\Delta_i}$$

şeklinde yazılır. τ_i anında başarısız olanların sayısı D_i ve $S_i = \sum_{j=1}^{D_i} Z_{(i)j}$ ile gösterilir.

Sayma süreci notasyonu ile $\mathcal{PL}(\beta)$ 'nin sözel açılımı,

$dN_i(t) = N_i(t^- + dt) - N_i(t^-) = 1$ iken sayma sayıları notasyonu ile

$$\begin{aligned} \mathcal{PL}(\beta) &= \prod_{i=1}^n \prod_{t \geq 0} \left\{ \frac{\exp(Z_i^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} \right\}^{dN_i(t)} \\ &= \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(Z_i^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} \right\}^{\Delta_i} \end{aligned}$$

olur ve zamana-bağımlı ortak değişkenler yardımıyla

$$\mathcal{PL}(\beta) = \prod_{i=1}^n \prod_{t \geq 0} \left\{ \frac{\exp(Z_i^T(t) \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T(t) \beta)} \right\}^{dN_i(t)}$$

biçiminde ifade edilir.

β 'nin log-kısmi olabilirlik fonksiyonu

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n dN_i(t) \left(Z_i^T \beta - \log \left[\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta) \right] \right)$$

eşitliğiyle ifade edilir. Skor fonksiyonu

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n dN_i(t) \left(Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n Y_j(t) Z_j \exp(Z_j^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} \right)$$

ve

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 \ell(\beta)}{\partial \beta^2} &= -\sum_{i=1}^n dN_i(t) \left(\frac{\sum_{j=1}^n Y_j(t) Z_j^2 \exp(Z_j^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} - \left[\frac{\sum_{j=1}^n Y_j(t) Z_j \exp(Z_j^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} \right]^2 \right) \\ &= -\sum_{i=1}^n dN_i(t) V(t; \beta) < 0\end{aligned}$$

biçiminde gösterilir. Skor süreci

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^t \{Z_i - \bar{Z}(s; \beta)\} dN_i(s)$$

biçiminde tanımlanabilir. Ayrıca martingale notasyonu ile

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^t \{Z_i - \bar{Z}(s; \beta)\} dM_i(s)$$

ile yazılabilir. Burada $dM_i(t; \beta) = dN_i(t) - Y_i(t) \{d\Lambda_0(t) + Z_i^T \beta ds\}$ ve ek notasyonla

$$S^{(p)}(t; \beta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n Y_i(t) Z_i^{\otimes p} \exp(Z_i^T \beta) \quad (6.7)$$

risk ağırlıklı ortalaması

$$\bar{Z}(t; \beta) = \left(\frac{\sum_{j=1}^n Y_j(t) Z_j \exp(Z_j^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} \right) = \frac{S^{(1)}(t; \beta)}{S^{(0)}(t; \beta)}$$

ve risk ağırlıklı varyansı

$$\begin{aligned}
V(t; \beta) &= \left(\frac{\sum_{j=1}^n Y_j(t) Z_j^2 \exp(Z_j^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} - \left[\frac{\sum_{j=1}^n Y_j(t) Z_j \exp(Z_j^T \beta)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp(Z_j^T \beta)} \right]^2 \right) \\
&= \frac{S^{(2)}(t; \beta)}{S^{(0)}(t; \beta)} - \bar{Z}(t; \beta)^{\otimes 2} \tag{6.8}
\end{aligned}$$

olarak elde edilir. Cox modeli için yakınsama özelliklerini kullanarak ve Teorem 2.7'deki Martingale MLT birinci-dereceden Taylor açılımı yardımıyla; $\hat{\beta} - \beta_0$ 'nın yaklaşık dağılımı $\hat{\beta} \xrightarrow{p} \beta_0$ iken $n^{-1/2}U(\beta_0) \xrightarrow{d} N(0, J(\beta_0))$ bir başka ifadeyle $n^{1/2}(\hat{\beta} - \beta_0) \xrightarrow{d} N(0, J(\beta_0)^{-1})$ elde edilir. Burada,

$$J(\beta) = \int_0^{\tau} v(u; \beta) s^{(0)}(u; \beta) d\Lambda_0(u)$$

olur. (6.8) ve (6.7) limiti sırasıyla

$$v(u; \beta) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{S^{(2)}(t; \beta)}{S^{(0)}(t; \beta)} - \bar{Z}(t; \beta)^{\otimes 2}$$

$$s^{(p)}(u; \beta) = \lim_{n \rightarrow \infty} n^{-1} \sum_{i=1}^n Y_j(t) Z_i^{\otimes p} \exp(Z_i^T \beta) \quad p = 0, 1, 2$$

ifade edilir. MPLE, $\hat{\beta}$ ve $\hat{\Lambda}_0(t; \hat{\beta})$ denklemlerin

$$\sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Z_i dM_i(t; \beta) = 0$$

ve

$$\sum_{i=1}^n \int_0^t dM_i(s; \beta) = 0$$

çözümleri yardımıyla β_0 tahmin edilmeye çalışılır (Therneau ve Grambsch 2001). Burada $dM_i(t; \beta)$ bir martingaledir. Her birey için t anındaki birikimli hazard fonksiyonu tahmin edicisi

$$\hat{\Lambda}(t; z) = \hat{\Lambda}_0(t) \exp\{z^T \hat{\beta}\}$$

$$\hat{\Lambda}_0(t) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^t \left\{ S^{(0)}(u; \hat{\beta}) \right\}^{-1} dN_i(u)$$

şeklinde tahmin edilir.

6.4 Alt-Dağılım için Orantılı Hazard Modelleri

Alt dağılımlar için orantılı hazard modelleri, Fine ve Gray (1999) tarafından önerilmiştir. Alt dağılımlar için model;

$$\lambda_1(t; Z) = \lambda_{10}(t) \exp\{Z^T \beta_0\} \quad (6.7)$$

ve zamana-bağımlı ortak değişkenli model

$$\lambda_1(t; Z) = \lambda_{10}(t) \exp\{Z^T(t) \beta_0\}$$

şekilde tanımlanabilir. Dayanak hazard fonksiyonu $\lambda_{10}(t)$, özel olarak belirlenmemiş negatif olmayan fonksiyondur. Ortak değişkenlere koşullanmış, birinci başarısızlık sebebi için birikimli insidans fonksiyonunu kullanarak $F_1(t, Z) = P(T \leq t, \varepsilon = 1 | Z)$, kısmi olabilirlik fonksiyonu

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\exp\{Z_i^T(t) \beta\}}{\sum_{j \in R_i} \exp\{Z_j^T(t) \beta\}} \right)^{I(\varepsilon_i=1)}$$

şeklinde yazılabilir. Burada $R_i = \{j : (T_j \geq T_i) \cup (T_j \leq T_i \cap \varepsilon_j \neq 1)\}$ biçiminde tanımlanır. t anında birinci sebepten başarısız, riskte olan bireydir. i 'inci bireyi risk kümesinde sansürlemek için $R_i = \{j : (C_j \wedge T_j \geq T_i) \cup (T_j \leq T_i \cap \varepsilon_j \neq 1 \cap C_j \geq T_i)\}$ ve (i, j) 'ninde minimumu kullanılır. β 'nin log-kısmi olabilirlik fonksiyonu

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n I(\varepsilon_i = 1) \left(Z_i^T \beta - \log \left[\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp\{Z_j^T \beta\} \right] \right)$$

ve sayma süreci ifadesiyle β 'ye göre skor fonksiyonu

$$U_1(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^t \left(Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n Y_j(s) Z_j \exp\{Z_j^T \beta\}}{\sum_{j=1}^n Y_j(s) \exp\{Z_j^T \beta\}} \right) dN_i(s)$$

şeklinde gösterilir. β 'nin kovaryans matrisi $\hat{\Omega}^{-1}$

$$\hat{\Omega} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{S^{(2)}(t; \beta)}{S^{(0)}(t; \beta)} - \bar{Z}(t; \beta)^{\otimes 2} \right\} I(\varepsilon_i = 1)$$

olarak hesaplanabilir (Fine ve Gray 1999). Breslow tahmin edicisi

$$\hat{\Lambda}_{10}(t) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^t \left\{ S^{(0)}(u; \hat{\beta}) \right\}^{-1} dN_i(u)$$

ve bir bireyin t anındaki birinci sebep için birikimli insidans fonksiyonu

$$\hat{\Lambda}_1(t; z) = \hat{\Lambda}_{10}(t) \exp\{z^T \hat{\beta}\}$$

şeklinde tahmin edilir (Breslow 1975).

6.5 Toplam Hazard Modelleri

Toplam Hazard Modelleri (Additive Hazard Models) Lin ve Ying (1994) tarafından önerilmiştir. Yarı-parametrik toplam hazard modeli

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) + \{Z_i^T \theta_0\} \quad (6.8)$$

şeklinde gösterilir. $\lambda_0(t)$, θ_0 parametrelili ve özel olarak belirlenmemiş fonksiyondur. Orantılı hazard modellerinden farklı olarak toplam hazard modelinde θ_0 risk farklarını ifade etmektedir. Toplam hazard modeli için kısmi olabilirlik,

$$\mathcal{PL}(\theta) = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\lambda_0(t) + \{Z_i^T \theta\}}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) [\lambda_0(t) + \{Z_j^T \theta\}]} \right\}^{\Delta_i}$$

biçiminde gösterilir. Lin ve Ying (1995) Cox modelindeki denklem tahmin etme yöntemini toplam hazard modeline uygulamıştır.

$M_i(t; \theta) = N_i(t) - \int_0^t Y_i(s) \{d\Lambda_0(s) + Z_i^T \theta ds\}$ iken MPLE, $\hat{\theta}_0$ ve $\hat{\Lambda}_0(t)$ denklemlerin

$$\sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Z_i dM_i(t; \theta) = 0$$

ve

$$\sum_{i=1}^n \int_0^t dM_i(s; \theta) = 0$$

çözümleri M-tahmini yardımıyla yapılır. $\Lambda_0(t)$ için denklemlerin tahmininin çözümü,

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^n M_i(t; \theta) &= 0 \\
\sum_{i=1}^n dN_i(s) &= \sum_{i=1}^n Y_i(s) \{d\Lambda_0(s) + Z_i^T \theta ds\} \\
d\Lambda_0(s) &= \frac{dN(s)}{Y(s)} - [\bar{Z}(s)]^T \theta ds \\
\bar{Z}(s) &= \frac{\sum_{i=1}^n Y_i(s) Z_i}{\sum_{i=1}^n Y_i(s)}
\end{aligned}$$

şeklinde gösterilir. $\hat{\Lambda}_0(t; \hat{\theta})$ ise

$$\hat{\Lambda}_0(t; \theta) = \int_0^t \left\{ \frac{dN(s)}{Y(s)} - [\bar{Z}(s)]^T \theta ds \right\}$$

ve bireyin t anındaki birikimli hazard fonksiyonu tahmin edicisi

$$\hat{\Lambda}(t; z) = \hat{\Lambda}_0(t) + \{z^T \hat{\theta}\}$$

olarak elde edilir. θ_0 'nın tahmini M-tahmin yöntemiyle

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^n \int_0^\tau Z_i dM_i(t; \theta) &= 0 \\
&= \sum_{i=1}^n \int_0^\tau Z_i \left(dN_i(t) - Y_i(t) \{d\Lambda_0(t) + Z_i^T \theta dt\} \right) \\
&= \sum_{i=1}^n \int_0^\tau Z_i \left(dN_i(t) - Y_i(t) \left\{ \frac{dN(t)}{Y(t)} - [\bar{Z}(t)]^T \theta dt + Z_i^T \theta dt \right\} \right) \\
\sum_{i=1}^n \int_0^\tau \{Z_i - \bar{Z}(t)\} dN_i(t) &= \sum_{i=1}^n \int_0^\tau Y_i(t) Z_i^T \theta \{Z_i - \bar{Z}(t)\} dt \\
&= \sum_{i=1}^n \int_0^\tau Y_i(t) Z_i \{Z_i - \bar{Z}(t)\} dt \theta \\
&= \sum_{i=1}^n \int_0^\tau Y_i(t) \{Z_i - \bar{Z}(t)\}^{\otimes 2} dt \theta
\end{aligned}$$

şeklinde gösterilir. θ için çözüm, $\hat{\theta} = \hat{A}^{-1}\hat{U}$;

$$\hat{A} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Y_i(t) \{Z_i - \bar{Z}(t)\}^{\otimes 2} dt$$

$$\hat{U} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} \{Z_i - \bar{Z}(t)\} dN_i(t)$$

elde edilir. Düzgünlük koşulları varsayımı altında $n^{1/2}(\hat{\theta} - \theta_0) \xrightarrow{d} N(0, \hat{A}^{-1}\hat{B}\hat{A}^{-1})$

iken $\hat{B} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} \{Z_i - \bar{Z}(t)\}^{\otimes 2} dN_i(t)$ olarak gösterilir.



7. SİMÜLASYON ÇALIŞMASI

Bu bölümde, Bölüm 6'da tanıtılmış olan yarı-parametrik modellerin karşılaştırılması için simülasyon çalışmasına yer verilmiştir. Simülasyon çalışması sayı üretim biçimlerine göre üç kısımdan oluşmaktadır. Farklı başarısızlık süresi, n değerleri ve sansürleme oranlarına göre üretilmiştir. Simülasyon çalışması için R istatistik programlama dili kullanılmıştır.

Buna göre birinci kısımda belirli sebebe-özel hazard fonksiyonları kullanarak bir ortak değişkenli farklı sansürleme oranlarına göre başarısızlık süreleri hesaplanmıştır. İkinci kısımda alt-dağılımlı hazard fonksiyonları kullanarak birbirinden bağımsız aynı yada farklı dağılımlı iki ortak değişkenli farklı sansürleme oranlarına göre başarısızlık süreleri üretilmiştir. Üçüncü kısımda da hem sebebe-özel hazard fonksiyonları, hem de alt-dağılımlı hazard fonksiyonlarının birbirinden bağımsız farklı dağılımlı üç ortak değişkenli farklı sansürleme oranlarına göre binom algoritması kullanılarak üretilen başarısızlık süreleri kullanılmıştır.

Simülasyon çalışmasında her bir durum için iterasyon (tekrar) sayısı 1000 olarak alınmıştır ve her bir başarısızlık süresi hesaplaması için R-3.1.2. istatistik programı kullanılarak simülasyon kodu hazırlanmıştır. İlgilenilen başarısızlık türüne (Tip=1) ilişkin sonuçlar çizelgelerde verilmiştir. Çizelgelerde düzenli olması için modellerin kısaltmaları, $\hat{\beta}$ tahminlerin yanlışlık miktarları $Bias(\hat{\beta})$, tahmin edicilerin ampirik varyansı $Var(\hat{\beta})$ ve tahmin edicilerin varyans tahminlerinin ortalaması $E(\hat{vâr})$ notasyonları kullanılmıştır.

7.1 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonundan Üretilen Başarısızlık Süreleri

Sebebe-özel hazard fonksiyonundan üretilen başarısızlık süreleri iki tip senaryoda incelenmiştir. İkinci senaryo birincinin tam tersi olarak alınmıştır. Bunun amacı zamanla değişimi hem rekabet eden ikinci başarısızlık sebebinde, hem de ilgilenen birinci başarısızlık sebebinde belirleyip, başarısızlık süresi üretebilmektir. Simülasyon

için başarısızlık süreleri bütün bireylerin sebebe-özel hazard fonksiyonu $\lambda(t|Z) = \lambda_1(t|Z) + \lambda_2(t|Z)$ eşitliği kullanılarak bulunmuştur. Sansürleme süreleri, sansürleme oranlarına göre farklı parametrelili weibull dağılımından her seferinde yeniden üretilmiştir. Çizelge 7.1-7.4’de $n = 50, 100, 250, 500$ değerlerine göre, ilgilenen ve rekabet eden sebebe-özel hazard fonksiyonun gerçek değeri ile yarı-parametrik modellerin tahminleri kıyaslanarak çizelge oluşturulmuştur.

Senaryo 1: İlgilenilen birinci başarısızlık sebebinin sebebe-özel hazard fonksiyonunu her iki ortak değişken değeri için zaman değişiminde sabit olduğu kabul edilmiştir. Rekabet eden ikinci başarısızlık sebebinin ise zamanla değiştiği kurgulanmıştır. Buna göre sebebe-özel hazard fonksiyonları

$$\lambda_1(t|Z=0) = 0.2$$

$$\lambda_1(t|Z=1) = 0.2$$

$$\lambda_2(t|Z=0) = 0.25 + 0.5t \{ \exp(-t) \}$$

$$\lambda_2(t|Z=1) = 0.5t + 0.25 \{ \exp(-t) \}$$

şeklinde tanımlanmıştır.

Senaryo 2: İlgilenilen birinci başarısızlık sebebinin sebebe-özel hazard fonksiyonunu her iki ortak değişken değeri için zamanla değiştiği kabul edilmiştir. Rekabet eden ikinci başarısızlık sebebinin ise zaman değişiminde sabit olduğu kurgulanmıştır. Buna göre sebebe-özel hazard fonksiyonları

$$\lambda_1(t|Z=0) = 0.3 + 0.55t \{ \exp(-t) \}$$

$$\lambda_1(t|Z=1) = 0.55t + 0.3 \{ \exp(-t) \}$$

$$\lambda_2(t|Z=0) = 0.25$$

$$\lambda_2(t|Z=1) = 0.25$$

şeklinde tanımlanmıştır.

Simülasyon sonuçlarına göre sansürleme olmadığında, verilen sabit değerlerden dolayı sebep 1 %56, sebep 2’de %44 oranındadır. Kıyaslamalar yapılırken, $Z = 1$ alındığında Tanım 6.1 kullanılarak $\exp\{\beta\} = \lambda(t)/\lambda_0(t)$ ve $\theta = \lambda(t) - \lambda_0(t)$ ’nin ilişkisi göz önüne alınmıştır.

Buna göre hem senaryo 1’de, hem de senaryo 2’de FGPHM, CPHM ve LYAHM’ye göre farklı n değerlerinde tahminler değişmemiştir. Senorya 1’de beklenen bir sonuç olarak sansürleme oranları artıkça, yanlışlık düzeyleri artmıştır. Senaryo 2’de FGPHM sansürlemenin değeri artıkça iyileşme göstermiştir. Senorya 1’de sansürleme olmadığında, CPHM için $n = 50$ ’deki tahminlerde uç değerler olduğu, ampirik varyansdan gözlenmiştir. Özellikle $n = 50$ için hem senaryo 1’de, hem de senaryo 2’de FGPHM sansürlemenin değeri artıkça tahmin edicilerin ampirik varyansları (0.6497, 0.6734) ile varyans tahminlerinin (0.3221, 0.4960) tutarlılığı azalmıştır. Tüm n değerleri için, LYAHM tahmin edicilerin; sadece sansürlemenin oranı artıkça, tahmin edicilerin yanlışlık düzeyleri artış göstermiştir. Örneğin $n = 100$ değeri için, senorya 1’de LYAHM tahmin edicilerin yanlışlığı 0.1904’den 0.2176 çıkmıştır. Senorya 2’de ise LYAHM tahmin edicilerin yanlışlığı 0.0064’den 0.0090’a çıkmıştır. Hatta üretilen verilere göre örnekten de anlaşıldığı gibi senorya 2’nin sonuçları en iyi olandır. Senaryo 1’e göre 2’de CPHM ve LYAHM tahmin edicilerin ciddi anlamda yanlışlıkları azalmış ve simülasyon sonuçlarında FGPHM göre iyi sonuçlar bulgulanmıştır. Örneğin $n = 250$ değeri için, sansürleme oranı= 0.23’de Senorya 1’de CPHM tahmin edicilerin yanlışlığı 0.8155’den, Senorya 2’de 0.0048 inmiştir. İlgilenilen hazard modellerinin zamanla (monoton olmayan) değişmesi bu modellerin performanslarını artırmıştır.

Genel olarak bakıldığında, modellerin farklı tahmin amaçları olmasına rağmen, üretilen başarısızlık süreleri (Senaryo1-2) incelendiğinde LYAHM tahmin edicilerin FGPHM ve CPHM tahmin edicilerine göre yanlışlığı bu tip verilerde daha az olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda tahminlerinde uç değerlerde gözlenmemiştir. Küçük n değerlerinden etkilenmemesi de böyle bir durumdaki gerçek sağlık verilerinde risk farklarına bakmanın daha sağlıklı sonuçlar sağlayabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Çizelge 7.1 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 50,100$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 1)

| $n = 50$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(\hat{vâr})$ |
|-----------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | 0.5605 | 0.1749 | 0.1524 |
| CPHM | 0.7669 | 0.2158 | 0.1794 |
| LYAHM | 0.2012 | 0.0159 | 0.0133 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | 0.7473 | 0.2461 | 0.2120 |
| CPHM | 0.8448 | 0.2569 | 0.2337 |
| LYAHM | 0.2160 | 0.0171 | 0.0158 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | 0.8656 | 0.6497 | 0.3221 |
| CPHM | 0.9056 | 0.2782 | 0.4112 |
| LYAHM | 0.2170 | 0.0196 | 0.0205 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | 0.9162 | 0.6734 | 0.4960 |
| CPHM | 0.7407 | 0.5622 | 0.5767 |
| LYAHM | 0.1608 | 0.0371 | 0.0378 |
| $n = 100$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(\hat{vâr})$ |
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | 0.5427 | 0.0823 | 0.0740 |
| CPHM | 0.7251 | 0.0997 | 0.0816 |
| LYAHM | 0.1904 | 0.0077 | 0.0060 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | 0.7484 | 0.1092 | 0.1024 |
| CPHM | 0.8328 | 0.1185 | 0.1083 |
| LYAHM | 0.2135 | 0.0084 | 0.0075 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | 0.8240 | 0.1535 | 0.1475 |
| CPHM | 0.8502 | 0.1549 | 0.1500 |
| LYAHM | 0.2184 | 0.0096 | 0.0100 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | 0.6888 | 0.3874 | 0.2512 |
| CPHM | 0.8433 | 0.3214 | 0.2863 |
| LYAHM | 0.2176 | 0.0222 | 0.0198 |

Çizelge 7.2 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 250,500$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 1)

| $n = 250$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(vâr)$ |
|-----------------------|---------------------|--------------------|----------|
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | 0.5372 | 0.0290 | 0.0291 |
| CPHM | 0.6837 | 0.0338 | 0.0306 |
| LYAHM | 0.1821 | 0.0028 | 0.0023 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | 0.7345 | 0.0423 | 0.0400 |
| CPHM | 0.8155 | 0.0432 | 0.0413 |
| LYAHM | 0.2094 | 0.003 | 0.0029 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | 0.8325 | 0.0593 | 0.0577 |
| CPHM | 0.8619 | 0.0599 | 0.0576 |
| LYAHM | 0.2239 | 0.0038 | 0.0040 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | 0.6909 | 0.0949 | 0.0931 |
| CPHM | 0.7763 | 0.0984 | 0.0992 |
| LYAHM | 0.2024 | 0.0071 | 0.0071 |
| $n = 500$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(vâr)$ |
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | 0.5373 | 0.0152 | 0.0146 |
| CPHM | 0.6738 | 0.0164 | 0.0151 |
| LYAHM | 0.1790 | 0.0013 | 0.0011 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | 0.7305 | 0.0191 | 0.0199 |
| CPHM | 0.8113 | 0.0204 | 0.0204 |
| LYAHM | 0.2081 | 0.0014 | 0.0014 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | 0.8107 | 0.0281 | 0.0284 |
| CPHM | 0.8410 | 0.0288 | 0.0283 |
| LYAHM | 0.2189 | 0.0019 | 0.0019 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | 0.6908 | 0.0461 | 0.0463 |
| CPHM | 0.7717 | 0.0473 | 0.0484 |
| LYAHM | 0.1990 | 0.0035 | 0.0034 |

Çizelge 7.3 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 50,100$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)

| $n = 50$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(\hat{vâr})$ |
|-----------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | -0.4464 | 0.2035 | 0.2046 |
| CPHM | 0.0189 | 0.2229 | 0.2258 |
| LYAHM | 0.0059 | 0.0093 | 0.0093 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | -0.3814 | 0.3102 | 0.2703 |
| CPHM | -0.0457 | 0.3174 | 0.2939 |
| LYAHM | -0.0061 | 0.0112 | 0.0109 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | -0.2149 | 1.1285 | 0.3787 |
| CPHM | 0.1412 | 0.4004 | 0.4444 |
| LYAHM | -0.0070 | 0.0152 | 0.0148 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | -0.5362 | 4.9518 | 0.6579 |
| CPHM | -0.3411 | 0.5185 | 0.7244 |
| LYAHM | 0.0079 | 0.0351 | 0.0358 |
| $n = 100$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(\hat{vâr})$ |
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | -0.4328 | 0.1034 | 0.0991 |
| CPHM | 0.0247 | 0.1008 | 0.1040 |
| LYAHM | 0.0064 | 0.0042 | 0.0042 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | -0.3185 | 0.1212 | 0.1260 |
| CPHM | 0.0200 | 0.1333 | 0.1323 |
| LYAHM | 0.0060 | 0.0052 | 0.0052 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | -0.1736 | 0.1840 | 0.1798 |
| CPHM | 0.0018 | 0.1898 | 0.1865 |
| LYAHM | 0.0027 | 0.0070 | 0.0069 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | -0.3177 | 0.5030 | 0.3245 |
| CPHM | -0.1333 | 0.4574 | 0.3614 |
| LYAHM | 0.0090 | 0.0151 | 0.0137 |

Çizelge 7.4 Sebebe-Özel Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin $n = 250,500$ için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)

| $n = 250$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(\hat{vâr})$ |
|-----------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | -0.4476 | 0.0425 | 0.0390 |
| CPHM | 0.0021 | 0.0434 | 0.0400 |
| LYAHM | 0.0009 | 0.0018 | 0.0016 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | -0.3293 | 0.0487 | 0.0491 |
| CPHM | 0.0048 | 0.0465 | 0.0505 |
| LYAHM | 0.0017 | 0.0018 | 0.0020 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | -0.1770 | 0.0685 | 0.0678 |
| CPHM | -0.0012 | 0.0685 | 0.0691 |
| LYAHM | 0.0003 | 0.0027 | 0.0027 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | -0.3346 | 0.1195 | 0.1178 |
| CPHM | 0.0040 | 0.1245 | 0.1246 |
| LYAHM | 0.0034 | 0.0049 | 0.0049 |
| $n = 500$ | $Bias(\hat{\beta})$ | $Var(\hat{\beta})$ | $E(\hat{vâr})$ |
| Sansürleme Oranı=0 | | | |
| FGPHM | -0.4504 | 0.0195 | 0.0194 |
| CPHM | 0.0002 | 0.0202 | 0.0197 |
| LYAHM | 0.0004 | 0.0008 | 0.0008 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | |
| FGPHM | -0.3402 | 0.0252 | 0.0246 |
| CPHM | -0.0079 | 0.0260 | 0.0250 |
| LYAHM | -0.0013 | 0.0010 | 0.0010 |
| Sansürleme Oranı=0.43 | | | |
| FGPHM | -0.1692 | 0.0376 | 0.0337 |
| CPHM | 0.0016 | 0.0368 | 0.0341 |
| LYAHM | 0.0004 | 0.0014 | 0.0013 |
| Sansürleme Oranı=0.67 | | | |
| FGPHM | -0.3289 | 0.0584 | 0.0572 |
| CPHM | -0.0035 | 0.0601 | 0.0595 |
| LYAHM | 0.0002 | 0.0024 | 0.0024 |

7.2 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Başarısızlık Süreleri

Başarısızlık süreleri $P(T \leq t, \varepsilon = 1 | Z)$ 'lerden üretilmiştir. İki ortak değişken $Z = (Z_1, Z_2)$ değerleri her bir iterasyonla tekrar üretilmiştir. Başarısızlık sebebi 1 için alt-dağılım fonksiyonu

$$P(T \leq t, \varepsilon = 1 | Z) = 1 - \left[1 - p \{ 1 - \exp(-t) \} \right]^{\exp(Z_1 \beta_{11} + Z_2 \beta_{12})}$$

şeklinde tanımlanmıştır. Sebep 2' nin alt-dağılım fonksiyonu ise $P(\varepsilon = 2 | Z) = 1 - P(\varepsilon = 1 | Z)$ ve $P(T \leq t | \varepsilon = 2, Z) = \left[1 - \exp(-t) \right]^{\exp(Z_1 \beta_{21} + Z_2 \beta_{22})}$ eşitlikleri kullanılarak bulunmuştur. Sansürleme zamanı da $U \sim [a, b]$ dağılımından üretilmiştir.

Senaryo 1: Ortak değişkenler BBAD $Z_1, Z_2 \sim N(0,1)$, ağırlık oranı p ve gerçek β değerleri $(p, \beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{21}, \beta_{22}) = (0.3, 0.5, 0.5, -0.5, 0.5)$

Senaryo 2: Ortak değişkenler BBAD $Z_1, Z_2 \sim \text{Bernoulli}(0.5)$, ağırlık oranı p ve gerçek β değerleri $(p, \beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{21}, \beta_{22}) = (0.6, 1, -1, 1, 1)$

Senaryo 3: Ortak değişkenler $Z_1 \sim \text{Bernoulli}(0.5)$, $Z_2 \sim N(0,1)$, ağırlık oranı p ve gerçek β değerleri $(p, \beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{21}, \beta_{22}) = (0.158, 1, 0.5, 1, -0.5)$

Ortak değişkenler üç farklı senaryo için, az, orta ve yoğun düzeylerde sansürleme oranlarına göre başarısızlık süreleri üretilmiştir. Simülasyon sonuçları çizelge 7.5-7.10'da daha önce verilen notasyonlara göre sunulmuştur.

Çizelge 7.5 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0 ve 0.25) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo1)

| Sansürleme Oranı=0 | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(vâr)$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0455 | -0.0374 | 0.0782 | 0.0746 | 0.0950 | 0.0895 |
| CPHM | 0.2518 | -0.1908 | 0.0956 | 0.087 | 0.1168 | 0.0973 |
| LYAHM | 0.4286 | 0.2821 | 0.0123 | 0.0121 | 0.0119 | 0.011 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0059 | -0.0103 | 0.0341 | 0.0347 | 0.0393 | 0.0378 |
| CPHM | 0.2848 | -0.1687 | 0.0404 | 0.0369 | 0.0468 | 0.0439 |
| LYAHM | 0.4374 | 0.2947 | 0.0049 | 0.0048 | 0.0050 | 0.0041 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0048 | -0.0075 | 0.0130 | 0.0132 | 0.0140 | 0.0133 |
| CPHM | 0.3086 | -0.1550 | 0.0148 | 0.0131 | 0.0167 | 0.0140 |
| LYAHM | 0.4479 | 0.3018 | 0.0016 | 0.0017 | 0.0017 | 0.0014 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0014 | -0.0048 | 0.0065 | 0.0064 | 0.0070 | 0.0070 |
| CPHM | 0.3167 | -0.1466 | 0.0072 | 0.0062 | 0.0075 | 0.0063 |
| LYAHM | 0.4517 | 0.3044 | 0.0008 | 0.0008 | 0.0008 | 0.0007 |
| Sansürleme Oranı=0.25 | | | | | | |
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(vâr)$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0370 | -0.0530 | 0.1035 | 0.1011 | 0.1503 | 0.1441 |
| CPHM | 0.1986 | -0.1520 | 0.1210 | 0.1127 | 0.1697 | 0.1532 |
| LYAHM | 0.3993 | 0.2799 | 0.0160 | 0.0165 | 0.0159 | 0.0148 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0190 | -0.0109 | 0.0443 | 0.0440 | 0.0458 | 0.0442 |
| CPHM | 0.2003 | -0.0974 | 0.0496 | 0.0452 | 0.0522 | 0.0468 |
| LYAHM | 0.3983 | 0.2934 | 0.0071 | 0.0070 | 0.0065 | 0.0059 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0131 | -0.0052 | 0.0164 | 0.0164 | 0.0165 | 0.0170 |
| CPHM | 0.2020 | -0.088 | 0.0182 | 0.0163 | 0.0191 | 0.0163 |
| LYAHM | 0.3977 | 0.2926 | 0.0027 | 0.0027 | 0.0026 | 0.0023 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0027 | -0.0003 | 0.0080 | 0.0081 | 0.0078 | 0.0079 |
| CPHM | 0.2195 | -0.0783 | 0.0088 | 0.0079 | 0.0094 | 0.0077 |
| LYAHM | 0.4044 | 0.2967 | 0.0013 | 0.0013 | 0.0012 | 0.0011 |

Çizelge 7.6 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.46 ve 0.68) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo1)

| Sansürleme Oranı=0.46 | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|----------------|--------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0403 | -0.0529 | 0.1433 | 0.1401 | 0.1644 | 0.1790 |
| CPHM | 0.1115 | -0.1162 | 0.1764 | 0.1663 | 0.1933 | 0.1933 |
| LYAHM | 0.3663 | 0.2859 | 0.0233 | 0.0235 | 0.0216 | 0.0220 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0211 | -0.0099 | 0.0610 | 0.0616 | 0.0674 | 0.0659 |
| CPHM | 0.1192 | -0.0576 | 0.0693 | 0.0645 | 0.0747 | 0.0672 |
| LYAHM | 0.3647 | 0.2991 | 0.0103 | 0.0104 | 0.0099 | 0.0097 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0099 | -0.0019 | 0.0232 | 0.0231 | 0.0226 | 0.0252 |
| CPHM | 0.1360 | -0.0475 | 0.0252 | 0.0234 | 0.0273 | 0.0249 |
| LYAHM | 0.3710 | 0.3008 | 0.0039 | 0.0039 | 0.0037 | 0.0036 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0031 | -0.0026 | 0.0115 | 0.0113 | 0.0110 | 0.0107 |
| CPHM | 0.1408 | -0.0606 | 0.0123 | 0.0113 | 0.0126 | 0.0108 |
| LYAHM | 0.3717 | 0.2957 | 0.0019 | 0.0019 | 0.0017 | 0.0017 |
| Sansürleme Oranı=0.68 | | | | | | |
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.1483 | -0.1170 | 0.2308 | 0.2517 | 0.4484 | 0.3036 |
| CPHM | 0.0413 | -0.0284 | 0.3825 | 0.3378 | 0.6930 | 0.3366 |
| LYAHM | 0.3510 | 0.2882 | 0.0334 | 0.0395 | 0.0755 | 0.0375 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0277 | -0.0331 | 0.1083 | 0.1077 | 0.1321 | 0.1371 |
| CPHM | 0.0881 | -0.0586 | 0.1269 | 0.1215 | 0.1451 | 0.1439 |
| LYAHM | 0.3505 | 0.2981 | 0.0184 | 0.0185 | 0.0178 | 0.0182 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0117 | -0.0133 | 0.0392 | 0.0394 | 0.0435 | 0.0418 |
| CPHM | 0.0898 | -0.0456 | 0.0429 | 0.0406 | 0.0474 | 0.0421 |
| LYAHM | 0.3501 | 0.2993 | 0.0068 | 0.0070 | 0.0070 | 0.0067 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0036 | -0.0039 | 0.0193 | 0.0190 | 0.0191 | 0.0205 |
| CPHM | 0.0981 | -0.0381 | 0.0206 | 0.0194 | 0.0213 | 0.0204 |
| LYAHM | 0.3521 | 0.3009 | 0.0033 | 0.0033 | 0.0034 | 0.0033 |

Çizelge 7.7 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0 ve 0.23) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)

| Sansürleme Oranı=0 | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|----------------|--------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0568 | 0.0872 | 0.1609 | 0.1639 | 0.1808 | 0.1792 |
| CPHM | 0.0927 | -0.5513 | 0.1854 | 0.1859 | 0.2197 | 0.1906 |
| LYAHM | 0.2487 | -0.6393 | 0.1431 | 0.1307 | 0.1605 | 0.1257 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0133 | 0.0179 | 0.0764 | 0.0766 | 0.0791 | 0.0795 |
| CPHM | 0.1477 | -0.6052 | 0.0817 | 0.0814 | 0.0917 | 0.0892 |
| LYAHM | 0.2848 | -0.6754 | 0.0622 | 0.0571 | 0.0707 | 0.0614 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0118 | 0.0145 | 0.0299 | 0.0299 | 0.031 | 0.0306 |
| CPHM | 0.1773 | -0.5964 | 0.0306 | 0.0306 | 0.0353 | 0.0301 |
| LYAHM | 0.3169 | -0.6708 | 0.0225 | 0.0206 | 0.0271 | 0.0204 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0107 | 0.0039 | 0.0149 | 0.0148 | 0.0155 | 0.0152 |
| CPHM | 0.1891 | -0.6179 | 0.0150 | 0.0149 | 0.0157 | 0.0151 |
| LYAHM | 0.3284 | -0.6876 | 0.0109 | 0.0101 | 0.0114 | 0.0103 |
| Sansürleme Oranı=0.23 | | | | | | |
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.3813 | 0.3940 | 0.3308 | 0.2883 | 0.3696 | 0.1037 |
| CPHM | -0.3178 | -0.1136 | 0.3338 | 0.3158 | 0.2353 | 0.0739 |
| LYAHM | 0.0701 | -0.3460 | 0.1754 | 0.1563 | 0.0922 | 0.0727 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0174 | 0.0122 | 0.1129 | 0.1126 | 0.1183 | 0.1114 |
| CPHM | 0.0657 | -0.4748 | 0.1185 | 0.1177 | 0.1249 | 0.1167 |
| LYAHM | 0.2465 | -0.5842 | 0.0797 | 0.0724 | 0.0831 | 0.0746 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0083 | 0.0134 | 0.0440 | 0.0442 | 0.0435 | 0.0435 |
| CPHM | 0.0949 | -0.4679 | 0.0450 | 0.0451 | 0.0452 | 0.0440 |
| LYAHM | 0.2673 | -0.5775 | 0.0302 | 0.0274 | 0.0304 | 0.0279 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0099 | 0.0114 | 0.0217 | 0.0218 | 0.0235 | 0.0217 |
| CPHM | 0.1009 | -0.4630 | 0.0220 | 0.0221 | 0.0238 | 0.0223 |
| LYAHM | 0.2711 | -0.5731 | 0.0148 | 0.0134 | 0.016 | 0.0136 |

Çizelge 7.8 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.47 ve 0.71) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 2)

| Sansürleme Oranı=0.47 | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|----------------|--------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.4069 | 0.2341 | 0.3445 | 0.4000 | 0.1744 | 0.2753 |
| CPHM | 0.4759 | -0.1704 | 0.3708 | 0.4494 | 0.2170 | 0.3121 |
| LYAHM | 0.6181 | -0.3808 | 0.2124 | 0.2265 | 0.1380 | 0.2833 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0325 | 0.0288 | 0.1889 | 0.1886 | 0.1871 | 0.1979 |
| CPHM | 0.0056 | -0.3507 | 0.1991 | 0.1998 | 0.1948 | 0.2077 |
| LYAHM | 0.2225 | -0.5094 | 0.1218 | 0.1106 | 0.1195 | 0.1122 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0278 | 0.0106 | 0.0726 | 0.0713 | 0.0738 | 0.0663 |
| CPHM | 0.0167 | -0.3734 | 0.0744 | 0.0736 | 0.0764 | 0.0662 |
| LYAHM | 0.2310 | -0.5183 | 0.0456 | 0.0413 | 0.0422 | 0.0368 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0278 | 0.0106 | 0.0726 | 0.0713 | 0.0738 | 0.0663 |
| CPHM | 0.0167 | -0.3734 | 0.0744 | 0.0736 | 0.0764 | 0.0662 |
| LYAHM | 0.2310 | -0.5183 | 0.0456 | 0.0413 | 0.0422 | 0.0368 |
| Sansürleme Oranı=0.71 | | | | | | |
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.2623 | 0.2056 | 0.8267 | 0.8142 | 0.509 | 0.0958 |
| CPHM | -0.3109 | 0.0055 | 0.9182 | 0.9451 | 0.5407 | 0.1004 |
| LYAHM | -0.1926 | -0.1246 | 0.7114 | 0.5600 | 0.8049 | 0.1973 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.1525 | -0.3091 | 0.3743 | 0.3666 | 0.4518 | 0.4821 |
| CPHM | 0.1335 | -0.5370 | 0.3853 | 0.3984 | 0.4339 | 0.4302 |
| LYAHM | 0.2275 | -0.6605 | 0.2695 | 0.2445 | 0.4588 | 0.1334 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.1525 | -0.3091 | 0.3743 | 0.3666 | 0.4518 | 0.4821 |
| CPHM | 0.1335 | -0.5370 | 0.3853 | 0.3984 | 0.4339 | 0.4302 |
| LYAHM | 0.2275 | -0.6605 | 0.2695 | 0.2445 | 0.4588 | 0.1334 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0077 | 0.0320 | 0.0796 | 0.0802 | 0.0791 | 0.0868 |
| CPHM | -0.0038 | -0.1885 | 0.0803 | 0.0791 | 0.0811 | 0.0882 |
| LYAHM | 0.2461 | -0.4032 | 0.0433 | 0.0400 | 0.0419 | 0.0430 |

Çizelge 7.9 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0 ve 0.24) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 3)

| Sansürleme Oranı=0 | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|----------------|--------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.1828 | -0.0245 | 0.4040 | 0.0877 | 1.4575 | 0.0989 |
| CPHM | -0.6319 | 0.3430 | 0.4738 | 0.1227 | 0.2848 | 0.1138 |
| LYAHM | 0.4373 | 0.4451 | 0.0761 | 0.0180 | 0.0634 | 0.0165 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0391 | -0.0041 | 0.1851 | 0.0405 | 0.1999 | 0.0421 |
| CPHM | -0.4717 | 0.3731 | 0.2074 | 0.0490 | 0.2327 | 0.0574 |
| LYAHM | 0.4642 | 0.4555 | 0.0327 | 0.0074 | 0.0285 | 0.0071 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0013 | 0.0017 | 0.0695 | 0.0155 | 0.0761 | 0.0165 |
| CPHM | -0.4325 | 0.3884 | 0.0742 | 0.0176 | 0.0813 | 0.019 |
| LYAHM | 0.4750 | 0.4616 | 0.0122 | 0.0027 | 0.0104 | 0.0024 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0007 | -0.0073 | 0.0340 | 0.0077 | 0.0352 | 0.0080 |
| CPHM | -0.4382 | 0.3888 | 0.0358 | 0.0085 | 0.0369 | 0.0096 |
| LYAHM | 0.4707 | 0.4613 | 0.0060 | 0.0013 | 0.0048 | 0.0012 |
| Sansürleme Oranı=0.24 | | | | | | |
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0810 | -0.1244 | 0.5557 | 0.1043 | 0.2259 | 0.3015 |
| CPHM | -0.1703 | 0.1194 | 0.5999 | 0.1505 | 0.2482 | 0.2984 |
| LYAHM | 0.5425 | 0.3785 | 0.0764 | 0.0305 | 0.0342 | 0.0333 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0053 | -0.0780 | 0.2920 | 0.0593 | 0.3486 | 0.0692 |
| CPHM | -0.2450 | 0.1834 | 0.3034 | 0.0702 | 0.3522 | 0.0746 |
| LYAHM | 0.5764 | 0.3921 | 0.0359 | 0.0097 | 0.0405 | 0.0089 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0221 | -0.0062 | 0.1039 | 0.0220 | 0.1062 | 0.0251 |
| CPHM | -0.2885 | 0.2623 | 0.1069 | 0.0247 | 0.1138 | 0.0307 |
| LYAHM | 0.5418 | 0.4148 | 0.0147 | 0.0038 | 0.0147 | 0.0039 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0145 | -0.0032 | 0.0509 | 0.0108 | 0.0554 | 0.0116 |
| CPHM | -0.2770 | 0.2683 | 0.0517 | 0.0120 | 0.0561 | 0.0136 |
| LYAHM | 0.5443 | 0.4174 | 0.0072 | 0.0018 | 0.0017 | 0.0074 |

Çizelge 7.10 Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.42 ve 0.71) için Simülasyon Sonuçları (Senaryo 3)

| Sansürleme Oranı=0.42 | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|----------------|--------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.0485 | -0.2699 | 0.9617 | 0.2287 | 0.405 | 0.8551 |
| CPHM | -0.0993 | -0.1365 | 1.0745 | 0.3899 | 0.4659 | 0.9707 |
| LYAHM | 0.6454 | 0.3248 | 0.0897 | 0.0316 | 0.0430 | 0.0435 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.2114 | 0.0945 | 0.4683 | 0.0941 | 0.7709 | 0.2408 |
| CPHM | -0.4336 | 0.2886 | 0.4560 | 0.1020 | 0.7868 | 0.2310 |
| LYAHM | 0.5210 | 0.4461 | 0.0553 | 0.0134 | 0.0914 | 0.0184 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0417 | -0.0151 | 0.1553 | 0.0312 | 0.1572 | 0.0307 |
| CPHM | -0.2273 | 0.1852 | 0.1589 | 0.0346 | 0.1616 | 0.0363 |
| LYAHM | 0.5863 | 0.3892 | 0.0183 | 0.0050 | 0.0182 | 0.0046 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0391 | -0.0017 | 0.0746 | 0.0151 | 0.0825 | 0.0157 |
| CPHM | -0.2239 | 0.1975 | 0.0756 | 0.0167 | 0.0849 | 0.0186 |
| LYAHM | 0.5826 | 0.3936 | 0.0091 | 0.0025 | 0.0099 | 0.0024 |
| Sansürleme Oranı=0.71 | | | | | | |
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | $Var(\hat{\beta})$ | | $E(\hat{vâr})$ | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.3458 | 0.0474 | 0.5672 | 0.0786 | 0.6245 | 0.0865 |
| CPHM | -0.4531 | 0.1346 | 0.5936 | 0.0957 | 0.6645 | 0.1044 |
| LYAHM | 0.5789 | 0.3749 | 0.0441 | 0.0118 | 0.0508 | 0.0144 |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | 0.1896 | -0.2030 | 0.8541 | 0.2098 | 0.8068 | 0.1545 |
| CPHM | 0.2982 | -0.1339 | 0.9064 | 0.2391 | 0.8336 | 0.1890 |
| LYAHM | 0.7951 | 0.3031 | 0.0867 | 0.0366 | 0.0798 | 0.0143 |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0031 | 0.1589 | 0.3663 | 0.0703 | 0.3437 | 0.0843 |
| CPHM | -0.0791 | 0.2678 | 0.3672 | 0.0728 | 0.3254 | 0.0814 |
| LYAHM | 0.6693 | 0.4220 | 0.0342 | 0.0097 | 0.0289 | 0.0087 |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} | β_{11} | β_{12} |
| FGPHM | -0.0272 | -0.0117 | 0.1790 | 0.0340 | 0.1900 | 0.0373 |
| CPHM | -0.1230 | 0.0953 | 0.1805 | 0.0369 | 0.1916 | 0.0416 |
| LYAHM | 0.6422 | 0.3611 | 0.0174 | 0.0051 | 0.0186 | 0.0053 |

Alt- dağılım fonksiyonundan üretilen başarısızlık sürelerinin belirlenen p, β değerlerine göre sansürleme olmadığında, senaryo 1'deki sebep 1 %33, sebep 2'de %67 oranında alınmıştır. Senaryo 1'in yani sürekli dağılıma sahip ortak değişkenlerin sonuçları incelendiğinde, $n=50$ değerinde FGPHM tahmin edicilerinin diğer n değerlerine göre yanlılık değerleri yüksektir. Sansürleme oranlarının artışına göre sırayla FGPHM tahmin edicilerin yanlılık değerleri -0.0455,-0.0370,-0.0403 ve -0.1483 şeklinde dir. Aynı zamanda sansürleme oranları artıkça tahmin edicilerin sansürleme olmadığı duruma göre yanlılık değerleri artmıştır. LYAHM ve CPHM sansürleme düzeyleri artıkça, yanlılık değerleri azalmıştır. Örneğin $n=250$ için CPHM tahmin edicilerinin yanlılık miktarı 0.3086'dan 0.0898'e düşmüştür. Bunun sebebi de sansürleme oranları artıkça sonlu- örneklemede alt-dağılım fonksiyonun dağılımsal özelliklerinin (diğer sebebin etkisinin) azalmasıdır.

Senaryo 2'deki sebep 1 %60 sebep 2'de %40 oranında alınmıştır. Senaryo 2'nin yani kesikli dağılıma sahip ortak değişkenlerin sonuçları incelendiğinde yine $n=50$ değerinde FGPHM tahminleri diğer n değerlerine göre yanlılık değerleri yüksektir ve sansürleme oranları artıkça CPHM tahmin edicileri aynı sonucu vermiştir. Sansürleme oranı=0.47 bile FGPHM tahmin edicilerinin yanlılığı n değerlerinin artışına göre 0.4096 ile -0.0278 arasında iken CPHM tahmin edicilerinin yanlılığı 0.4759 ile 0.0128 arasındadır. Küçük örneklemler tahmin edicilerin uç tahminleri içermesine sebep olmaktadır. Buda ampirik varyans ile varyans arasındaki tutarsızlık anlaşılmaktadır. Özellikle $n=50$ için, FGPHM'nin $Var(\hat{\beta})$ 'sı 0.4, $E(\hat{\beta})$ 'da 0.2753, CPHM'nin $Var(\hat{\beta})$ 'sı 0.4494, $E(\hat{\beta})$ 'da 0.3121'dir. LYAHM tahminleri hem n hem de sansürleme düzeylerinden çok ciddi olarak etkilenmemiştir.

Senaryo 3'deki sebep 1 %28, sebep 2 %72 oranında alınmıştır. Senaryo 3'de ise bir ortak değişkenin dağılımı kesikli, diğer bir ortak değişkenin dağılımı sürekli olarak tasarlanmıştır. Bu sağlık araştırmaların da en sık raslanan ortak değişkenler profilidir. Buna göre FGPHM tahmin edicileri $n=50$ olduğunda yanlılık değeri (-0.1828) iken diğer modellerin tahmin edicilerinin yanlılık değerleri (-0.6319, 0.4373)'dir. FGPHM

tahmin edicileri daha iyi sonuç verirken kendi içinde farklı n değerlerine göre değerlendirildiğinde yanlılık değerleri yüksektir (-0.0391, -0.0013, -0.0007).

Genel olarak tüm senaryoların simülasyon sonuçları değerlendirildiğinde, $n=50$ değerinde FGPHM tahmin edicileri LYAHM ve CPHM tahmin edicilerine göre iyi sonuç verirken, diğer n değerlerine göre modelin tahmin değerleri iyi sonuç vermemektedir. Zaten bu da tahminlerin ampirik varyanslarından anlaşılmaktadır. Örneğin sansürleme oranı 0.24 olduğunda FGPHM ampirik varyansı=0.5557, varyans tahmini=0.2259'dur. Diğer önemli sonuç ise alt-dağılım fonksiyonun etkisi sansürlemeyle oranları yükseldikçe azalmasıdır. Bu da LYAHM ve CPHM tahmin edicilerinin iyileşmesine sebep olmuştur. Senaryolar kıyaslandığında ise LYAHM ve CPHM tahmin edicileri senaryo 2'de sansürleme oranı arttıkça, FGPHM tahmin edicileri ise senaryo 3'de n değerleri arttıkça daha iyi sonuç vermiştir.

7.3 Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonu ve Alt-Dağılımlı Hazard Fonksiyonundan Üretilen Başarısızlık Süreleri

Sebebe-özel hazard ve alt-dağılımlı hazard fonksiyonları kullanılarak üretilen başarısızlık süreleri rekabetçi risk simülasyon çalışmaları için önemlidir. Böyle bir başarısızlık süresi üretmek aynı anda sebebe-özel hazard ve alt-dağılımlı hazard tahminleri yapan modellerin aynı anda kıyaslanmasını kolaylaştıracaktır. Alt bölüm 7.1 ve 7.2'deki sadece sebebe-özel hazard fonksiyonundan yada diğer sebebin etkisini barındıran alt dağılım fonksiyonundan üretilen başarısızlık süreleri, modellerin tahmin amaçlarına uygun fonksiyonlara tepki vermiştir. Bu da simülasyon sonuçlarında yarı parametrik modellerin aynı anda performanslarını görmede sıkıntı yaratmıştır. Bunu görebilmek için sebebe-özel ve alt dağılımın hazard fonksiyonların ilişkisi kullanılarak başarısızlık süresi üretilmiştir. Bölüm 2' deki alt-dağılımlar için hazard fonksiyonları notasyonu aksine sebebe-özel hazard fonksiyonları ile karıştırılmaması için $\lambda_1^{sd}(t|Z)$ notasyonu kullanılmıştır.

Sebebe-özel hazard fonksiyonları

$$\lambda_1(t | Z = 0) = 0.001$$

$$\lambda_2(t | Z = 0) = 0.001 \exp\left(-\frac{0.001t}{\ln(1.3)}\right) + \frac{0.001}{\ln(1.3)} - 0.001$$

ve alt-dağılımlar için hazard fonksiyonları

$$\lambda_1^{sd}(t | Z = 0) = 0.001 \exp\left(-\frac{0.001t}{\ln(1.3)}\right)$$

$$\lambda_1^{sd}(t | Z = z) = 0.001 \exp\left(-\frac{0.001t}{\ln(1.3)}\right) \exp(\beta_{11}z_1 + \beta_{12}z_2 + \beta_{13}z_3)$$

şeklinde tanımlanmıştır. Burada $(\beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{13}) = (\ln(1.15), \ln(0.9), \ln(2))$ olarak belirlenmiştir. Ortak değişkenlerin dağılımları $Z_1 \sim U(0,3)$, $Z_2 \sim N(5,1)$ ve $Z_3 \sim \text{Bernoulli}(.5)$ şeklinde belirlenmiştir. Sansürleme zamanı da sansürleme oranına bağlı olarak $U \sim [a, b]$ dağılımdan üretilmiştir. Sansürleme olmadığında, sebep 1 %23, sebep 2'de %77 oranındadır. Üç tane farklı dağılımdan gelen ortak değişkenlerin seçimi ve sebep 1'e ilişkin oran, diğer simülasyon düzenlerine göre gerçek sağlık verilerine daha çok uymaktadır. Rekabet eden risk sebep 2'nin $\lambda_2(t | Z)$ sebebe-özel hazard fonksiyonu, alt-dağılımlı hazard fonksiyonuyla olan ilişkisi

$$\lambda_2(t | Z) = \lambda_1^{sd}(t | Z) - \lambda_1(t | Z) - \frac{d}{dt} \ln\left(\frac{\lambda_1^{sd}(t | Z)}{\lambda_1(t | Z)}\right) \quad (7.1)$$

kullanılarak hesaplanmaktadır (Beyersmann vd.2009). Başarısızlık süresi üretimi için ya ters method (inversion method) yada Sylvestre ve Abrahamowicz (2008) önermiş olduğu binom algoritması (binomial algorithm) kullanılmadadır. Binom algoritmasının işleyiş şeması:

1. Ortak değişkenli, sebebe-özel hazard ve alt-dağılımlı hazard fonksiyonlar belirlenmelidir. $\lambda_2(t | Z)$ hesaplamak için (7.1) eşitliğinden yararlanılmalıdır.
2. $i = 1$ bireyinden başlanmalıdır.

3. $t = 1$ zamanından başlanmalıdır.
4. i . bireyin koşullu olasılığı, t zamanında herhangi bir sebepten, t zamanına kadar hayatta kalmasına koşullanarak hesaplanmalıdır

$$p(t | z_i) = \lambda_1(t | z_i) + \lambda_2(t | z_i)$$
5. i . bireyin, t zamanındaki başarısızlığını belirlemek için düzgün dağılımdan bir rasgele değişken üretilmelidir $U < p(t | z_i)$.
6. Eğer başarısızlık gözlemleniyorsa, sebebin belirlenmesi içinde: sebep 1 için, $\lambda_1(t | Z) / (\lambda_1(t | Z) + \lambda_2(t | Z))$ ve sebep 2 için, $\lambda_2(t | Z) / (\lambda_1(t | Z) + \lambda_2(t | Z))$ olasılıkları kullanılmalıdır.
7. Eğer t , i . birey için başarısızlık süresi belirlenebiliyorsa $(i+1)$. birey için 3. adıma geçer aksi halde ise başarısızlık süresi belirlemek için $(t+1)$ 'inci zamana yani 4. adım geçer.

Şeklinde tanımlanmıştır (Haller ve Ulm, 2013). Binom algoritmasıyla elde edilen başarısızlık sürelerinin farklı sansürleme oranlarına göre simülasyon sonuçları çizelge 7.11- 7.14'de verilmiştir.

FGPHM ve CPHM, sansürleme olmadığında $n = 50$ iken bile β_{11} ve β_{12} için iyi tahminlerde bulunmuştur (-0.0240, -0.0211). n değeri arttıkça FGPHM ve CPHM tahminlerinin performansları artmıştır. Ancak ilginç olarak LYAHM tahminleri n değeri ve sansürleme oranı arttıkça çok az bir değişim göstermiştir. LYAHM tahmin edicilerinin yanlılık değeri 0.1395-0.1398 arasında değişmemiştir. LYAHM'nin varyans tahminleri ve ampirik varyansı ≈ 0 'dır. Sansürleme oranlarının artmasıyla FGPHM ve CPHM tahminlerinde yanlılık değeri artmıştır. Literatürdeki diğer simülasyon sonuçlarında genellikle n değeri 200 ile 300 arasında alınmıştır (Fine ve Gray 1999, Kalbleisch ve Prentice 1980). Buna göre optimal örneklem $n = 250$ olduğunda, (Alt bölüm 7.1, 7.2 ve 7.3'teki simülasyon sonuçları bunu göstermektedir) β_{11} , β_{12} ve β_{13} tahminlerinin yanlılık değerleri sansürleme artışından etkilenmemiş ve en iyi sonucu vermiştir. Sansürleme oranı=0.69 olduğunda dahi FGPHM tahminlerinde yanlılık değeri 0.03882 ve CPHM tahminlerinde yanlılık değeri 0.04089'dur. Simülasyon

hesaplamasında özellikle sansürleme oranı artıkça, CPHM'nin $n = 50,100$ için hem β_{11} , β_{12} ve β_{13} tahminleri hem de varyans tahminlerinde sıkıntı olduğu gözlenmiştir. CPHM'nin β_{11} , β_{12} ve β_{13} ampirik varyanslarından da bu anlaşılmaktadır.

Genel olarak bütün simülasyon çalışması değerlendirince, $n = 50,100$ için FGPHM ve CPHM tahminlerinde istenilen performansı göstermemektedir. LYAHM tahminleri n değeri ve sansürleme oranı artıkça FGPHM ve CPHM gibi ciddi düzeyde değişim göstermemektedir. Lin ve Ying (1995)'de benzer sonuca varmıştır. LYAHM tahminleri en iyi performansı (Alt bölüm 7.1'de senaryo 2) ilgilenilen sebebe- özel hazard fonksiyonu zamanla değişen ve monoton olmayan olduğu durumda göstermiştir. En kötü performansını (Alt bölüm 7.2'deki) üstel karma alt dağılım fonksiyonundan üretilen başarısızlık sürelerinde göstermiştir.

Aynı şekilde $n = 50,100$ haricinde CPHM tahminleri en iyi performansı (Alt bölüm 7.1'de senaryo 2'de) ilgilenilen sebebe- özel hazard fonksiyonu zamanla değişen ve monoton olmayan durumunda, karma üstel alt-dağılım fonksiyonunun yüksek sansürleme oranı ve n değeri durumunda (Alt bölüm 7.2'de senaryo 2'de) ve binom algoritmasının kullanıldığında (Alt bölüm 7.3'de) göstermiştir. En kötü performansını (Alt bölüm 7.1'de senaryo 1) sebebe-özel hazard fonksiyonu sabit olduğu başarısızlık sürelerinde ve $n = 50,100$ için göstermiştir. Beklenildiği gibi FGPHM tahminleri alt-dağılımların hazard fonksiyonundan üretilen başarısızlık sürelerinde iyi sonuç vermiştir. Ortak değişkenlerin dağılım türünün CPHM ve LYAHM tahminlerini etkilediği Alt bölüm 7.2 gözlenmiştir. Alt bölüm 7.2'de Z 'nin dağılımı bernoulli olduğunda (normal dağılıma kıyasla) CPHM ve LYAHM tahminleri daha iyi sonuç vermiştir. CPHM tahminleri $n = 50,100$ haricinde Alt bölüm 7.3'de ise en iyi performansı Z ortak değişkenin dağılımı düzgün olduğunda göstermiştir. Daha önceden de belirtildiği gibi (Alt bölüm 7.1'de senaryo 1) ve (Alt bölüm 7.3'de) LYAHM tahminlerinde ciddi bir değişim göstermemiştir.

Rekabetçi risk modellerinde simülasyonla başarısızlık süresi üretimi ciddi çalışma konularından biridir. Bununla ilgili yazılmış makale çalışmaları bulunmaktadır

(Beyersmann vd. 2009, Haller ve Ulm 2013). Modellerdeki çıkarımların doğru sınanabilmesi için ancak başarısızlık sürelerinin doğru üretilmesiyle sağlanabilmektedir. Son zamanlarda rekabetçi riskle ilgili çalışmaların çoğunda Fine ve Gray (1999)'ın kullanmış olduğu karma üstel alt dağılımların hazard fonksiyonu başarısızlık süresi için kullanılmaktadır. Alt bölüm 7.2'de karma üstel alt dağılımların hazard fonksiyonu yöntemine yer verilmiştir. Sebebe-özel hazard fonksiyonundan başarısızlık süresi üretimi klasik yöntemler arasında yer almaktadır. Sebebe- özel hazard fonksiyonuyla yada alt-dağılımların hazard fonksiyonuyla ilgileniyor olduğumuzda, alt dağılımların hazard fonksiyonuyla ilişkisini kullanarak başarısızlık süresi üretmek aynı anda hem farklı fonksiyonların tahminleri olan modellerin, hem de aynı fonksiyonların tahminleri olan modellerin performanslarının belirlenmesini kolaylaştırır.

Çizelge 7.11 Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0) için Simülasyon Sonuçları

| Sansürleme Oranı=0 | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | | $Var(\hat{\beta})$ | | | $E(\hat{vâr})$ | | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.0240 | 0.00752 | -0.15869 | 0.14481 | 0.09704 | 0.5492 | 0.15488 | 0.12519 | 0.62494 |
| CPHM | -0.0211 | 0.00536 | -0.25272 | 0.17397 | 0.13368 | 0.6083 | 0.20685 | 0.18 | 0.63315 |
| LYAHM | 0.1395 | -0.10516 | 0.69244 | 1.9(10 ⁻⁰⁷) | 1.5(10 ⁻⁰⁷) | 5.4(10 ⁻⁰⁷) | 1.9(10 ⁻⁰⁷) | 1.3(10 ⁻⁰⁷) | 5.4(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.00143 | -0.0028 | -0.04018 | 0.05974 | 0.04424 | 0.20102 | 0.05959 | 0.04654 | 0.22524 |
| CPHM | 0.01437 | -0.02168 | 0.02634 | 0.06469 | 0.04882 | 0.21476 | 0.07011 | 0.0522 | 0.22254 |
| LYAHM | 0.13963 | -0.10527 | 0.69246 | 8(10 ⁻⁰⁸) | 6(10 ⁻⁰⁸) | 2.3(10 ⁻⁰⁷) | 8(10 ⁻⁰⁸) | 6(10 ⁻⁰⁸) | 2.3(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.00201 | 0.00127 | -0.01287 | 0.02256 | 0.01667 | 0.07378 | 0.02288 | 0.01648 | 0.0692 |
| CPHM | 0.01191 | -0.00695 | 0.05091 | 0.02332 | 0.01754 | 0.07588 | 0.02363 | 0.01849 | 0.07657 |
| LYAHM | 0.13962 | -0.10525 | 0.6924773 | 3(10 ⁻⁰⁸) | 2(10 ⁻⁰⁸) | 8(10 ⁻⁰⁸) | 3(10 ⁻⁰⁸) | 2(10 ⁻⁰⁸) | 8(10 ⁻⁰⁸) |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.00041 | 0.00119 | -0.00069 | 0.01103 | 0.0082 | 0.03604 | 0.01044 | 0.00863 | 0.03847 |
| CPHM | 0.01057 | -0.00826 | 0.06954 | 0.01126 | 0.00843 | 0.03657 | 0.01108 | 0.00881 | 0.03933 |
| LYAHM | 0.13962 | -0.10525 | 0.69249 | 1(10 ⁻⁰⁸) | 1(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 1(10 ⁻⁰⁸) | 1(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) |

Çizelge 7.12 Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.25) için Simülasyon Sonuçları

| Sansürleme Oranı=0.25 | | | | | | | | | |
|-----------------------|------------------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | | $Var(\hat{\beta})$ | | | $E(\hat{var})$ | | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.01541 | -0.03037 | -0.15672 | 0.22879 | 0.10079 | 0.51833 | 0.51678 | 0.14864 | 0.46328 |
| CPHM | 0.03417 | -0.06927 | -0.07298 | 0.25902 | 0.14591 | 0.614 | 0.4158 | 0.14838 | 0.27578 |
| LYAHM | 0.13975 | -0.10531 | 0.69239 | 1.9(10 ⁻⁰⁷) | 1.3(10 ⁻⁰⁷) | 6.3(10 ⁻⁰⁷) | 2.8(10 ⁻⁰⁷) | 1.1(10 ⁻⁰⁷) | 2.3(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.01535 | 0.01286 | -0.10232 | 0.08 | 0.05947 | 0.27827 | 0.09062 | 0.06183 | 0.75888 |
| CPHM | -0.00774 | 0.00486 | -0.12102 | 0.0868 | 0.0651 | 1.3559 | 0.09668 | 0.06757 | 0.27544 |
| LYAHM | 0.13960 | -0.10524 | 0.69242 | 1(10 ⁻⁰⁷) | 8(10 ⁻⁰⁸) | 3(10 ⁻⁰⁷) | 1.1(10 ⁻⁰⁷) | 8(10 ⁻⁰⁸) | 3.1(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.00906 | 0.00185 | -0.02544 | 0.03023 | 0.02251 | 0.10127 | 0.02883 | 0.02259 | 0.09999 |
| CPHM | -5(10 ⁻⁰⁵) | -0.00398 | 0.01959 | 0.03131 | 0.02346 | 0.10338 | 0.03037 | 0.02333 | 0.10098 |
| LYAHM | 0.139611 | -0.10525 | 0.69244 | 4(10 ⁻⁰⁸) | 3(10 ⁻⁰⁸) | 1.1(10 ⁻⁰⁷) | 3(10 ⁻⁰⁸) | 3(10 ⁻⁰⁸) | 1.1(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.00406 | 0.00237 | -0.00297 | 0.01482 | 0.01099 | 0.04897 | 0.0164 | 0.00977 | 0.05306 |
| CPHM | 0.00272 | -0.00472 | 0.04228 | 0.01508 | 0.0112 | 0.04959 | 0.01681 | 0.00993 | 0.05257 |
| LYAHM | 0.139612 | -0.10525 | 0.692464 | 2(10 ⁻⁰⁸) | 1(10 ⁻⁰⁸) | 5(10 ⁻⁰⁸) | 2(10 ⁻⁰⁸) | 1(10 ⁻⁰⁸) | 6(10 ⁻⁰⁸) |

Çizelge 7.13 Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt- Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.50) için Simülasyon Sonuçları

| Sansürleme Oranı=0.50 | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | | $Var(\hat{\beta})$ | | | $E(\hat{var})$ | | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.03231 | -0.05094 | -0.08125 | 0.04554 | 0.03466 | 0.18309 | 0.05451 | 0.03163 | 0.30939 |
| CPHM | 0.04197 | -0.06461 | -0.06502 | 0.05079 | 0.03491 | 0.18214 | 0.05661 | 0.0342 | 0.30061 |
| LYAHM | 0.13968 | -0.10531 | 0.692440 | 5(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 1.7(10 ⁻⁰⁷) | 6(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 1.8(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.00603 | 0.00069 | -0.23985 | 0.13283 | 0.09569 | 0.47751 | 0.15944 | 0.10204 | 2.75702 |
| CPHM | -0.00314 | -0.00494 | -0.39341 | 0.14616 | 0.10537 | 0.44849 | 0.16183 | 0.10468 | 0.10061 |
| LYAHM | 0.139611 | -0.10526 | 0.692441 | 1.5(10 ⁻⁰⁷) | 1.2(10 ⁻⁰⁷) | 4.4(10 ⁻⁰⁷) | 1.5(10 ⁻⁰⁷) | 1.1(10 ⁻⁰⁷) | 4.3(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | -0.00458 | -0.00048 | -0.0362 | 0.04819 | 0.03563 | 0.16818 | 0.04648 | 0.03542 | 0.177 |
| CPHM | -0.00059 | -0.00366 | -0.01164 | 0.04945 | 0.03671 | 0.16969 | 0.04594 | 0.03596 | 0.17846 |
| LYAHM | 0.139611 | -0.10524 | 0.692432 | 6(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 1.7(10 ⁻⁰⁷) | 5(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 1.7(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.00208 | -0.00423 | -0.0028 | 0.02351 | 0.01728 | 0.07884 | 0.02558 | 0.01624 | 0.07687 |
| CPHM | 0.00681 | -0.00793 | 0.01955 | 0.02376 | 0.01768 | 0.07918 | 0.02506 | 0.01663 | 0.07807 |
| LYAHM | 0.13961 | -0.10525 | 0.69244 | 3(10 ⁻⁰⁸) | 2(10 ⁻⁰⁸) | 8(10 ⁻⁰⁸) | 3(10 ⁻⁰⁸) | 2(10 ⁻⁰⁸) | 8(10 ⁻⁰⁸) |

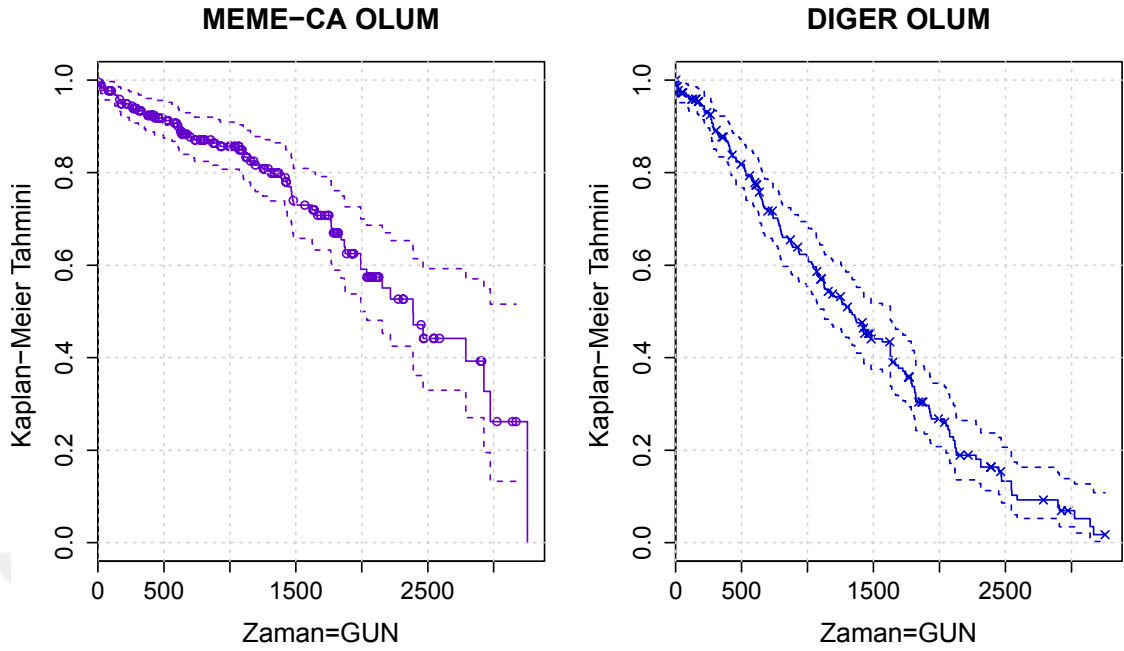
Çizelge 7.14 Sebebe- Özel Hazard Fonksiyonları ve Alt- Dağılımlı Hazard Fonksiyonlarından Üretilen Sayıların Fine-Gray Alt- Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli, Cox Orantılı Hazard Modeli ve Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Sansürleme Oranı (0.69) için Simülasyon Sonuçları

| Sansürleme Oranı=0.69 | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | $Bias(\hat{\beta})$ | | | $Var(\hat{\beta})$ | | | $E(\hat{vâr})$ | | |
| $n = 50$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.10279 | -0.00223 | -0.28171 | 0.15961 | 0.13885 | 0.6899 | 0.25334 | 0.06674 | 0.41148 |
| CPHM | 0.14018 | -0.00101 | -0.28532 | 0.18662 | 0.13426 | 0.73333 | 0.24831 | 0.0526 | 0.40063 |
| LYAHM | 0.139764 | -0.10521 | 0.692159 | 2.2(10 ⁻⁰⁷) | 1.8(10 ⁻⁰⁷) | 7.4(10 ⁻⁰⁷) | 3.1(10 ⁻⁰⁷) | 9(10 ⁻⁰⁸) | 2.6(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 100$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.43656 | -0.08483 | -0.20945 | 0.60612 | 0.14098 | 0.66147 | 1.33918 | 0.12755 | 0.41797 |
| CPHM | 0.4501 | -0.07617 | -0.20271 | 0.34206 | 0.14544 | 0.74254 | 1.18127 | 0.10321 | 0.42436 |
| LYAHM | 0.139894 | -0.105271 | 0.692226 | 2.3(10 ⁻⁰⁷) | 1.7(10 ⁻⁰⁷) | 7.1(10 ⁻⁰⁷) | 4.4(10 ⁻⁰⁷) | 1.1(10 ⁻⁰⁷) | 2.8(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 250$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.03882 | -0.04684 | -0.10362 | 0.08545 | 0.05896 | 0.31164 | 0.12613 | 0.05644 | 0.337 |
| CPHM | 0.04089 | -0.05048 | -0.08793 | 0.08775 | 0.06157 | 0.31443 | 0.12949 | 0.05584 | 0.32828 |
| LYAHM | 0.139629 | -0.10529 | 0.692402 | 9(10 ⁻⁰⁸) | 7(10 ⁻⁰⁸) | 2.7(10 ⁻⁰⁷) | 1.2(10 ⁻⁰⁷) | 6(10 ⁻⁰⁸) | 2(10 ⁻⁰⁷) |
| $n = 500$ | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} | β_{11} | β_{12} | β_{13} |
| FGPHM | 0.0203 | -0.01879 | -0.01467 | 0.03977 | 0.0277 | 0.13677 | 0.03804 | 0.03484 | 0.12723 |
| CPHM | 0.02041 | -0.02201 | -0.00514 | 0.04035 | 0.02989 | 0.13722 | 0.03846 | 0.03435 | 0.12743 |
| LYAHM | 0.139635 | -0.105273 | 0.692457 | 4(10 ⁻⁰⁸) | 3(10 ⁻⁰⁸) | 1.3(10 ⁻⁰⁷) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 4(10 ⁻⁰⁸) | 1(10 ⁻⁰⁷) |

8. UYGULAMA

Uygulama için ICD10 koduna göre C50 ve C50'nin tüm kırılımlarını bulunduran yani MEME CA tanısı konulmuş 221 hastanın 10 senelik gerçek verilerinden yararlanılmıştır. Bu hastaların hastalıkla ilgili olduğu varsayıldığı ilk ve ölene kadar ki geliş tarihleri, doğum tarihleri, cinsiyetleri, daha önceki aile geçmişleri yada metastaz durumlarına göre hikayeleri ve de ölüm sebeplerine ilişkin değişkenlere ulaşılmıştır. Hastaların başarısızlık süreleri gün olarak alınmıştır. Ölüm sebeplerine ilişkin değişken MEME CA ve diğer olmak üzere iki kategori altında toplanmak zorunda kalmıştır. Diğer ölüm sebebinin altında çok küçük oranlarla enfeksiyondan, kalp krizinden , nefes darlığından yada diğer kanser türlerinden kaynaklanan ölümleri içermektedir. Diğer kanser vakalarından kaynaklanan ölüm sebebi MEME CA metastazı teşhisi konulmuş ise MEME CA ölüm sebebine dahil edilmiştir. Aksi durumda da metastaz teşhisi konulmayan hastalar da diğer ölüm sebebinde bırakılmıştır.

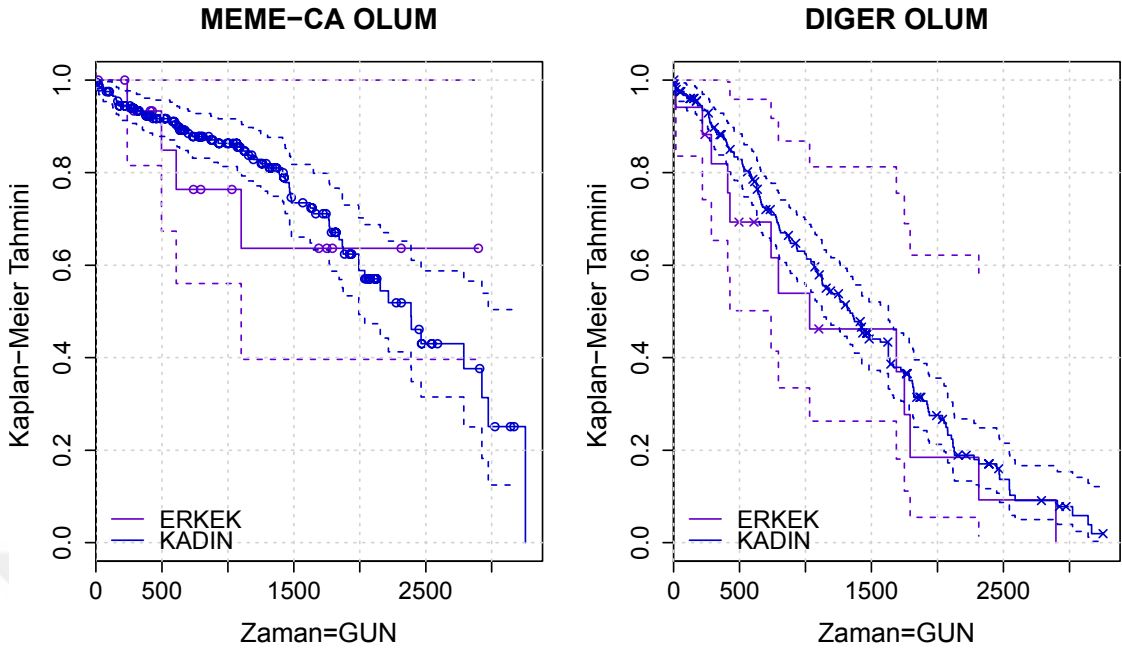
221 hastanın betimsel istatistikleri incelendiğinde; cinsiyete göre kadın hastaların %92.3'ü, erkek hastaların da %7.7'sine MEME CA tanısı konulmuştur. Ölüm sebeplerine göre MEME CA' dan ölenler % 27.6 iken, diğer sebeplerden ölenler ise %72.4'tür. Hastalardan metastaz olanlar %23.08, aile geçmişinde daha önce CA tanısı olanlar ise %4.52 ve geri kalanlarda %72.4 ile detaylı bilgi olmayanlardır. Ölen hastaların yaş dağılımlarını rahatça görebilmek için gruplara ayrılmıştır. Buna göre 49 yaş ve altındakilerin oranı %17.65, 50-59 yaş arasındakilerin %29.41, 60-69 yaş arasındakilerin %31.22, 70-79 yaş arasındakilerin %12.22, 80 yaş ve üzerindeki %9.5'tir. 221 hastanın betimsel istatistikleri literatürdeki ve birçok kanser enstitüsündeki raporlarla, istatistiklerle bağdaşmaktadır (EK 2).



Şekil 8.1 MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Kaplan-Meier Yaşamda Kalma Tahminleri

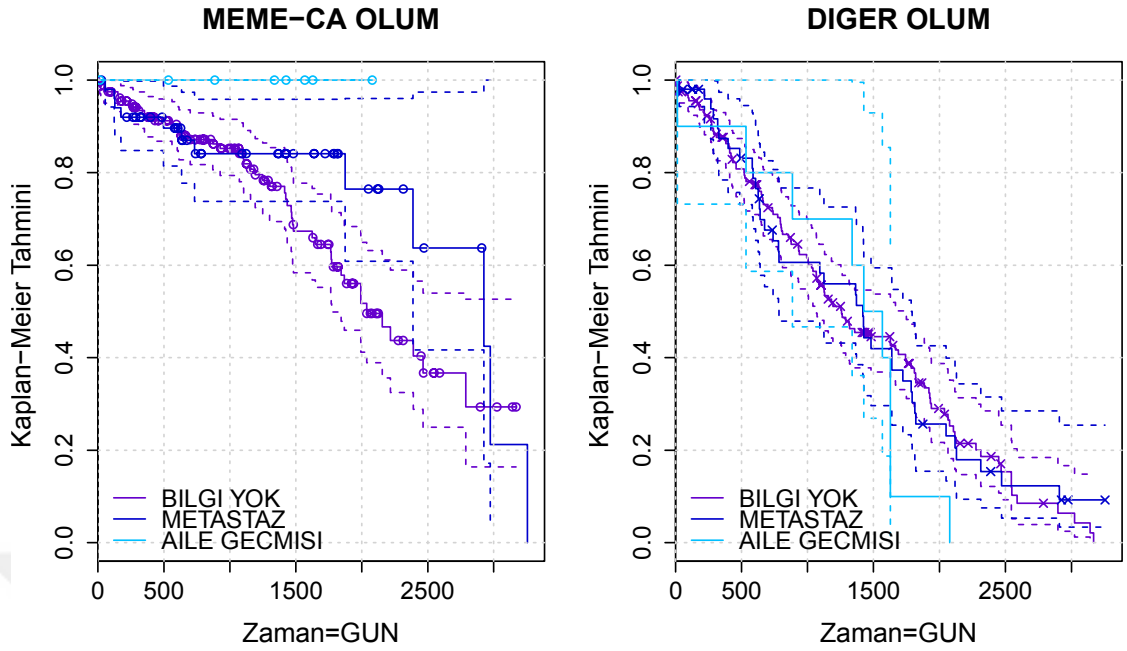
Başarısızlık sürelerinin analizi için parametrik olmayan ve yarı-parametrik rekabetçi risk modelleri kullanılmıştır. 221 hastanın verilerine parametrik rekabetçi risk modelleri kullanılmamasının sebebi hastalara ilişkin yaşamda kalma sürelerinin dağılımları bir çok dağılıma uygun olduğu gibi modellemede yaygın olarak kullanılan dağılımlara uymamasıdır.

Şekil 8.1'de MEME CA'nın ve diğer ölüm sebebinin Kaplan-Meier tahminleri (yaşamda kalma olasılıkları) bulunmaktadır. $t = 500$ de MEME CA ölüm sebebinin yaşamda kalma olasılığı diğer ölüm sebeplerine göre daha yüksek olduğu, $t = 1500$ 'de MEME CA'nın yaşamda kalma olasılığı yaklaşık olarak diğer ölüm sebebinin iki kat daha fazla olasılığa sahip olduğu şekil 8.1'de görülmektedir. Şekil 8.1 detaylı incelendiğinde MEME CA ölüm sebebinde ki gözlemler $t = 2974$ 'te 0.2620 yaşamda kalma olasılığıyla biterken; diğer ölüm sebebindeki gözlemler $t = 3169$ 'la 0.0173 yaşamda kalma olasılığıyla gözlem süresini tamamlamaktadır.



Şekil 8.2 Cinsiyete göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Kaplan-Meier Yaşamda Kalma Tahminleri

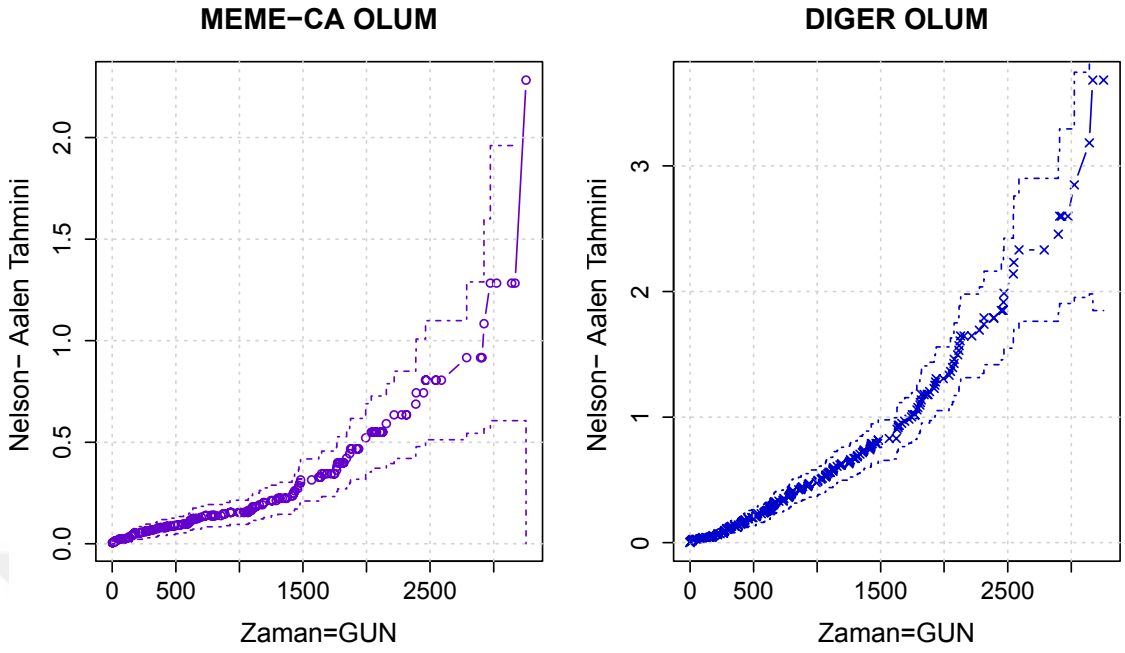
MEME CA ölüm sebebine ve rekabet eden diğer ölüm sebebine göre cinsiyetin Kaplan-Meier tahminleri şekil 8.2'de verilmiştir. Erkeklere ilişkin MEME CA ölüm sebebi $t = 500$ 'de 0.848 yaşamda kalma olasılığına sahipken, kadınlarda 0.917 yaşamda kalma olasılığına sahiptir. Bu olasılık farkını $t = 1500$ koruyarak devam etmiştir. Rekabet eden diğer ölüm sebebinde ise $t = 500$ için erkek hastalarda 0.6933 yaşamda kalma olasılığına sahipken, kadın hastalarda 0.8288 yaşamda kalma olasılığına sahip olduğu gözlenmiştir. Kadın hastalar için $t = 500$ 'deki yaşamda kalma olasılıkları incelendiğinde MEME CA ve diğer ölüm sebebi ciddi düzeyde rekabet edecek düzeyde olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak erkek hastalar için $t = 500$ 'de yaşamda kalma olasılığı ciddi farklılık yaratmaktadır. Erkekler için rekabet eden diğer ölüm sebebindeki yaşamda kalma olasılığı, MEME CA ölüm sebebindekine göre daha düşüktür. Diğer süreler içinde aynı olasılık farkı devam etmektedir. Örnekteki erkek hasta oranı (0.077) ve kadın hasta oranı (0.923) olduğu yapılan yorumlarda unutmamalıdır.



Şekil 8.3 Hikayeye göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Kaplan-Meier Yaşamda Kalma Tahminler

Hikaye değişkeni için MEME CA ölüm sebebi ve diğer ölüm sebebine göre Kaplan-Meier tahminleri şekil 8.3’de verilmiştir. Herhangi bir bilginin olmadığı hastalarda, metastaz ve aile geçmişinde hastalığı barındıran hastalara göre yaşamda kalma olasılığının daha düşük olduğu görülmektedir. $t = 1500$ ’deki yaşamda kalma olasılıkları incelendiğinde diğer ölüm sebebinde bilgi olmayan hastaların olasılığı 0.4455, metastaz olan hastaların olasılığı 0.4196 ve aile geçmişi olan hastaların da 0.5’tir. Hikaye değişkenindeki tüm kategorilerinde diğer ölüm sebebi rekabet etme özelliğini korumaktadır.

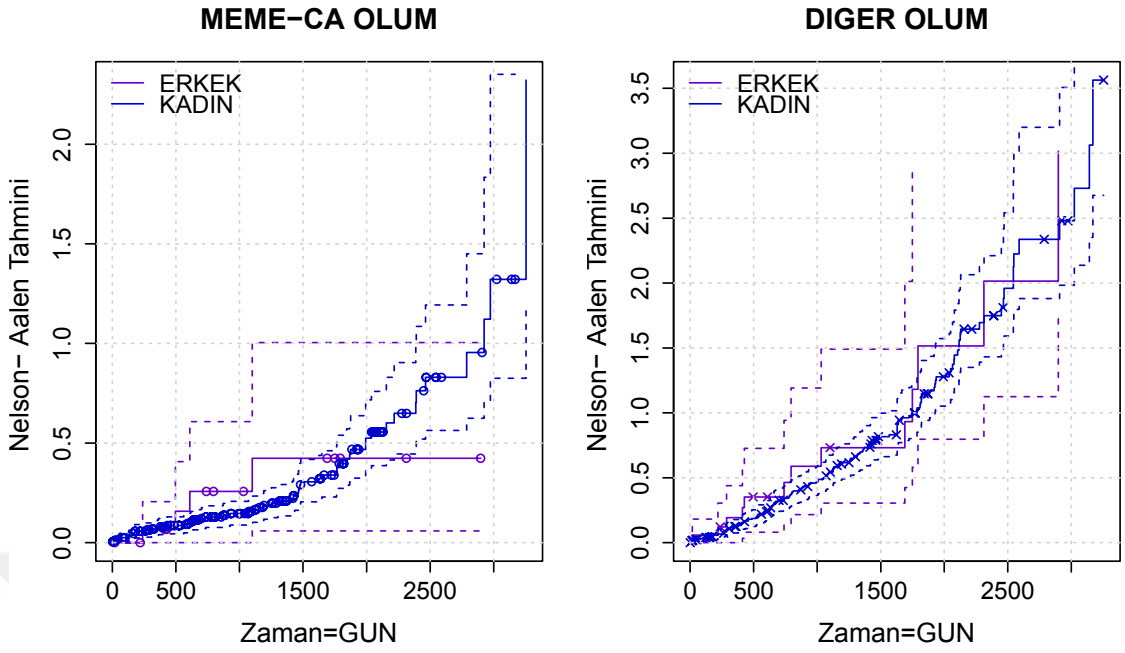
Bilginin olmama durumunu metastaz yada aile geçmişinin olmama durumu olarak değerlendirilirse, bu hastaların MEME CA ölüm sebebinde yaşamda kalma olasılıklarını artırmak için bilinçlendirilmeleri gerekmektedir. Metastaz ve aile geçmişi olan hastalar daha bilinçli olduğu yorumu da yapılabilir.



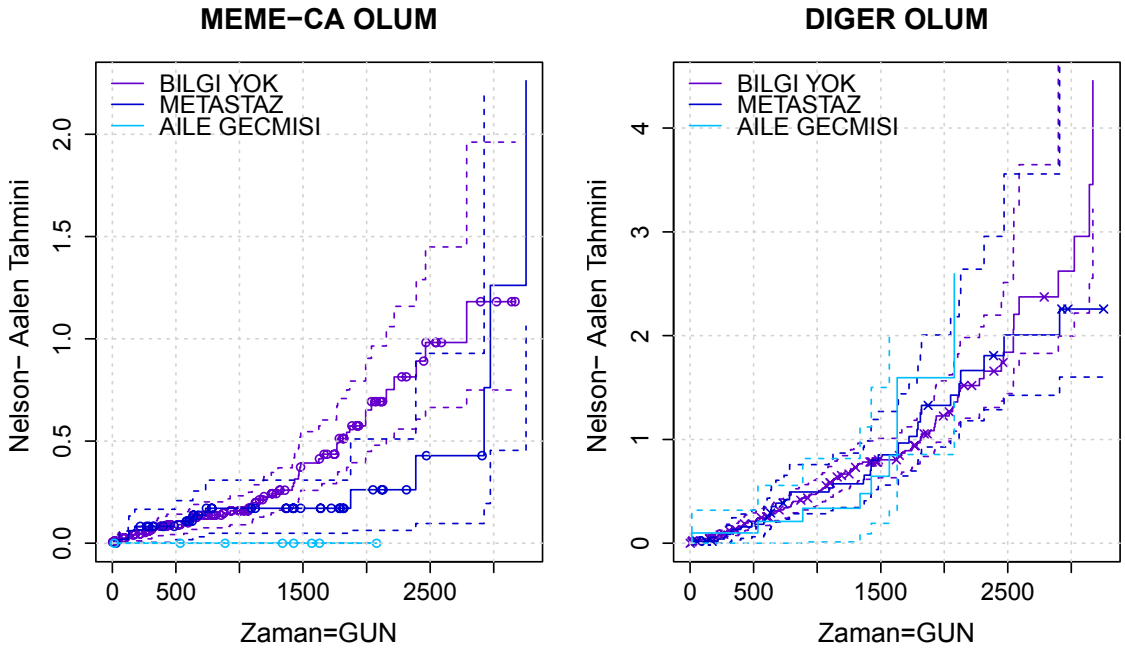
Şekil 8.4 MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Nelson-Aalen Birikimli Hazard Tahminleri

MEME CA ve diğer ölüm sebebine ilişkin Nelson-Aalen tahminleri şekil 8.4 verilmiştir. $t = 1500$ 'de MEME CA'ya ilişkin riskte olma durumu 0.3 iken diğer ölüm sebebinde ise bu risk 0.8 olarak görülmektedir. Tüm t 'lerde MEME CA'dan ölme riskinin diğer ölüm sebebinden ölme riskinden daha az olduğu şekilsel olarak söylenebilir.

Cinsiyete göre MEME CA ve diğer ölüm sebebine ilişkin Nelson-Aalen tahminleri şekil 8.5 verilmiştir. $t = 1100$ 'de erkek hastaların kadın hastalara göre MEME CA ölüm sebebinde daha fazla riskte oldukları gözlenmiştir. Ancak $t = 2900$ 'da kadın hastalara diğer ölüm sebebinden daha az riskte olduğuda şekil 8.5 gözlenmektedir.

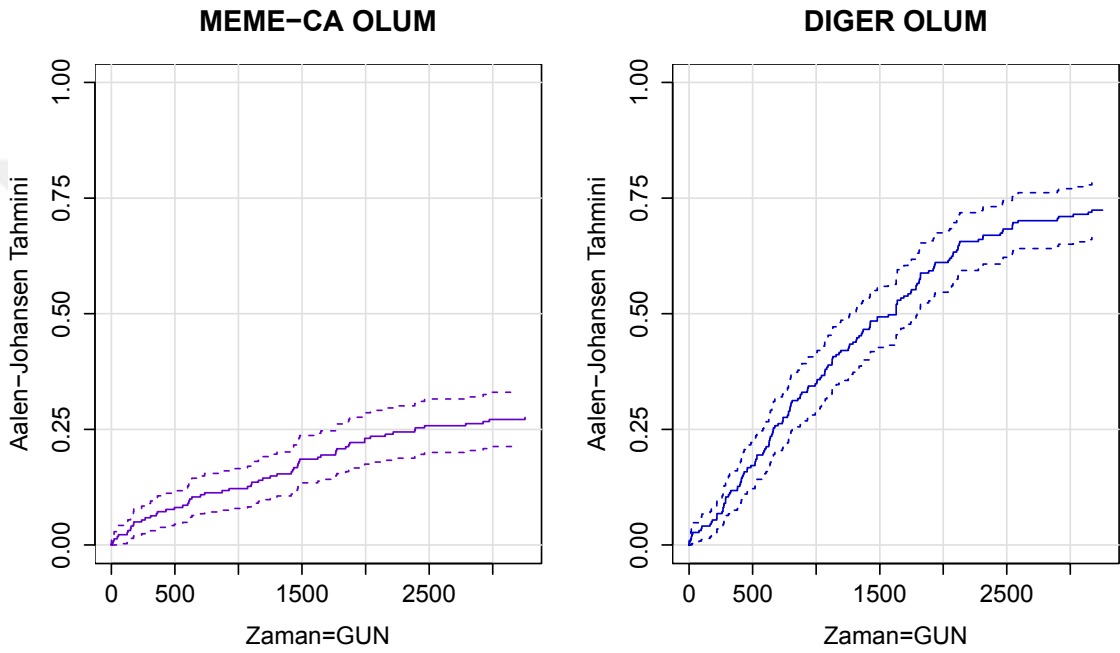


Şekil 8.5 Cinsiyete göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Nelson-Aalen Birikimli Hazard Tahminleri



Şekil 8.6 Hikayeye göre MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Nelson-Aalen Birikimli Hazard Tahminleri

Hikayeye göre MEME CA ve diğer ölüm sebebine ilişkin Nelson-Aalen birikimli hazard tahminleri şekil 8.6 verilmiştir. Aile geçmişi ve metastaz olan hastaların rekabet eden riski diğer ölüm sebebi MEME CA ölüm sebebine göre daha risklidir. Yani hastaların aile geçmişinde CA tanısı yada başka tür CA'dan metastaz varsa, diğer ölüm sebeplerinden daha fazla ölme riskleri yüksektir. Araştırmaların çoğunda MEME CA ölüm riski en düşük, metastaz riski en yüksek CA türü olduğu yayınlanmıştır.



Şekil 8.7 MEME CA ve Diğer Sebeplerinden Ölenlerin ($n = 221$) Aalen-Johansen Birikimli İnsidans Tahminleri

MEME CA ölüm sebebiyle diğer ölüm sebebinin birikimli insidans tahminleri şekil 8.7 verilmiştir. Buna göre $t = 2000$ 'de MEME CA ölüm sebebinin görülme olasılığı 0.243 iken diğer ölüm sebebinin görülme olasılığı 0.595 olarak gözlenmiştir. Diğer ölüm sebebinin görülme olasılığı ciddi anlamda fazladır. Parametrik olmayan rekabetçi risk tahminleriyle, MEME CA hastaların ölüm sebebinin genelde diğer sebepten kaynaklı olduğu bulgusuna varılabilir.

Yarı-parametrik rekabetçi risk modellemesinde ilk olarak Fine-Gray alt-dağılımlar için orantılı hazard modelleri, daha sonra Cox orantılı hazard modelleri en son olarak da

Lin-Ying toplam hazard modelleri yer almaktadır. En son uygulama olarakda parametre dışı bootstrapping yöntemi kullanılarak 221 hastanın farklı şekillerde gelmiş olsaydı modellemelerdeki tahminlerin ne kadar farklılık yaratacağını, yani örneklem varyasyonunu görmek amacı güdülmüştür. Alt-dağılım orantılı hazard modellemesinin sonuçları ortalama-zaman etkisi olarakta yorumlanabilir (Grambauer vd. 2010). Aynı zamanda sonuçları alt-dağılımlar için hazard fonksiyonu üzerindeki etkinin, alt-dağılımlar için birikimli insidans fonksiyonu üzerinde etkisi olarakta yorumlanabilir.

Çizelge 8.1 MEME CA Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli Sonuçları

| FGPHM | MEME-CA ÖLÜM | | | |
|----------|---------------|---------------------|--------------------------|-----------|
| | $\hat{\beta}$ | $\exp(\hat{\beta})$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | $p-value$ |
| Yaş | 0.0116 | 1.012 | 0.0119 | 0.310 |
| Cinsiyet | 0.2246 | 1.277 | 0.5602 | 0.660 |
| Hikaye | -0.5705 | 0.565 | 0.2586 | 0.027 |

Çizelge 8.2 Diğer Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeli Sonuçları

| FGPHM | DİĞER ÖLÜM | | | |
|----------|---------------|---------------------|--------------------------|-----------|
| | $\hat{\beta}$ | $\exp(\hat{\beta})$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | $p-value$ |
| Yaş | -0.00825 | 0.992 | 0.00618 | 0.180 |
| Cinsiyet | -0.20049 | 0.818 | 0.30429 | 0.510 |
| Hikaye | 0.24898 | 1.283 | 0.11521 | 0.031 |

Fine-Gray alt-dağılımlar için orantılı hazard modelleri ilgilenilen sebep MEME CA ölüm sebebi olarak çizelge 8.1’de, ilgilenilen sebep diğer ölüm sebebi olarak ta çizelge 8.2 verilmiştir. MEME CA ölüm sebebi için yaş değişkeninin ortalama alt-dağılımlar için hazard oranı 1.012 (%95 güven aralığı 0.988-1.036)’dir. Bu da yaşın MEME CA ölüm sebebinde çok yüksek düzeyde insidansının olmadığı yorumu yapılabilir. MEME CA ölüm sebebi için erkek ve kadın hastaların ortalama alt-dağılımlar için hazard oranı 1.277 (%95 güven aralığı 0.426-3.829)’dir. MEME CA ölüm sebebinde cinsiyetin yaşa göre daha yüksek insidansı bulunmaktadır. MEME CA ölüm sebebi için hikaye

değişkeninin ortalama olarak alt-dağılımlar için hazard oranı 0.565 (%95 güven aralığı 0.340-0.938)'dir. MEME CA ölüm sebebinde en düşük insidans hikaye değişkeni olarak görülmektedir. Diğer ölüm sebebinde MEME CA ölüm sebebindeki sonuçların tam tersi bulgularına varılmıştır.

Cox orantılı hazard modeline ilişkin bazı varsayımlar bulunmaktadır. Schoenfeld artıklarına bakılarak oransallığın, Martingale artıklarına bakılarak doğrusallığın bozulup bozulmadığı varsayımı, modelin uygulanabilirliğine ilişkin bilgi vermektedir. Bununla birlikte gözlemlerin görsel olarak etkilerini test edilmesidir (EK 1). Çizelge 8.3 ve çizelge 8.4 varsayımları EK 1 verilmiştir. Bu sonuçlara göre hiçbir ortak değişken, oransallığı istatistiksel olarak bozmamaktadır. Her bir gözlemin çıkarıldığı modeldeki β 'nin değişimi incelendiğinde, her bir gözlemin etkisi beklenen düzeydedir. Kesikli değişkenlerde doğrusallığın bozulup bozulmadığı varsayımı aranmadığından, yaş değişkeni de bunu bozmamaktadır.

Orantılı hazard modelleriyle ilgili sonuçlar, MEME CA ölüm sebebi için çizelge 8.3'de, ilgilenilen sebep diğer ölüm sebebi için de çizelge 8.4 verilmiştir. Yaş, cinsiyet ve hikaye ortak değişkenleri içinde hikaye değişkeni MEME CA ölüm sebebindeki sebebe- özel hazard oranında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. MEME CA ölüm sebebinde hikayenin sebebe- özel hazard oranında ki etkisi yaşa ve cinsiyete göre en azdır. Sebebe- özel hazard oranında etkisi 0.505 (%95 güven aralığı 0.2765-0.9233)'dir. Diğer ölüm sebebinde hikayenin sebebe- özel hazard oranında ki etkisi yaşa ve cinsiyete göre en çoktur. Sebebe- özel hazard oranındaki etkisi 1.0958 (%95 güven aralığı 0.8357-1.437) görülmemektedir.

Çizelge 8.3 MEME CA Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modeli Sonuçları

| CPHM | MEME-CA ÖLÜM | | | |
|----------|---------------|---------------------|--------------------------|-----------|
| | $\hat{\beta}$ | $\exp(\hat{\beta})$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | $p-value$ |
| Yaş | 0.01071 | 1.01076 | 0.01075 | 0.3192 |
| Cinsiyet | 0.09879 | 1.10384 | 0.52616 | 0.8511 |
| Hikaye | -0.68274 | 0.50523 | 0.30764 | 0.0265 |

Çizelge 8.4 Diğer Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modeli Sonuçları

| CPHM | DİĞER ÖLÜM | | | |
|----------|---------------|---------------------|--------------------------|-------------|
| | $\hat{\beta}$ | $\exp(\hat{\beta})$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | $p - value$ |
| Yaş | -0.0019 | 0.99810 | 0.006583 | 0.773 |
| Cinsiyet | -0.3004 | 0.74054 | 0.295964 | 0.310 |
| Hikaye | 0.0915 | 1.09583 | 0.138264 | 0.508 |

Çizelge 8.5 MEME CA Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modeli Sonuçları

| LYAHM | MEME-CA ÖLÜM | | |
|----------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| | $\hat{\theta}$ | $Std.error(\hat{\theta})$ | $p - value$ |
| Yaş | 2.371(10 ⁻⁶) | 2.794(10 ⁻⁶) | 0.39613 |
| Cinsiyet | 2.088(10 ⁻⁵) | 1.285(10 ⁻⁴) | 0.87091 |
| Hikaye | -1.191(10 ⁻⁴) | 4.016(10 ⁻⁵) | 0.00302 |

Çizelge 8.6 Diğer Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modeli Sonuçları

| LYAHM | DİĞER ÖLÜM | | |
|----------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| | $\hat{\theta}$ | $Std.error(\hat{\theta})$ | $p - value$ |
| Yaş | -1.070(10 ⁻⁶) | 3.864(10 ⁻⁶) | 0.782 |
| Cinsiyet | -1.979(10 ⁻⁴) | 2.204(10 ⁻⁴) | 0.369 |
| Hikaye | 5.611(10 ⁻⁵) | 9.160(10 ⁻⁵) | 0.540 |

Lin ve Ying Toplam Hazard Modellerinin amacı hazard oranlarının farkını göstermektedir. Risk farklarının incelenmesi ve tahmini, halk sağlığı alanında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle risk faktörleri arasındaki uyum ve hastalıkların tekrarı incelendiğinde, daha da önem kazanmaktadır. Biyolojik ve ampirik olarak orantılı hazard modellerine göre bazı veri tiplerinde çok daha kolay tahmin yapılabilmektedir (Lin ve Ying 1995). Aynı sonuçlar simülasyon sonuçlarında incelenmiştir. MEME CA ölüm sebebine ve diğer ölüm sebebi göre risk farkları tahminleri çizelge 8.5-8.6 verilmiştir. Bu sonuçlara göre MEME CA ölüm sebebinde hikaye değişkenindeki hazard oranı farkları istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer farklara göre de en yüksek fark (-1.191(10⁻⁴)) hikaye değişkeninde bulunmaktadır.

MEME CA tanısı konulmuş hastalarının varyasyonu görmek amacıyla parametrik olmayan bootstrapping yöntemi kullanılmıştır. Bootstrapping yöntemi gerçek verilerin simülasyonu olarak düşünülmektedir (Beyersmann vd. 2011). Genel olarak amaç, varyasyonu belirlemek ve buna bağlı olarak parameter için güven aralığı tahmini yapabilmektedir. Parametrik olmayan bootstrapping yönteminde , gerçek örneklem ($n = 221$) miktarı korunma koşulluyla her bir gözleme sıra numarası verilerek 1000 kez iadeli seçim yapılmıştır. 10 senelik MEME CA tanısı konulmuş hasta verilerinin farklı şekillerde karşımıza çıktığındaki sonuçları çizelgelerde verilmiştir.

Çizelgelerdeki kullanılan notasyonlar, $\hat{\beta}$, $\hat{\theta}$ tahminlerinin ortalama değeri $E(\hat{\beta})$, $E(\hat{\theta})$ tahminlerin standart hatası $Std.error(\hat{\beta})$, $Std.error(\hat{\theta})$ ve tahminlerin $p - value < 0.05$ olanların %RED oranı olarak gösterilmiştir. Parametrik olmayan bootstrapping Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modeline, MEME CA ve diğer ölüm sebeplerine ilişkin sonuçlar çizelge 8.7-8.8 yer verilmiştir.

Çizelge 8.7 MEME CA Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları

| FGPHM Bootstrap=1000 | MEME-CA ÖLÜM | | | |
|-------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| | $E(\hat{\beta})$ | $E[\exp(\hat{\beta})]$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | % RED |
| Yaş | 0.0116 | 1.01132 | 0.01205 | 0.191 |
| Cinsiyet | 0.5295 | 1.68365 | 1.52358 | 0.050 |
| Hikaye | -0.6072 | 0.54974 | 0.27037 | 0.602 |

Çizelge 8.8 Diğer Sebebinden Ölenlerin Fine-Gray Alt-Dağılımlar için Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları

| FGPHM Bootstrap=1000 | DİĞER ÖLÜM | | | |
|-------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| | $E(\hat{\beta})$ | $E[\exp(\hat{\beta})]$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | % RED |
| Yaş | -0.0085 | 0.99158 | 0.00620 | 0.267 |
| Cinsiyet | -0.2095 | 0.80160 | 0.33951 | 0.127 |
| Hikaye | 0.2476 | 1.28141 | 0.12209 | 0.555 |

Çizelge 8.9 MEME CA Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları

| CPHM Bootstrap=1000 | MEME-CA ÖLÜM | | | |
|------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| | $E(\hat{\beta})$ | $E[\exp(\hat{\beta})]$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | % RED |
| Yaş | 0.01192 | 1.01153 | 0.01203 | 0.229 |
| Cinsiyet | 0.32044 | 1.62409 | 2.53333 | 0.057 |
| Hikaye | -0.73202 | 0.48031 | 0.29782 | 0.624 |

Çizelge 8.10 Diğer Sebebinden Ölenlerin Cox Orantılı Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları

| CPHM Bootstrap=1000 | DİĞER ÖLÜM | | | |
|------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| | $E(\hat{\beta})$ | $E[\exp(\hat{\beta})]$ | $Std.error(\hat{\beta})$ | % RED |
| Yaş | -0.00218 | 0.99810 | 0.00634 | 0.054 |
| Cinsiyet | -0.33167 | 0.72316 | 0.30849 | 0.181 |
| Hikaye | 0.08746 | 1.10343 | 0.12925 | 0.094 |

Çizelge 8.11 MEME CA Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları

| LYAHM Bootstrap=1000 | MEME-CA ÖLÜM | | |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------|
| | $E(\hat{\theta})$ | $Std.error(\hat{\theta})$ | % RED |
| Yaş | $2.691(10^{-6})$ | $2.752(10^{-6})$ | 0.132 |
| Cinsiyet | $2.492(10^{-5})$ | $1.662(10^{-4})$ | 0.123 |
| Hikaye | $-1.188(10^{-4})$ | $4.305(10^{-5})$ | 0.814 |

Çizelge 8.12 Diğer Sebebinden Ölenlerin Lin ve Ying Toplam Hazard Modelinin Parametre Dışı Bootstrap Sonuçları

| LYAHM Bootstrap=1000 | DİĞER ÖLÜM | | |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------|
| | $E(\hat{\theta})$ | $Std.error(\hat{\theta})$ | % RED |
| Yaş | $-1.295(10^{-6})$ | $3.984(10^{-6})$ | 0.052 |
| Cinsiyet | $-2.311(10^{-4})$ | $2.319(10^{-4})$ | 0.066 |
| Hikaye | $6.109(10^{-5})$ | $8.083(10^{-5})$ | 0.053 |

Parametrik olmayan bootstrapping Fine-Gray alt-dağılımlar için orantılı hazard modeli (Çizelge 8.7-8.8) ile Fine-Gray alt-dağılımlar için orantılı hazard modeli (Çizelge 8.1-8.2) sonuçları genel olarak uyumlu gözükmemektedir. MEME CA ölüm sebebindeki cinsiyete ilişkin sonuçlar, diğer sonuçlara göre ciddi farklılık göstermektedir. Bunun sebebidir daha önce belirtilen erkek ve kadın hastaların kayda değer örneklem farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

Parametrik olmayan bootstrapping Cox orantılı hazard modeli, MEME CA ve diğer ölüm sebeplerine ilişkin sonuçlar çizelge 8.9-8.10 verilmiştir. MEME CA ölüm sebebine ilişkin çizelge 8.2'deki sonuçlar ile çizelge 8.3'te sonuçlar, cinsiyet değişkeni dışında sonuçları benzerlik göstermektedir. Parametrik olmayan bootstrapping Cox orantılı hazard modeli sonuçlarındaki cinsiyet değişkeninin tutarsızlığı örneklem farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Benzer biçimde Parametrik olmayan bootstrapping Fine-Gray alt-dağılımlar için orantılı hazard modeli

Parametrik olmayan bootstrapping Lin ve Ying toplam hazard modeli, MEME CA ve diğer ölüm sebeplerine ilişkin sonuçlar çizelge 8.11-8.12 verilmiştir. Lin ve Ying toplam hazard modelleri erkek ve kadın hastaların örneklem farklılıklarından etkilenmemiştir. Parametrik olmayan bootstrapping Lin ve Ying toplam hazard modeli (Çizelge 8.11-8.12) ile Lin ve Ying toplam hazard modeli (Çizelge 8.5-8.6) sonuçları hemen hemen aynıdır.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında rekabetçi risk modelleri, farklı çıkarım (parametrik olmayan, parametrik ve yarı-parametrik) yöntemlerine göre tanıtılmıştır. Yarı parametrik modellerin simülasyonla üretilen farklı başarısızlık süreleri, n değerlerine ve sansürleme oranlarına göre performansları değerlendirilmiştir. Simülasyonda; modellerin farklı amaçla tahmin yaptıklarından dolayı birbiriyle kıyaslanmasından kaçınılmıştır. MEME CA tanısı konulan ve ölen hastaların, hangi ölüm sebeplerinin MEME CA tanısında etkin olduğunu araştırmak için rekabetçi risk, parametrik olmayan ve yarı parametrik modeller kullanılmıştır.

Birçok ülkede rekabetçi risklerle ilgili çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bazı ülkelerin çok düzenli veri toplama ve saklama yöntemleri olsa da demografik yapılarındaki bozukluklardan dolayı, hastaları bir süre izleyip simülasyon yardımıyla desteklemek zorunda kalmaktadırlar. Ülkemizde ise hastalıklara ait veriler çeşitli ortamlarda ancak bilimsel çalışmalarda kullanılabilir nitelikte detayları içermemektedir. Bunun yanında sağlık verilerinin kolay sağlanamadığı bilinmektedir.

Sağlık araştırmalarının bir diğer sorunu da yanlış modelleme, araştırma amacı seçimi ve yorumudur. En yaygın yöntemler arasında sebebe-özel hazard ile alt-dağılımların hazard modelleme yöntemidir. Yöntemsel ve çıkarımsal (β tahminlerindeki) benzerlikler, sıklıkla birbirleriyle karıştırılmaya sebep olmaktadır. Bu modellemelerin farklı amacı olduğundan, sonuçlarını eş değermiş gibi yorumlamak yanlıştır. Sebebe-özel orantılı hazard modeli sadece bir sebebin etkisine ilişkin oransal sonuçlar verirken, alt-dağılımlar için orantılı hazard modelleri rekabet eden sebebin de etkilerini barındırmaktadır. Sağlık verileri, bir çok hastalığın diğerine etkisini ve tetiklemesini içinde gizlice barındırmaktadır. Bu ölçülmesi zor olan etkinin alt-dağılımlar için orantılı hazard modellerinde dahil edilmesi araştırmalar için bir avantajdır.

Simülasyon sonuçlarında da anlaşıldığı gibi sebebe-özel hazard fonksiyonlarından üretilen başarısızlık süreleri (Alt bölüm 7.1'de) diğer sebebe ilişkin etkileri barındırmadığı için FGPHM yansız sonuçlar verememiştir. Alt-dağılımın hazard

fonksiyonundan üretilen başarısızlık süresi (Alt bölüm 7.2’de) sebep 2’nin etkisini barındırdığı için CPHM iyi sonuçlar vermemiştir. Sansürleme oranı arttıkça sebep 2’nin etkisini azaldığı ve bu da dağılımsal özellikleri etkilediği için CPHM iyi sonuçlar vermeye başlamıştır.

Simülasyon çalışması modellerin özelliklerini çok iyi şekilde yansıtmıştır. Modeller için genelleştirilmiş bir yorum yapılırsa $n = 50,100$ için orantılı hazard modellerinde iyi sonuçlar vermediği görülmüştür. Tahminlerdeki uç değerler, ampirik varyans ile varyans tahminleri arasındaki tutarsızlıktan anlaşılmaktadır. Diğer bir sorun da sağlık verileriyle ilgili optimal örneklemin elde edilmesiyle ilgilidir. Nadir rastlanan hastalıklarda yada yine veri sağlanmasıyla ilgili zorluklar bu modeller için sıkıntılı yaratacağını göstermektedir. Küçük örnekleme risk farklarına bakmak ya da parametrik olmayan rekabetçi risk tahminleri kullanmak daha iyi sonuçlar verecektir.

Simülasyondaki diğer önemli bulgular arasında ortak değişkenlerin dağılımıdır. Bernoulli dağılımı gösteren ortak değişken de CPHM ve LYAHM daha iyi sonuç vermiştir. Eğer birden fazla ortak değişken varsa, sebep 2’nin etkisini barındıran bir veri yapısı tahminler için güvenilir sonuç vermeyecektir.

Uygulamada MEME CA ölüm sebebinin ölümcül düzeyde riskli olmadığını, MEME CA hastalarının rekabet eden diğer risklerden ölümleri daha fazla görülmektedir (insidans). Bu da bir çok çalışmayla aynı sonucu vermektedir. MEME CA hastalarının, MEME CA ölüm sebebine ilişkin alt-dağılım için orantılı hazard modelinin ortak değişkenlerinden cinsiyetin anlamsız çıkması ancak insidansının yüksek olması ve hikayenin anlamlı çıkması ancak insidansının düşük olması ilginç sonuçlardandır. Rekabet eden diğer ölüm sebebinde hikaye değişkeni alt- dağılım için orantılı hazard modelinde anlamlı çıkarken, sebebe-özel hazard modeli ve toplam hazard modelinde anlamsız çıkmıştır. Unutmamak gerekir ki sebebe-özel hazard modeli ve toplam hazard modelinde MEME CA ölüm sebebinin etkileri bulunmamaktadır. Bu da simülasyon sonuçlarını gerçek veri ile desteklenmiştir.

Bölüm 8’de de belirtildiği gibi MEME CA tanısı konulmuş bu hastalara parametrik rekabetçi risk modelleri uygulanmamıştır. Parametrik modeller rekabetçi risk modellerinde sık kullanılmamasının sebebi, hastalara ilişkin yaşamda kalma (başarızlık) sürelerinin dağılımları bir çok dağılıma uygun olması, karma dağılımlı olması yada modellemede yaygın olarak kullanılan dağılımlara uymamasından kaynaklı olmaktadır. Bu sebepten dolayı yaşam analizinde parametrik modeller yaygın olarak kullanılmamaktadır. Parametrik olmayan tahminlerde ise ortak değişkenler ya bulunmamakta ya da etkisi sadece gruplandırılarak incelenebilmektedir. Ayrıca güven aralığı ile ilgili sorunları da barındırmaktadır. Bu yüzden ortak değişkenlerin etkilerini ve parametrik tahminlerdeki tahmin edicilerin yansızlık, tutarlılık, asimptotik normallik gibi özelliklerini kullanabilmek için yarı-parametrik çıkarımlara ihtiyaç duyulmuştur. Ortak değişkenlerin etkisini ölçmek için yaşam analizinde ve rekabetçi risk analizlerinde yarı parametrik modeller daha çok tercih edilmektedir.

Ülkemizde düzenli ortak veri tabanları sistemlerinin kurulması birçok bilimsel çalışmanın ilerlemesine de katkı sağlayacaktır. Özellikle sağlık alanıyla ilgili istatistiksel çıkarımlarda, verinin yapısına ve ihtiyacına göre teorik yetersizlikler belirlenip istatistiksel çıkarımlar yapılmaktadır. Bu kapsamdaki ilerlemeler ülkemizdeki hem sağlık alanındaki ilerlemelere hem de sağlık alanıyla ilgili olan istatistiksel metodolojinin gelişmesine büyük yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Aalen, O.O. 1978. Nonparametric estimation of partial transition probabilities in multiple decrement Models., *Annals of Statistics*, 6, 534-545.
- Aalen, O.O., Johansen, S. 1978. An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations, *Scandinavian Journal of Statistics*, 5, 141-150.
- Aalen, O.O., Borgan, O. and Gjessing, H.K. 2008. *Survival and Event History Analysis: A Process Point of View*, Heidelberg: Springer.
- Aly, E.A.A., Kochar S. C. and McKeague W. 1994. Some Tests For Comparing Cumulative Incidence Functions and Cause-Specific Hazard Rate, *J.Amer.Statis. Assoc.* 89, 994-999.
- Andersen, P.K., Borgan, O., Gill, R.D. and Keiding, N. 1992. *Statistical Models Based on Counting Processes*, Heidelberg: Springer.
- Bagai, I., Deshpande, J. V. and Kochar, S. C. 1989. Distribution-Free Tests For Stochastic Ordering in The Competing Risks Model, *Biometrika.* 76, 775-781.
- Balakrishnan, N., Rao, C.R. 2004. *Advances in Survival Analysis*, North-Holland, Elsevier.
- Basu, A. P., Klein, J.P. 1982. Some Recent Results in Competing Risks Theory. In *Survival Analysis*, J. Crowley and R. A. Johnson (eds.), 216-229.
- Berkson, J., Elveback, L. 1960. Competing Exponential Risks with Particular Reference To The Study of Smoking and Lung Cancer, *J. Amer. Statis. Assoc.* 55, 415-428.
- Bernoulli, D. 1760. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite Verole, et des avantages de l'Inoculation pour la prevenir, *Mem. De l'Academie Royale de Science*, 1760, 1-45.
- Beyersmann, J., Latouche, A., Buchholz, A. and Schumacher, M. 2009. Simulating Competing Risks Data in Survival Analysis. *Statistics in Medicine*, 28, 956-971.
- Beyersmann, J., Schumacher, M. and Allignol, A. 2011. *Competing Risks and Multistate Models with R (Use R!)*, Heidelberg: Springer.
- Boos, D.D., Stefanski, L.A. 2013. *Essential Statistical Inference Theory and Methods*, Heidelberg: Springer.

- Breslow, N. E. 1975. Analysis of Survival Data under the Proportional Hazards Model. *International Statistical Review / Revue Internationale de Statistique* 43 (1): 45–57.
- Chapman, J.W., Fish, E.B. and Link, M.A. 1999. Competing Risks Analysis for Recurrence from Primary Breast Cancer, *British Journal of Cancer*, 79, 1508-1513.
- Cheng, S. C., Fine, J. P. and Wei, L. J. 1998. Prediction of Cumulative Incidence Function under the Proportional Hazards Model, *Biometrics*, 54, 219-228.
- Cheng, Y. 2006. Association Analysis of Multivariate Competing Risks Data, Ph.D. thesis (yayınlanmamış) University of Wisconsin-Madison, 100p., Wisconsin.
- Chiang, C. L. 1961. A Stochastic Study of The Life Table And its Applications:III. The Follow-Up Study With The Consideration of Competing Risks, *Biometrics*, 17, 57-78.
- Chiang, C. L. 1968. *Introduction to Stochastic Process in Biostatistics* NewYork:Wiley.
- Chiang, C. L. 1970. Competing Risks and Conditional Probabilities, *Biometrics*, 26, 767-776.
- Chiang, C. L. 1991. Competing Risks in Mortality Analysis, *Annu. Rev. Publ. Health*, 12, 281-307.
- Craiu, R.V., Duchesne, T. 2004. Inference Based on the EM Algorithm for the Competing Risk Model With Masked Causes of Failure, *Biometrika*, 91, 543–558.
- Craiu, R. V., Lee, T.C.M. 2005. Model Selection for the Competing Risk Model with or without Masking, *Technometric*,. 47, 4, 457–467.
- Cox, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*34, 2, 187–220
- D'Alembert, J. 1761. Sur l'application du Calcul des Probabilities a l'inoculation de la petite Verole, *Opuscles II*, 2-95.
- David, H.A., Moeschberger, M. L. 1978. *Theory of Competing Risks*, London: Griffin.
- Efron, B. 1974. The Efficiency of Cox's Likelihood Function for Censored Data. *Journal of the American Statistical Association* 72, 359, 557–565
- Fine, J. P., Gray, R. J. 1999. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *JASA*, 94, 446, 496-509.

- Fix, E., Neyman, J. 1951. A Simple Stochastic Model of Recovery, Relapse, Death and Loss of Patients. *Human Biol.* 23, 205-241.
- Flehinger, B. J., Reiser, B. and Yashchin, E. 2002. Parametric Modeling for Survival With Competing Risks and Masked Failure Causes, *Lifetime Data Analysis*, 8, 177–203.
- Fleming, T. R., Harrington, D. P. 1991. *Counting Processes and Survival Analysis*, John Wiley and Sons, New York.
- Fusaro, R. E., Bacchetti, P. and Jewell, N.P. 1996. A Competing Risks Analysis of Presenting AIDS Diagnoses Trends, *Biometrics*, 52, 211-225.
- Gooley, T. A., Leisenring, W., Crowley, J. and Storer, B.E. 1999. Estimation of Failure Probabilities in Presence of Competing Risks: New Representations of old Estimators, *Statistics in Medicine*, 18, 695-706.
- Gourlay, M.L., Fine, J.P., Preisser, J.S., May, R.C., Li, C., Lui, L., Ransohoff, D.F., Cauley, J.A. and Ensrud, K.E. 2012. Bone Density Testing Interval and Transition to Osteoporosis in Older Women, *The New England Journal of Medicine*, 366, 3, 225-233.
- Gray, R. J. 1988. A Class of k-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risks, *The Annals of Statistics*, 16, 3, 1141-1154.
- Grambauer, N., Schumacher, M. and Beyersmann, J. 2010. Proportional Subdistribution Hazards Modelling Offers a Summary Analysis, even if Misspecified. *Statistics in Medicine*, 29, 875-884.
- Greenwood, M. 1926. The natural duration of cancer. *Reports on Public Health and Medical Subjects* (London: Her Majesty's Stationery Office) 33 1–26.
- Haile, S.R. 2008. Inference on Competing Risks in Breast Cancer Data. Ph.D. thesis (yayınlanmamış), University of Pittsburgh, 78p., Pittsburgh.
- Haller, B., Ulm, K. 2013. Flexible Simulation of Competing Risks Data Following Prespecified Subdistribution Hazards, *Journals of Statistical Computation and Simulation*, 84, 12, 2557-2576.
- Haller, B. 2014 The Analysis of Competing Risks Data with a Focus on Estimation of Cause- Specific and Subdistribution Hazard Ratios from Mixture Model. PhD thesis (yayınlanmamış), Ludwig-Maximilians-Universität München, 199 p., München
- Johnson, R. E., Johnson, N. L. 1980. *Survival Models and Data Analysis*, John Wiley and Sons, 457 p., New York.

- Kalbleisch, J. D., Prentice, R. L. 1980. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley, New York.
- Kanie, H., Nonaka, Y. 1985. Estimation of Weibull Shape-Parameters from Two Independent Competing Risks, *IEEE Trans. On Reliability*, 34, 53-56.
- Kaplan, E.L., Meier, P. 1958. Non-parametric estimation from incomplete observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Kay, R. 1986. Treatment effects in Competing Risks Analysis of Prostate Cancer Data, *Biometrics*, 42, 203-211.
- Kimball, A. W. 1957. Models for the Estimation of Competing Risks from Grouped Data, *Biometrics*, 25, 329-337.
- Klein, J. P., Moeschberger, M. L. 2003. *Survival analysis: Techniques for censored and truncated data*. New York: Springer.
- Krongrad, A., Lai, H. and Lai, S. 1997. Competing Risks of Mortality in Prostate Cancer, *Journal of Urology*, 158, 865-868.
- Kuk, A. Y. C. 1992. A Semiparametric Mixture Model for the Analysis of Competing Risks Data, *Australian Journal of Statistics*, 34, 169-180.
- Kundu, D., Basu, S. 2000. Analysis of Incomplete Data in Presence of Competing Risks, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 87, 221-239.
- Larson, M. G. 1984. Covariate Analysis of Competing Risks Data with Log-Linear Models, *Biometrics*, 40, 459-469.
- Larson, M. G., Dinse, G. E. 1985. A Mixture Model for the Regression Analysis of Competing Risks Data, *Appl. Statis.*, 34, 201-211.
- Lin, D.Y., Ying, Z. 1994. Semiparametric Analysis of the Additive Risk Model. *Biometrika.*, 81, 1, 61-71.
- Lin, D.Y., Ying, Z. 1995. Semiparametric Analysis of General Additive-Multiplicative Intensity Models for Counting Processes. *Ann. Statist.*, 23, 1712-1734.
- Lunn, M., McNeil, D. 1995. Applying Cox Regression to Competing Risks, *Biometrics*, 51, 524-532.
- Moeschberger, M. L., David, H. A. 1971. Life Test Under Competing Causes of Failure and The Theory of Competing Risks, *Biometrics*, 27, 4, 909-933.
- Owen, A. B. 2001. *Empirical Likelihood*. London: Chapman&Hall/CRC

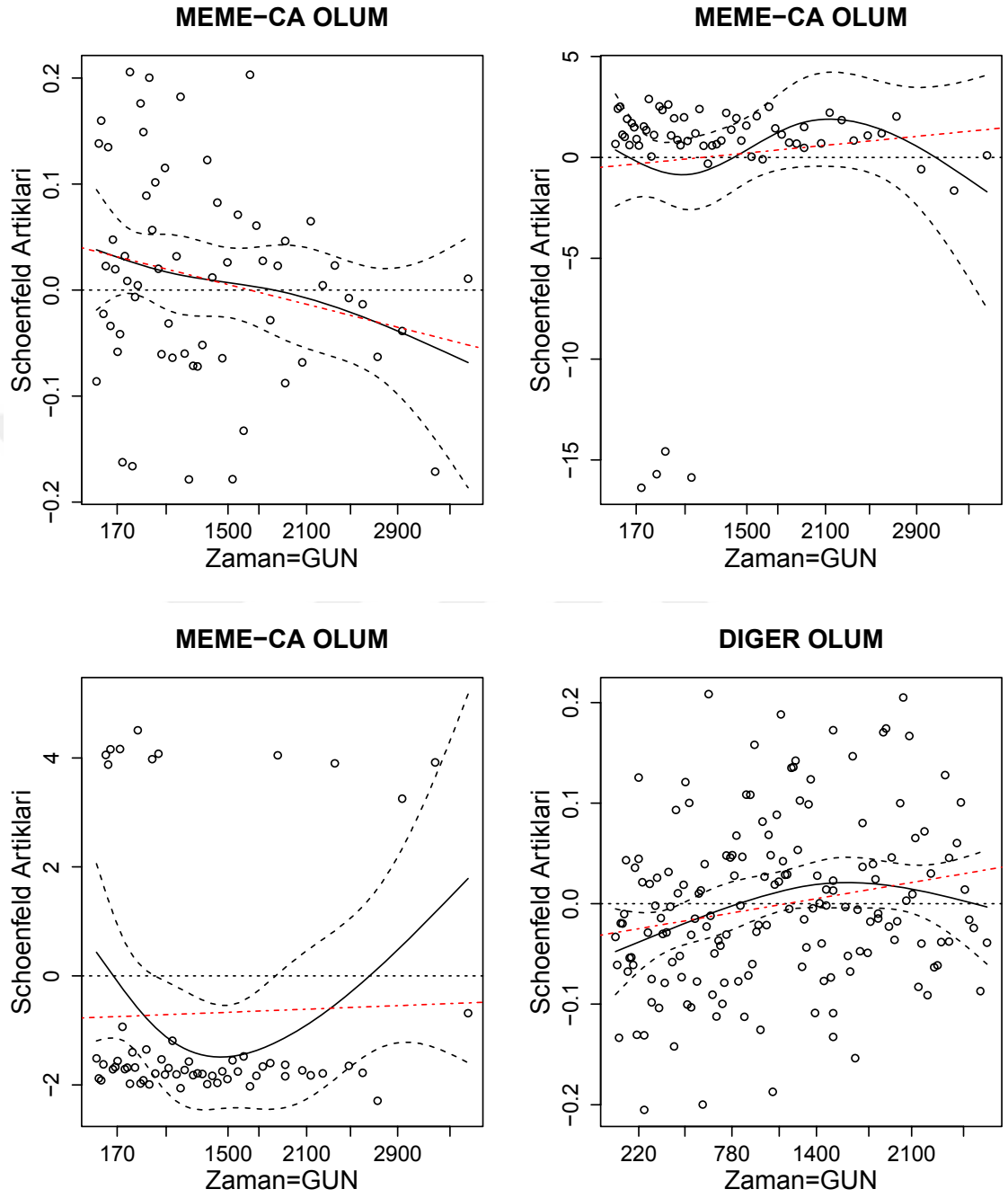
- Peng, L., Fine, J.P. 2007. Nonparametric Quantiles Inference with Competing Risks. *Biometrika*, 93(3), 735-744.
- Prentice, R. L., Kalbfleisch, J. D., Peterson, A.V., Flourney, N., Farewell, V.T. and Breslow, N.E. 1978. The Analysis of Failure Times in the Presence of Competing Risks, *Biometrics*, 34, 541-554.
- Sampford, M. R. 1952. The Estimation of Responce-Time Distributions. II. Multi-Stimulus Distiributions, *Biometrika*, 64, 429-439.
- Shen, P., Yang, Y. 2011. Semi-parametric Estimation of the Cumulative Incidence Function Under Competing Risks and Left-Truncated Sampling, *J. Statis.Plan.and Inf.*, 140, 1863-1873.
- Sinha, S. K. 1986. *Reliability and Safety*. NewDelhi, Wiley Eastern.
- Sylvestre, M. P., Abrahamowicz, M. 2008. Comparison of Algorithms to Generate Event Times Conditional on Time-Dependent Covariates. *Statistics in Medicine*, 27:2618-2634.
- Therneau, T., Grambsch, P.M. 2001. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*, New York: Springer.
- Thompson, W.A. 1988. *Point Process Models with Applications to Safety and Reliability*. Chapman and Hall, NewYork.
- Tsiatis, A.A. 2006, *Semiparametric Theory and Missing Data*, Springer, New York.
- Van der Vaart, A.W. 1998. *Asymptotic Statistics*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Wohlfahrt, J., Andersen, P.K. and Melbye, M. 1999. Multivariate Competing Risks, *Statistics in Medicine*, 18, 1023-1030.
- Yip, P., Lam, K. F. 1992. A Class of Non- Parametric Tests for the Equality of Failure Rates in a Competing Risks Model, *Commun. Statis.-Theory Meth.*, 21(9), 2541-2556.

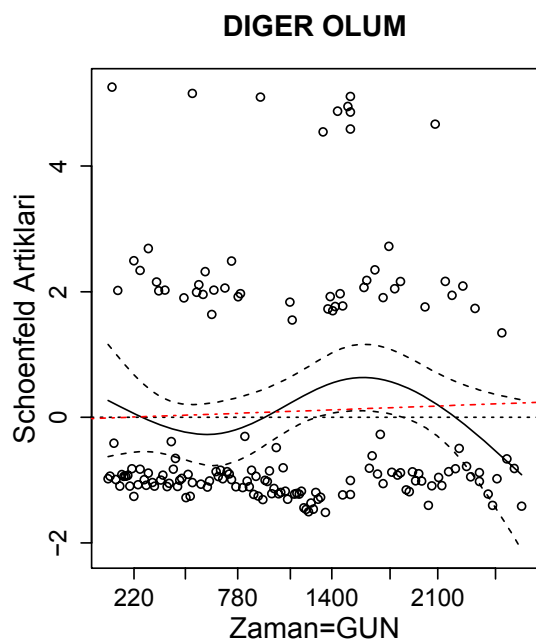
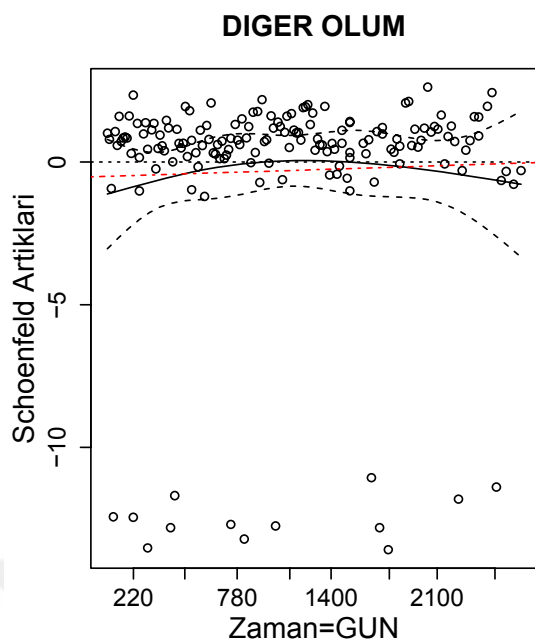
EKLER

EK 1 Cox-Orantılı Hazard Modelin Varsayımları

EK 2 MEME CA Hastalarına İlişkin Betimsel Tablo

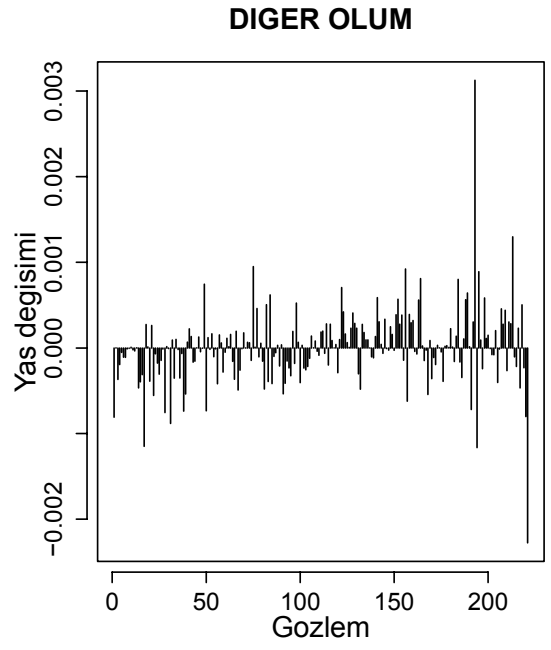
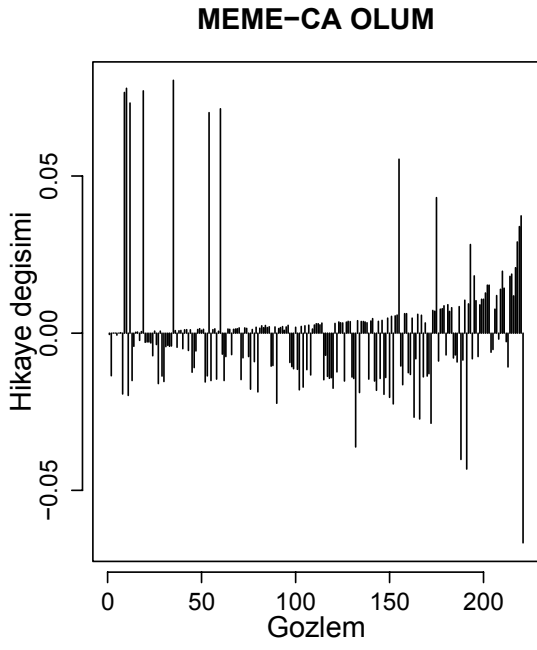
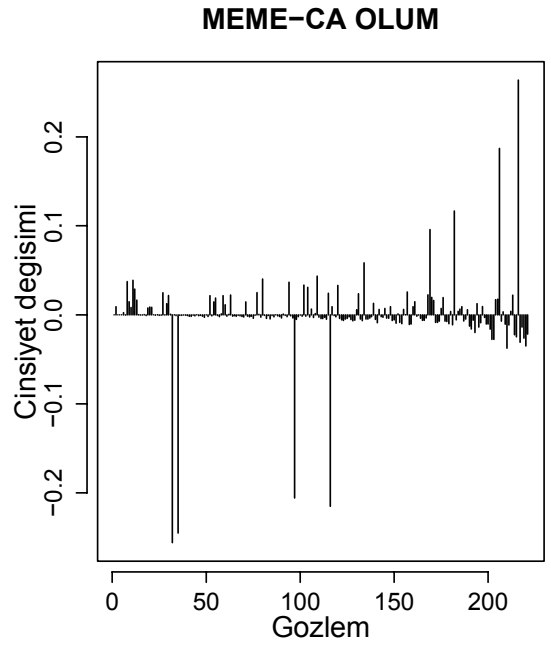
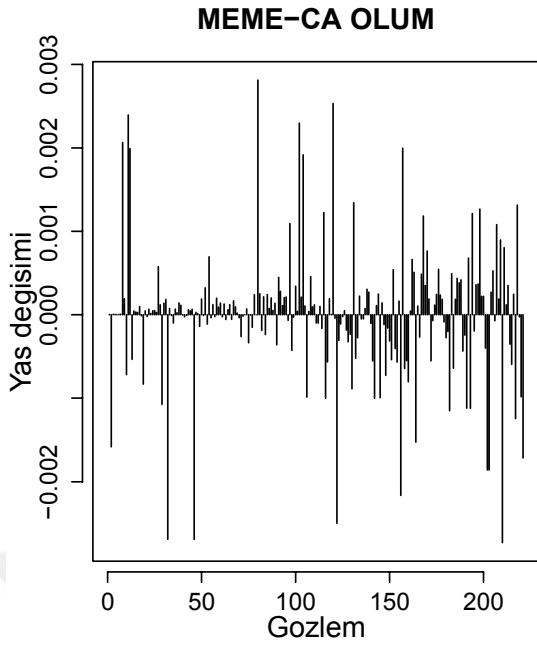
EK 1 Cox-Orantılı Hazard Modelin Varsayımları



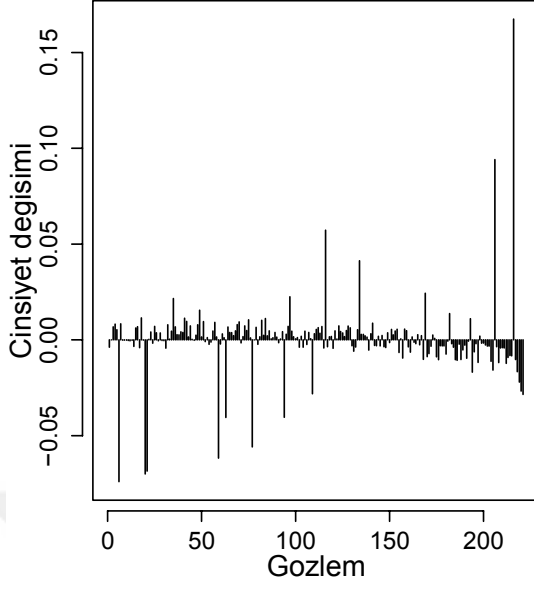


| MEME-CA | rho | chisq | p |
|----------|---------|-------|--------|
| Yas | -0.2206 | 3.958 | 0.0567 |
| Cinsiyet | 0.1028 | 0.692 | 0.4056 |
| Hikaye | 0.0292 | 0.044 | 0.8338 |
| Global | - | 5.325 | 0.1495 |

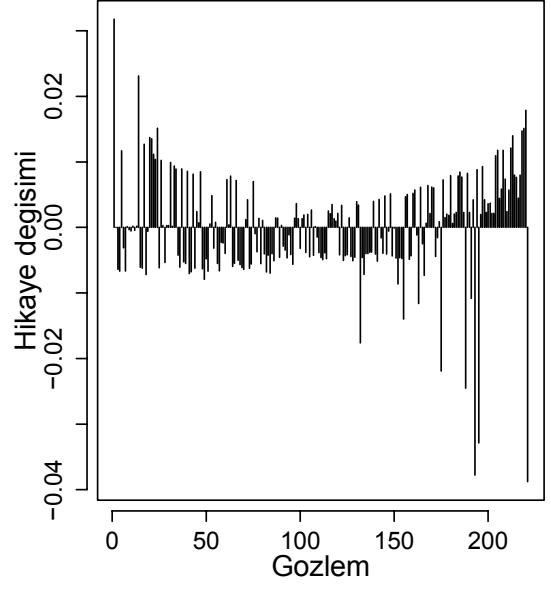
| DIGER | rho | chisq | p |
|----------|--------|-------|---------|
| Yas | 0.2079 | 6.709 | 0.05959 |
| Cinsiyet | 0.0343 | 0.184 | 0.66797 |
| Hikaye | 0.0361 | 0.224 | 0.63620 |
| Global | - | 7.180 | 0.06639 |



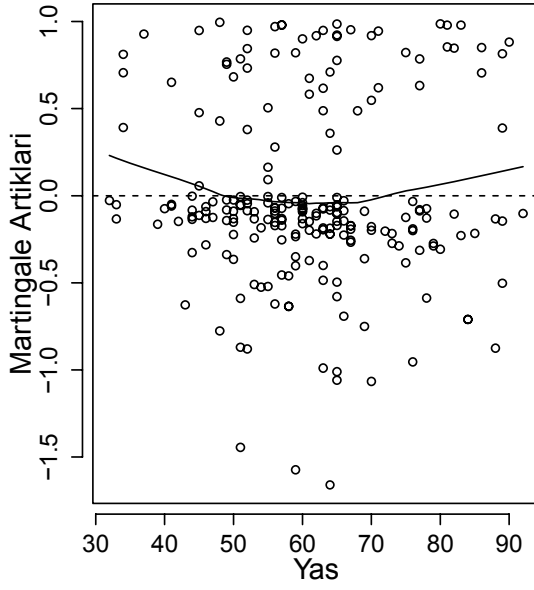
DIGER OLUM



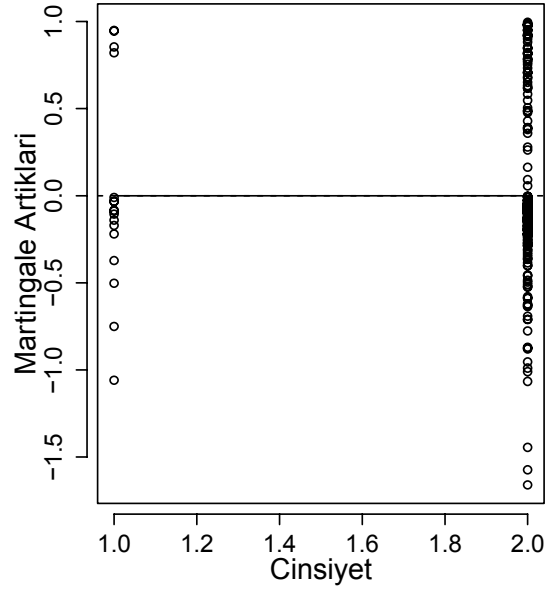
DIGER OLUM



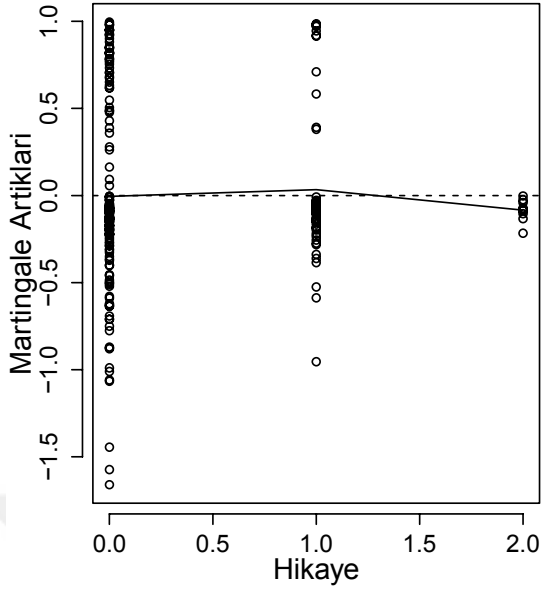
MEME-CA OLUM



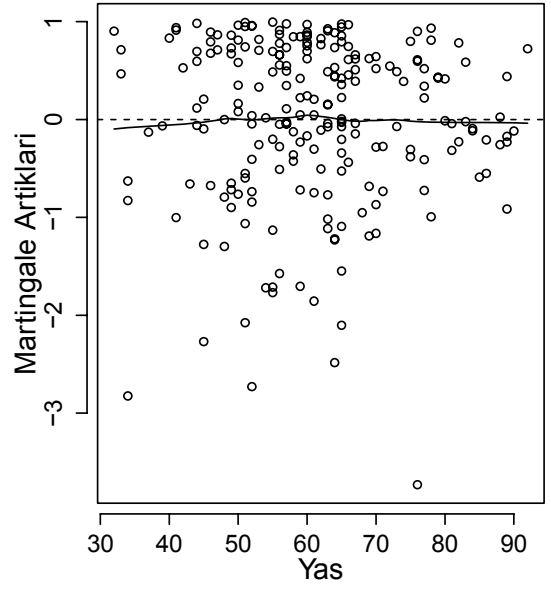
MEME-CA OLUM



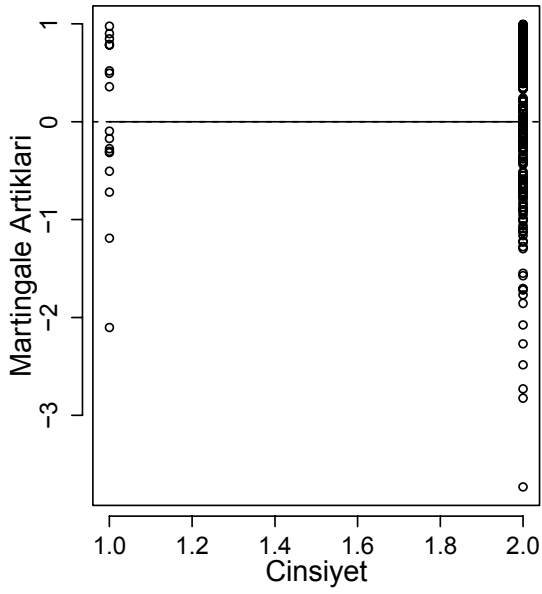
MEME-CA OLUM



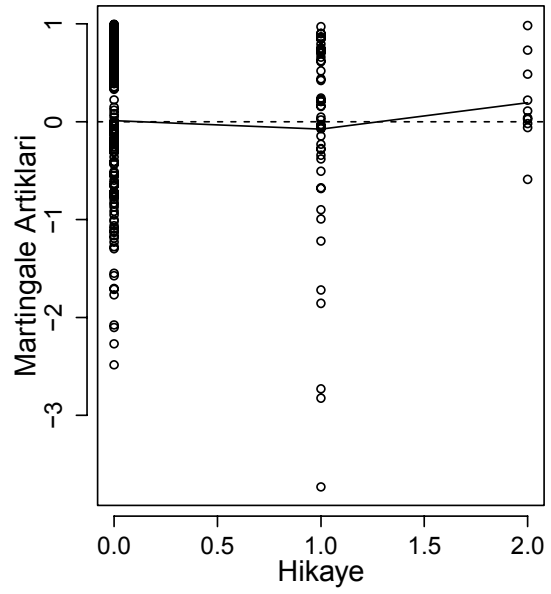
DIGER OLUM



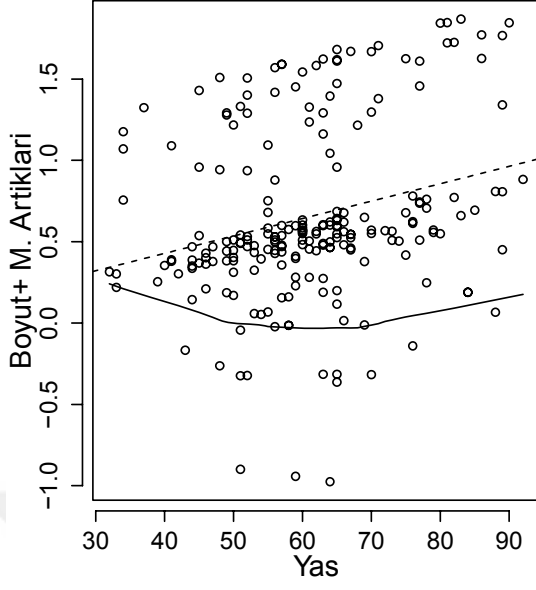
DIGER OLUM



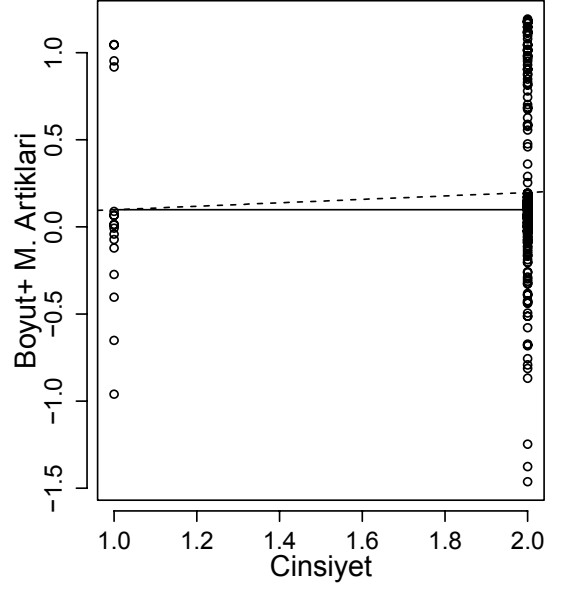
DIGER OLUM



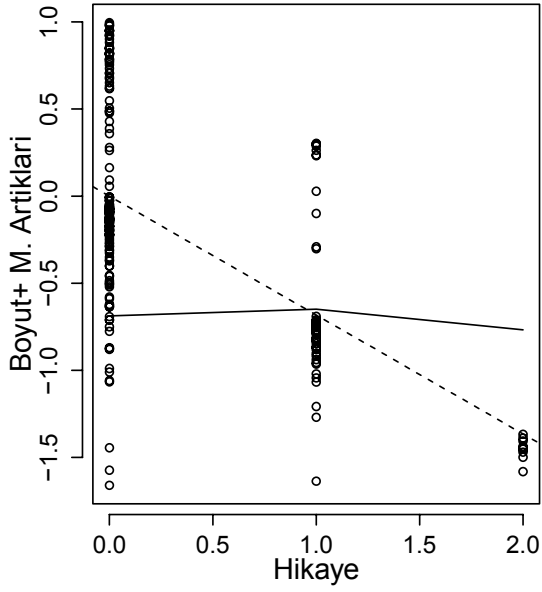
MEME-CA OLUM



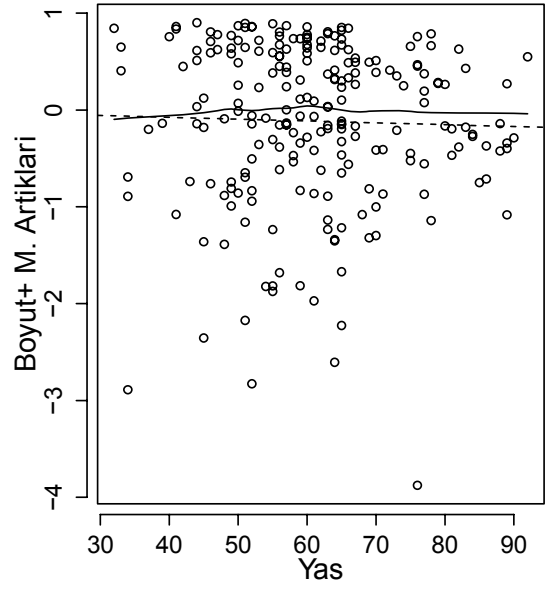
MEME-CA OLUM

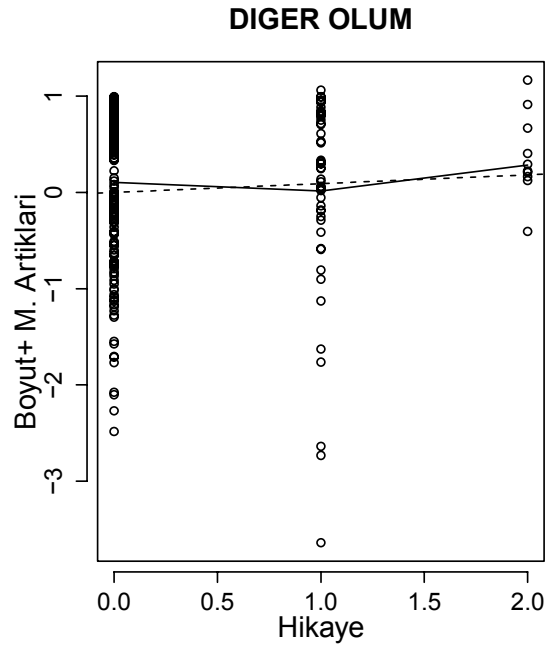
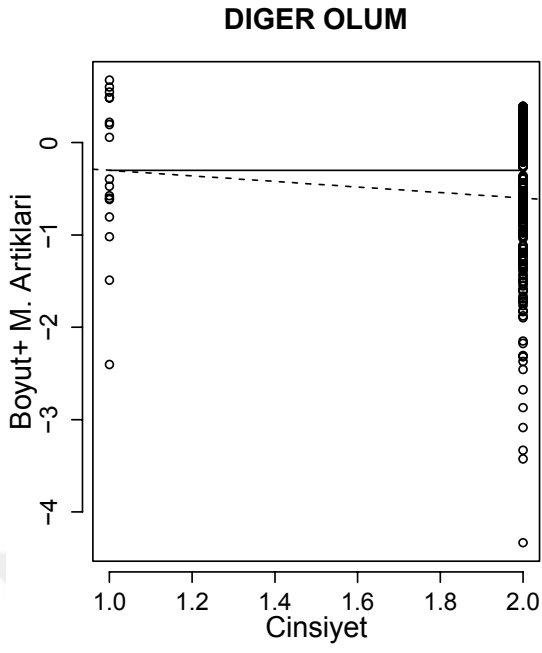


MEME-CA OLUM



DIGER OLUM





EK 2 MEME CA Hastalarına İlişkin Betimsel Tablo

| Değişkenler | Toplam | | |
|-------------|--------------|-----|-------|
| | <i>n</i> | % | |
| Cinsiyet | Erkek | 17 | 7.69 |
| | Kadın | 204 | 92.31 |
| Toplam | | 221 | |
| Sebep | MEME CA | 61 | 27.60 |
| | Diğer | 160 | 72.40 |
| Toplam | | 221 | |
| Yaş | <=49 | 39 | 17.65 |
| | 50-59 | 65 | 29.41 |
| | 60-69 | 69 | 31.22 |
| | 70-79 | 27 | 12.22 |
| | >=80 | 21 | 9.50 |
| Toplam | | 221 | |
| Hikaye | Bilgi Yok | 160 | 72.40 |
| | Metastaz | 51 | 23.08 |
| | Aile Geçmişi | 10 | 4.52 |
| Toplam | | 221 | |

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nihan POTAS

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi :

Medeni Hali:

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Özel Arı Koleji (1999)

Lisans : Başkent Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik ve
Bilgisayar Bilimleri Bölümü (2005)

Yüksek Lisans : Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim
Dalı (2009)

Çalıştığı Kurum ve Yıl

Gazi Üniversitesi Ticaret ve Turizm Eğitim Fakültesi Bilgisayar Uygulamaları Bölümü
Bilgisayar Yazılımları Eğitimi Anabilim Dalı (2006-2013)

Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği
Bölümü (2013)

University of North Carolina Chapel Hill Gillings School of Global Public Health
Biostatistics Department (2013-2014)

SCI Yayınlar

1. Çayköylü, A., Ibiloglu A.O., Taner, Y., Potas, N. and Taner, E. 2010. The Correlation of Childhood Physical Abuse History and Later Abuse in a Group of Turkish Population. *Journal of Interpersonal Violence*, (26)17,3455-3475.
2. Potas, N., Erçetin, Ş.Ş. and Koçak, S. 2010. Multi Dimensional Organizational Intelligence Measurements For Determining The Institutional And Managerial Capacity Of Girls Technical Education Institutions (Diyarbakır, Şanlıurfa, Konya/Turkey). *African Journal Of Business Management*, (4)8,1644-1651.
3. Erçetin, Ş.Ş., Potas, N., Hamedoğlu, M.A. and Kısa, N. 2011. Multi Dimensional Organizational Intelligence Measurements for Determining the Institutional and Managerial Capacity of Girls Technical Education Institutions (Turkey Sample). *African Journal Of Business Management*, (5)27, 11256-11264.

Uluslararası Kongreler

1. Li, X., Potas, N., Butler, A., Edwards, J., Fine, J.P. and Brookhart, M.A. 2014. Accounting for Outcome Misclassification in Pharmacoepidemiologic Studies. 30th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Taipei, Taiwan.