



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**ÇOKLU BOYLAMSAL ÖLÇÜMLER İLE
SAĞKALIM VERİLERİNİN BİRLEŞİK
MODELLEMESİ VE RENAL TRANSPLANTASYON
VERİLERİNE UYGULANMASI**

Doktora Tezi

Semiha ÖZGÜL

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

İzmir
2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ÇOKLU BOYLAMSAL ÖLÇÜMLER İLE
SAĞKALIM VERİLERİNİN BİRLEŞİK
MODELLEMESİ VE RENAL TRANSPLANTASYON
VERİLERİNE UYGULANMASI**

Semiha ÖZGÜL

Danışman
Prof. Dr. Soner DUMAN

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
Biyoistatistik

İzmir
2024

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof. Dr. Soner DUMAN

(Danışman)

Üye : Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN

Üye : Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU

Üye : Doç. Dr. Timur KÖSE

Üye : Doç. Dr. Mustafa Agah TEKİNDAL

Üye : Doç. Dr. Aslı SUNER KARAKÜLAH

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih: 25.01.2024

Önsöz

Bu tez, “Çoklu Boylamsal Ölçümler ile Sağkalım Verilerinin Birleşik Modellemesi ve Renal Transplantasyon Verilerine Uygulanması” başlığı altında gerçekleştirdiğim araştırma ve çalışmanın ürünüdür. Tez çalışmamın tamamlanması sürecinde birçok kişinin katkısı ve destekleri oldu. Bu önsözde, bu süreçteki deneyimlerimi ve tez çalışmamaya olan motivasyonumu paylaşmak istiyorum.

Tez çalışmamın başarıyla tamamlanmasında, danışmanım Soner DUMAN'ın sağladığı rehberlik ve destek büyük öneme sahiptir. Kendisinin bilgeliği, önerileri ve yönlendirmeleri, bu çalışmanın kalitesini artırmada kritik bir rol oynamıştır.

Ayrıca, Ömer Faruk DADAŞ'a ve Kıvanç Yüksel'e çalışmaya verdiği değerli katkılar için teşekkür ediyorum. Tartışmaları, eleştirileri ve geri bildirimleri, tezin gelişimine önemli ölçüde katkı sağladı.

Son olarak, aileme, arkadaşlarıma ve sevdiğime bu süreçteki sabır, anlayış ve destekleri için minnettarım. Bu tez, onların sevgisi ve motivasyonu olmadan gerçekleştirilemezdi.

Umarım bu çalışma, biyoistatistik alanındaki araştırmalara katkı sağlar ve ilerleyen çalışmalara ilham verir.

İzmir, 23.02.2024

Semiha ÖZGÜL

Özet

Çoklu Boylamsal Ölçümler ile Sağkalım Verilerinin Birleşik Modellemesi ve Renal Transplantasyon Verilerine Uygulanması

Klinik çalışmaların birçoğunda hasta takibinde belirli periyotlarla çeşitli klinik ve laboratuvar verileri toplanırken aynı zamanda belirli olayların (ölüm, organ yetmezliği ve iyileşme gibi) gerçekleşene kadar geçen süresiyle de ilgilenilir. Bu tip çalışmalarda araştırma soruları zamana bağlı toplanan veriler (boylamsal veriler) için ve olayların gerçekleşme zamanı verileri (sağkalım verileri) için farklı olabilir. Ancak bazen de boylamsal süreç ve sağkalım sürecinin arasındaki ilişki ile ilgili de araştırma soruları olabilmektedir. Örneğin, kan basıncının zamana bağlı değişimi ölüm riskini etkiliyor mu veya eğer yüksek kan basıncına sahip hastaların ölüm riski daha fazlaysa, bu kan basıncı eğrisi risk tahminini etkiler mi gibi sorularla ilgilenilebilir. Bu tip sorulara cevap verebilmek için iki süreçte birleşik olarak modellenmesi (eş zamanlı modelleme) gerekmektedir. Literatürde bu tip sorulara cevap bulabilmek için kullanılan ilk istatistiksel yaklaşımlar daha çok sağkalım sürecinin odak noktası olduğu, zamana bağlı Cox regresyon modeli ve iki-aşamalı modeller olmuştur. Ardından bugün birleşik model olarak bilinen yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu çalışmayı motive eden araştırma soruları, Bursa Acıbadem Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan ve maksimum 10 yıla kadar takip edilen 1002 hastaya ait yaklaşık 80 tane boylamsal değişkeni barındıran klinik çalışmadan doğmuştur. Bu kapsamda, böbrek sağkalımı ile böbrek fonksiyon biyobelirteçlerinden kreatinin ve hematokritin zamansal değişimi arasındaki ilişkiyi çok değişkenli birleşik modellerle incelenmiştir. Sonuç olarak belirlenen çok değişkenli birleşik modelde böbrek kaybı riskini nakil yaşının yüksek olması (risk oranı 1,02) ve donör tipinin kadavra olması artırmakta (risk oranı 1,08) ancak bunlardan sadece nakil yaşı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Cinsiyet ve toplam uyumsuzluk sayısının etkisi gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Boylamsal değişkenlerin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde ise logaritmik skaladaki kreatinin artışı riski artırırken, hematokrit artışı riski azaltmaktadır (sırasıyla risk oranları 4,52 ve 0,84; $p < 0,001$).

Anahtar Kelimeler; Birleşik Modelleme, Boylamsal Veri Analizi, Sağkalım Analizi, Çoklu Boylamsal Veri, Böbrek Transplantasyon

Abstract

Joint Modelling of Multiple Longitudinal Measurements and Survival Data: an Application to Renal Transplantation Data

In many clinical studies, while various clinical and laboratory data are collected at certain periods during patient follow-up, the time until certain events (such as death, organ failure and recovery) occur is also examined. In such studies, research questions may be different for data collected over time (longitudinal data) and for time-of-event data (survival data). However, sometimes there may be research questions regarding the relationship between the longitudinal process and the survival process. For example, questions such as does the change in blood pressure over time affect the risk of death or if patients with high blood pressure have a higher risk of death, does this blood pressure curve affect the risk estimate? In order to answer such questions, the two processes must be modeled jointly (simultaneous modelling). The first statistical approaches used in the literature to answer such questions were the time-dependent Cox regression model and two-stage models, in which the survival process was the focus. Subsequently, approaches known today as combined models were developed. The research questions that motivated this study arose from a clinical study that included approximately 80 longitudinal variables on 1002 patients who underwent kidney transplantation at Bursa Acıbadem Hospital and were followed up for a maximum of 10 years. In this context, the relationship between kidney survival and temporal changes in creatinine and hematocrit, which are kidney function biomarkers, was examined with multivariate joint models. As a result, in the multivariate joint model determined, the risk of kidney loss increased as the age at transplantation was high (hazard ratio 1.02) and the donor type was cadaver (hazard ratio 1.08), but only the age at transplantation was found to be statistically significant ($p < 0.001$). No effect of gender and total number of mismatches was observed ($p > 0.05$). When the effect of longitudinal variables on survival was examined, an increase in creatinine on the logarithmic scale increased the risk, while an increase in hematocrit reduced the risk (hazard ratios 4.52 and 0.84, respectively; $p < 0.001$).

Keywords; Joint Modelling, Longitudinal Data Analysis, Survival Analysis, Multivariate Longitudinal Data, Renal Transplantation

İçindekiler

Önsöz.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler	V
Tablolar Dizini.....	VII
Şekiller Dizini	VIII
Kısaltma Listesi.....	IX
Giriş.....	1
1.1. Araştırmanın Problemi.....	1
1.2. Araştırmanın Sorusu	7
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	7
1.4. Araştırmanın Varsayımları.....	7
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları	8
1.6. Araştırmanın Amacı	8
Genel Bilgiler	9
2.1. Sağlık Veri Analizi.....	9
2.1.1. Sağlık Analizinde Regresyon	12
2.1.2. Sağlık analizi regresyon modellerinde zamana bağlı kovaryetler.....	15
2.2. Boylamsal Veri Analizi	18
2.2.1. Boylamsal Veri Analizinde Karma Modeller	21
2.3. Boylamsal Veriler ile Sağlık Verilerinin Birleşik Modellemesi.....	24
2.3.1. Birleşik Modellerin Veri Yapısı	26
Gereç ve Yöntem	28
3.1. Araştırma tipi	28
3.2. Araştırma popülasyonu	28
3.3. Araştırma verileri.....	29
3.4. Araştırma çıktı değişkenleri.....	29
3.5. Araştırma çıktı değişkenlerinin gözlenme zamanları.....	31
3.6. İstatistik modeller.....	33
3.6.1. Analiz planı.....	34
Bulgular.....	35
4.1. Demografik Özellikler	35

4.1.1. Boylamsal değişkenlerin yörüngeleri	41
4.2. Birleşik Modelleme Sonuçları	43
4.2.1. En Az Bir Yıl Greft ile Yaşamış Olmak Şartı ile Birleşik Model Sonuçları	49
Tartışma	52
Sonuç ve Öneriler	55
Kaynaklar	56
Ekler	60
4.3. Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi	60
Teşekkür	62
Özgeçmiş	65



Tablolar Dizini

Tablo 1: Nakil sonrası greft kaybı riskini birleşik modelleme ile ele alan çalışmalar .	4
Tablo 2: Alıcıların özellikleri.....	35
Tablo 3: Vericilerin özellikleri.....	37
Tablo 4: Sağkalım Süreleri.....	39
Tablo 5: Birleşik modelleme log(Kreatin) boylamsal süreç sonuçları (n=749).....	43
Tablo 6: Birleşik modelleme HCT boylamsal süreç sonuçları (n=749)	46
Tablo 7: Birleşik modelleme Sağkalım süreci sonuçları (n=749).....	47
Tablo 8: Birleşik modelleme log(Kreatin) boylamsal süreç sonuçları (n=610).....	49
Tablo 9: Birleşik modelleme HCT boylamsal süreç sonuçları (n=749)	50
Tablo 10: Birleşik modelleme Sağkalım süreci sonuçları (n=749).....	51

Şekiller Dizini

Şekil 1: Cox oransal risk modeli olabilirlik fonksiyonu hesaplanması: tüm ölüm zamanları sıralandıktan sonra (13)'teki formüle göre hesaplama yapılır. $t(1) < t(2) < t(3)$ üç kişinin ölüm sürelerini göstermek üzere (13)'teki olabilirlik fonksiyonuna ilk ikisinin katkısı gösterilmiştir.....	16
Şekil 2: Cox genişletilmiş oransal risk modeli olabilirlik fonksiyonunun hesaplanması: tüm ölüm zamanları sıralandıktan sonra (x)'teki formüle göre hesaplama yapılır. $t(1) < t(2) < t(3) < t(4)$ dört kişinin ölüm sürelerini ve m_1, m_2, \dots, m_{10} zamana bağlı kovaryetlerin ölçüm zamanlarını göstermek üzere (x)'teki olabilirlik fonksiyonuna ilk iki kişinin katkısı gösterilmiştir. $t(i)$ zamanında kovaryetlerin ölçüm değeri yok ise en yakın zamandaki ölçüm alınır.....	17
Şekil 3: Birleşik modellerde sağkalım ve boylamsal süreç olmak üzere iki ayrı veri seti kullanılmaktadır.	26
Şekil 4: Örneklem akış diyagramı.....	28
Şekil 5: Nakil sonrası süreçte boylamsal veri toplama zamanları ve olay gözlenme zamanları. Nakil gününden sonra vizit zamanlarında elde edilen ölçümlere göre bir boylamsal verinin hipotetik eğrileri olası üç sonuç için (üç hasta üzerinde) gösterilmiştir. Eğriler sürekli gibi görünse de sadece bir hasta eğrisi üzerinde gösterilen dikey çizgiler kesikli ölçüm zamanlarını göstermektedir. Çalışma zamanına göre çizilseydi her hastanın çalışmaya girişi farklı zamanlarda olacaktı.	32
Şekil 6: Böbrek nakli hastalarında greft disfonksiyonu sonlanım noktası için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	40
Şekil 7: Böbrek nakli hastalarından sadece ölüm sonlanım noktası için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi	40
Şekil 8: Greft kaybı sonlanım noktası için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi	41
Şekil 11: İlk 9 hastanın kreatin değişimi.....	42
Şekil 12: İlk 9 hastanın hematokrit değişimi.....	43
Şekil 14: İlk 9 hastada kreatin için birleşik model ile fit edilen spline eğrileri	45
Şekil 15: İlk 9 hastada hematokrit için birleşik model ile fit edilen spline eğrileri ...	47

Kısaltma Listesi

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KAH	: Kalp hastalıkları
HT	: Hipertansiyon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VUR	: Veziko üreteral reflü
TİN	: Tubülointerstisiyel nefrit
Tx	: Nakil
eGFR	: Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı
SS	: Standart Sapma
Değ. Aralığı	: Değişim aralığı
Min	: Minimum
Maks	: Maksimum
Ort.	: Ortalama
GA	: Güven aralığı
N	: Normal dağılım
exp	: e sayısının üstel ifadesi

Giriş

1.1. Araştırmanın Problemi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreklerin hasar gördüğü ve fonksiyonlarını gerektiği gibi yerine getiremediği bir hastalıktır. Hastalığa "kronik" denmesinin sebebi böbreklerde oluşan hasarın aylar veya yıllar boyunca (beş aşamada) yavaş yavaş gerçekleşmesinden dolayıdır. Yine de erken saptandığında sıklıkla önlenabilir veya ilerlemesi geciktirilebilir. Böbreklerin ana görevi, idrar oluşturmak için kandaki fazla suyu ve atıkları süzmektir. Vücudun düzgün çalışmasını sağlamak için böbrekler, kanda dolaşan kalsiyum, fosfor, sodyum ve potasyum gibi tuzları ve mineralleri dengeler. Böbrekler ayrıca kan basıncını kontrol etmeye, kırmızı kan hücreleri oluşturmaya ve kemikleri güçlü tutmaya yardımcı olan hormonlar üretir. Yıllar içinde bu fonksiyonların yitirilmesi sonucunda diyalize veya böbrek nakline ihtiyaç duyulur. Böbrek nakli bir tedavidir, bir iyileştirme değildir. Böbrek naklinden belirli bir süre sonra hasta tekrar diyaliz ve yeni nakil sürecine girer.

Küresel olarak KBH prevalansı %9,1 olarak tahminlenmiştir (Cockwell & Fisher, 2020). Ülkemizde ise prevalansı %15,7'dir. Dünyada ölüm sebepleri arasında on ikinci sırada gelmektedir (Cockwell & Fisher, 2020). Hastalık başlıca risk faktörleri; hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları ve ailede böbrek yetmezliği öyküsüdür. Sonuçlarına gelince, KBH kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet veya kanser gibi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.

KBH'nin son evresi olan ve "Son Aşama Böbrek Hastalığı" adı verilen tam böbrek yetmezliğinde diyaliz veya transplantasyon gerekmektedir. Nakil canlı veya kadavra vericiden olabilmektedir. Nakil hasta hiç diyalize girmeden yapılabildiği gibi (preemptif) verici bulunana kadar belirli bir süre diyalize girdikten sonra da yapılabilmektedir. Hasar almış böbrekler genellikle çıkarılmadan yeni böbrek mesaneye bağlanarak işlevi yerine getirmesi beklenir. Yaşlı (65 yaş üstü) kadavra vericilerden bazen tek böbrek yerine iki böbrek birden aynı veya vücudun farklı taraflarına nakledilmektedir (dual böbrek nakli) böylelikle bağışlanmış organlar israf edilmeden bekleyen hastalara tedavi sunulmaktadır. Dual böbrek naklinde sağlıklı vericiden alınan tek böbrek işlevini iki böbrekle birden sağlamak hedeflenmektedir. Kadavradan yapılan nakillerde kısa bir süre için gecikmiş böbrek fonksiyonu olabilir

(bir hafta, çok nadiren 2-3 hafta) o nedenle diyalize ihtiyaç duyulabilmektedir. Ancak yine de nakil sırası veya sonrası süreçte ret atakları olabilmektedir. Nadir görülmesine rağmen, nakil sırasında veya takip eden birkaç saat içinde hiper akut ret atakları yaşanabilmektedir. En sık görülen akut ret genellikle birkaç gün veya ilk hafta içinde gelişir. Ancak, ilk 2 -3 ay arasında en yüksek olmasına rağmen nakilden bir yıl veya daha uzun süre sonra da olabilir. Kronik reddetme-yavaş ve uzun bir süre boyunca meydana gelen bir süreçtir. Son olarak, kronik ret nakilden hemen sonra başlayabilir, ancak görünür belirtileri ilk yıl içinde nadiren görülür. Bu ret ataklarını önlemek için hasta, böbrek ömrünü tamamlayana kadar bağışıklık baskılayıcı ilaçlar kullanmak zorundadır. Bu ilaçlar da hastada enfeksiyon, kanser veya diyabet gibi hastalıkların gelişmesi riskine neden olabilmektedir.

Tüm bu nakil sonrası süreçte temel hedef nakledilen greftin ömrünün olabildiğince uzun olmasıdır. Bu nedenle hasta nakil sonrasında belirli periyotlarla vizite çağrılır. Bu vizitelerde böbrek fonksiyonu belirli laboratuvar testleriyle kontrol edilir.

Transplantasyon sonrası greft kaybının meydana gelmesi ve buna sebep olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi, doktorlara hastalar için en faydalı bakımı uygulama konusunda rehberlik eder (Fournier et al., 2016). Renal transplantasyonda Greft kaybına götüren mekanizmanın tamamı net olarak bilinmese de böbrek fonksiyonunu gösteren biyobelirteçlerin izlem süresince izlediği yörüngedeki değişim (özellikle bozulmayı gösteren bir işaret) Greft kaybını öngördüğü düşünülmektedir (Fournier et al., 2016). Serum kreatinin (SCr), özellikle transplantasyondan sonraki ilk yıldan sonra, yani hastalığın gelişiminin kronik fazında değerlendirmek için kullanılan iyi bilinen bir boylamsal belirteçtir. Bununla birlikte, böbreklerin filtrasyon hızını ölçen GFR, böbreklerin proteinleri kanda tutmayı başardığını ve idrarla atmadığını ölçen proteinüri ve böbreklerin yeterli miktarda kırmızı kan hücresi üretimini düzenleyen hormon eritropoietin üretip üretmediğini ölçen kan hematokrit düzeyidir (Rizopoulos, 2012). Greft kaybına sebep olan risk faktörü biyobelirteçlerdeki değişime sebep olan risk faktörlerinden bağımsız da olabilir aynı da olabilir. Özetle, greft başarısızlığının nedenleri heterojen, çok faktörlü ve zamana bağımlıdır (Van Loon, Bernards, Van Craenenbroeck, & Naesens, 2020). Bu iki süreç karşılıklı olarak bağımlı süreçlerdir (Fournier et al., 2016). Bu çok değişkenli (birden fazla boylamsal veri) birleşik modellemenin ve temel motivasyonudur.

Böbrek nakli sonrası bir yıl içinde (erken dönem) greft sağkalımının immunsupresif ilaçlar sayesinde yıllar içinde iyileştirildiğini ancak bu gelişmelerin uzun dönem (1 yıl sonrası) greft sağkalımına yansımadağı gerekçesi ile (Van Loon et al., 2020) geç dönem greft kaybını erken dönemde tahmin edebilen vekil biyobelirteçler araştırılmıştır. Bu çaba sonucunda böbrek transplantasyon literatüründe böbrek fonksiyonunu gösteren biyobelirteçlerin nakil sonrası izlem döneminde hasta takibinde elde edilen ölçümlerine ait değışimin greft sağkalımını etkileyip etkilemediğı yıllardır araştırma konusu olmuştur (Boucquemont et al., 2016; Gómez Marqués et al., 2005; B. Kaplan, Schold and, & Meier-Kriesche, 2003). Ancak araştırma soruları ve istatistik analiz yöntemleri arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır (B. Kaplan et al., 2003). Bu nedenle de bazı biyobelirteçlerin greft kaybını prediktif değeri iyi olduğı belirtilirken bazı çalışmalarda ise tam aksi beyan edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda klinik olarak erken dönemde geç greft kaybının sub klinik olarak seyrettiğı ve böbrek fonksiyonunu gösteren biyobelirteçlerin ancak en son dönemde biyolojik olarak yanıt verebildiğı belirtilmiştir (Naesens, Budde, et al., 2022; Naesens, Loupy, et al., 2022). Böbrek fonksiyon biyobelirteçlerinin zamana bağılı değışimlerinin de yer aldığı prediktif modellerin sadece kesitsel bilginin kullanıldığı prediktif modellere göre daha greft kaybı riskini daha iyi tahminleyeceğı fikri ile hareket etmek gerekmektedir (Fournier et al., 2016; Van Loon et al., 2020). Biyobelirteçlerin zamansal değışimini greft kaybı riski ile ilişkilendirmek için hesaplama zorluğuna rağmen kullanılan en iyi yaklaşımlardan biri birleşik modellerdir. Literatürde greft sağkalımı için birleşik model kullanan sadece dört çalışma bulunmaktadır (birleşik model dışında üç çalışma vardır), bunlar aşağıdaki tabloda listelenmiştir. Bunlardan 2011 ve 2021 yılında yapılan çalışmalar çok değışkenli birleşik modeller iken (Alimi et al., 2021a; Rizopoulos & Ghosh, 2011), diğersleri serum kreatinini kullanan tek değışkenli birleşik modellerdir (Fournier et al., 2016; Sayyadi et al., 2017). Bu çalışmaların sonlanım noktaları, başlangıç zamanları, boylamsal verileri toplanma sıklıkları, risk faktörleri, risk faktörlerinin seçimi ve model yapıları birbirinden farklıdır bu nedenle sonuçların karşılaştırılması güçtür. Ancak hepsi de boylamsal süreci sağkalım süreci ile ilişkili bulmuştur.

Tablo 1: Nakil sonrası greft kaybı riskini birleşik modelleme ile ele alan çalışmalar

Makale	Yıl	Yazarlar	Hasta sayısı ve takip süresi	Olay Tanımı ve kriter	Olay ve Olay Sayısı n (%)	Başlangıç zamanı	Alıcı ve verici karakteristikleri	Birleşik Model tipi	Boylamsal değişken (ler) ve karma modeli	Sağkalm modeli	Bağımlı ve Bağımsız değişkenlerin seçimi	Sonuç
A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event.	2011	Rizopoulos, D., & Ghosh, P	407 Zaman: 21 Ocak 1983- 16 Ağustos 2000 Yer: Belçika Medyan takip süresi: Belirtilmemiş	Yok	Greft kaybı 126 (% 31)	Nakil tarihi	Verilmemiş	Çok değişkenli	GFR Hematokrit Proteinüri Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, alıcı cinsiyet ve alıcı kilo Boylamsal Yörünge modeli: Rassal kesim ve eğim katsayıları ile spline (doğrusal olmayan) Zaman noktaları: belirtilmemiş ama tüm ölçümler alınmış	Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, alıcı cinsiyet ve alıcı kilo	Boylamsal model: Bağımlı değişkenler → Klinik deneyim Bağımsız değişkenler→belirtilmemiş Sağkalm modeli: bağımlı ve bağımsız değişken→belirtilmemiş	GFR, Hematokrit ve Proteinüri greft başarılılığı ile ilişkilendiriliyor.
A joint model for longitudinal and time-to-event data to better assess the specific role of donor and recipient factors on long-term kidney transplantati	2016	Fournier, M. C., Foucher, Y., Blanche, P., Buron, F., Giral, M., & Dantan, E.	2749 Zaman: Ocak 2000- Ağustos 2013 Yer: Fransa Medyan takip süresi: 4 yıl	Olay: (Graft kaybı) Diyalize dönüş veya çalışan böbrekle ölüm olaylarınd an gerçekleşen ilki	Greft kaybı Diyalize dönüş: 278 (% 10) Ölüm: 203 (%7,4)	Nakilin 1. yılı	Detaylı verilmiş	Tek değişkenli	Log(Serum Kreatinin) Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, alıcı cinsiyet, alıcı diyabet öyküsü, alıcı kardiyovasküler öyküsü, alıcı 3. Ay ve 6.ay kreatin değeri, ilk yıl içinde akut	Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, alıcı diyabet öyküsü, alıcı kardiyovasküler öyküsü, alıcı 3. Ay kreatin değeri, ilk yıl içinde akut rejeksiyon varlığı, Anti-	Boylamsal model: Bağımlı değişkenler → literatür Bağımsız değişkenler→tek bağımsız değişkenli birleşik modeller çalıştırılarak Sağkalm modeli: Bağımsız değişkenler→tek bağımsız değişkenli	Kreatinin Greft kaybı ile ilişkilendiriliyor.

on outcomes.				Kriter: Nakil sonrası 1 yıl greft ile yaşamış olmak					rejeksiyon varlığı, Anti-sınıf I bağışıklanma pozitifliği donör tipi, donör yaş Boylamsal Yörünge modeli: Rassal kesim ve eğim katsayıları birlikte doğrusal model Zaman noktaları: 1. Yıldan sonraki tüm ölçümler alınmış, hasta başı ölçüm sayısı min: 1-maks: 4 , iki ölçüm arası medyan süre 11,7 ay	sınıf I bağışıklanma pozitifliği, ikinci nakil varlığı, donör cinsiyet	birleşik modeller çalıştırılarak	
Assessing risk indicators of allograft survival of renal transplant: An application of joint modeling of longitudinal and time-to- event analysis.	2017	Sayyadi, H., Zayeri, F., Baghestani, A. R., Baghfalaki, T., Taghizadeh , A. A., Mohammad rahimi, M., ... & Makhdoom i, K	129 Zaman: Eylül 2003-Aralık 2014 Yer: İran Medyan takip süresi: 6,7 yıl	Olay: (Greft kaybı) Diyalize dönüş veya tam greft kaybı veya greft reddi* Kriter: nakil sonrası bir yıl içinde 12 aylık serum kreatin değerlerin in olması	Belli değil Belli değil	Nakil tarihi	Detaylı verilmemiş	Tek değişke nli	Serum kreatinin Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, alıcı ilaç kullanımı, alıcı cinsiyet, alıcı hiperkalemi, anemi, lökopeni, kronik allogreft nekroz ve anti- timosit globulin varlığı Boylamsal Yörünge modeli: Rassal kesim katsayıları ile doğrusal model Zaman noktaları: nakil sonrası 1 yıl içindeki 12 tane	Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, alıcı ilaç kullanımı, alıcı cinsiyet, alıcı hipertürisemi, lökopeni, akut tübular nekroz, miyokardiyal enfarktüs ve anti-timosit globulin varlığı, donör tipi	Boylamsal model: Bağımlı değişkenler → belirtilmemiş Bağımsız değişkenler→doğrusal karma model içinde tek tek test edilmiş p<0,15 olanlar birleşik modele alınmış. Sağkalm modeli: Bağımsız değişken→ Cox regresyon içinde tek tek test edilmiş p<0,15 olanlar birleşik modele alınmış.	Kreatinin Greft kaybı ile ilişkilendiriliy or

									aylık ölçüm alınmış			
Multivariate Longitudinal Assessment of Kidney Function Outcomes on Graft Survival after Kidney Transplantation on Using Multivariate Joint Modeling Approach: A Retrospective Cohort Study.	2021	Alimi, R., Hami, M., Afzalaghae, M., Nazemian, F., Mahmoodi, M., Yaseri, M., & Zeraati, H.	618 Zaman: Haziran 2000- Aralık 2013 Yer: İran Medyan takip süresi: 6,4 yıl	Olay: (Graft kaybı) Diyalize dönüş veya 3 aydan uzun süre kreatin değeri 6 üzerinde seyretmesi veya klinik tanı olaylarınd an gerçekleşen ilki Kriter: Nakil sonrası tüm ölçümleri eksiksiz olmak	Graft kaybı 42 (%6,8)	Nakil tarihi	Detaylı verilmemiş	Çok değişkenli	Serum kreatinin Karekök(BUN) Bağımsız faktörler: alıcı cinsiyet, nakil sonrası kreatinin 1,6 üstüne çıkması, VKİ (kreatin için), donör tipi (kreatin için), diyaliz süresi (BUN için), hipertansiyon (BUN için), alıcı ilaç kullanımı (BUN için) Boylamsal Yörünge modeli: Rassal katsayılar belirtilmemiş, doğrusal model Zaman noktaları: belirtilmemiş ama nakil sonrası tüm ölçümler, eksiksiz olanlar alınmış	Bağımsız faktörler: Alıcı yaş, cinsiyet, alıcı, nakil sonrası kreatinin 1,6 üstüne çıkması, alıcı hipertansiyon	Boylamsal model: Bağımlı değişkenler → belirtilmemiş Bağımsız değişkenler→doğrusal karma model içinde tek tek test edilmiş p<0,15 olanlar birleşik modele alınmış. Sağkalım modeli: Bağımsız değişken→ Cox regresyon içinde tek tek test edilmiş p<0,15 olanlar birleşik modele alınmış.	Sadece BUN Graft kaybı ile ilişkilendirilmiyor.

Tablodakilerin hepsi bilgilendirici olmayan sağdan sansürlü sağkalım sürecine sahiptir. BUN: Blood Urea Nitrogen (kan üre azotu)

*Makalede sonlanım noktası net olarak belirtilmemiştir, sağkalım eğrisi greft reddi için verilirken, greft kaybı tanımı uluslararası rehberine uygun yapılmamıştır.

Böbrek fonksiyonlarının nakil sonrası süreçte zamansal değişiminin doğrusal olmadığı gösterilmiştir (Boucquemont et al., 2016; Rizopoulos & Ghosh, 2011). Bu nedenle kreatinin, glomerular filtrasyon hızı, kan üre azotu ve hematokrit gibi nümerik boylamsal değişkenler doğrusal olmayan eğrilerle modellenmelidir, listelenen çok değişkenli modellerden sadece Rizopoulos ve Ghosh'un çalışması B-spline kullanarak bunu yapmıştır (Rizopoulos & Ghosh, 2011). Ancak bu çalışma teorik biyoistatistik amaçlı bir çalışma olduğundan klinik tarafı detaylandırılmamıştır. Bu nedenle klinik ve detaylı uygun model seçimlerinin yapıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır, bu çalışma ile literatürdeki bu boşluğun doldurulması hedeflenmektedir.

1.2. Araştırmanın Sorusu

Böbrek nakli yapılan hastalar genellikle 10 yıl veya daha uzun süre düzensiz zaman aralıklarında prospektif olarak izlenir. Bu, greftin başarısızlığını tahmin etmek için değerli bilgiler içeren bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik belirteç sağlar. Bu çalışmayı motive eden araştırma soruları, Bursa Acıbadem Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan ve maksimum 10 yıla kadar takip edilen 1002 hastaya ait yaklaşık 80 tane boylamsal değişkeni barındıran klinik çalışmadan doğmuştur. Bu kapsamda, böbrek sağkalımı ile böbrek fonksiyonlarının zamansal değişimi arasında ilişki var mıdır? Çalışmanın araştırma sorusudur.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Böbrek fonksiyonu, böbrek nakli hastalarında uzun süreli greft sağkalımının bir göstergesidir.

1.4. Araştırmanın Varsayımları

Araştırmanın analizinde iki temel varsayım yapılmıştır:

- i. Böbrek nakli sonrası hastaların ziyaret sıklığı böbrek fonksiyonunun kötüleşmesinden bağımsızdır,
- ii. Nakil sonrası izlem süresi içerisinde greft kaybı gözlenmeyen hastaların sağkalım süresi bu gözlenmeme sebebinden bağımsızdır,
- iii. Sağkalım süresi sağdan sansürlüdür.

1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma verileri retrospektif olarak elde edildiğinden alıcı ve verici hasta verilerinde kayıp veriler mevcuttur. Doku eşleşme sayıları için hastane 2018 yılından itibaren yeni cihazlara geçtiğinden doku tiplerinde daha ayrıntılı ve otomatize hastane sisteminden elde edilen veriler mevcut olduğundan tüm yıllarda ortak olabilmesi için sadece yanlış eşleşme sayıları kullanılabilmiştir. Bazı nakil hastalarında göç gibi sebeplerden ötürü izlem takipsizliği söz konusudur.

1.6. Araştırmanın Amacı

Böbrek nakli yapılan hastalar genellikle 10 yıl veya daha uzun süre düzensiz zaman aralıklarında prospektif olarak izlenir. Bu, greftin başarısızlığını tahmin etmek için değerli bilgiler içeren bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik belirteç sağlar. Bu çalışmayı motive eden araştırma soruları, Bursa Acıbadem Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan ve maksimum 10 yıla kadar takip edilen 1002 hastaya ait yaklaşık 80 tane boylamsal değişkeni barındıran klinik çalışmadan doğmuştur. Bu kapsamda, böbrek sağkalımı ile boylamsal süreç arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran çok değişkenli birleşik modellerin araştırılması ve alandaki istatistiksel problemlere yanıt aranması hedeflenmiştir.

Genel Bilgiler

2.1. Sağkalım Veri Analizi

Sağkalım analizinde, genellikle sağkalım süresi (başarısızlık süresi veya olay süresi) olarak adlandırılan; belirli bir olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre analiz edilir (Harrell, 2001). Sağkalım analizinde temel yanıt değişkeni ‘olay süresi’ olmasına rağmen olayın (zamanın dinamik sürecine bağlı olarak) gerçekleşme olasılıkları ve hızı ile de ilgilenilir (Crowther, 2014). Onkolojide ilaç klinik denemelerinde tedavi sonrası ölüme kadar geçen süre, hastalığın nüksüne veya kötü prognoza kadar geçen süre; nefrolojide böbrek nakli sonrası ret ataklarına kadar geçen süre veya Greft kaybına kadar geçen süre ve ortopedide kemik kaynaşmaya kadar geçen süre ile sağkalım sürelerini tıbbın birçok farklı alanından kolayca örneklendirmek mümkündür. Bu örneklerden herhangi birinde birçok sebepten dolayı bazı hastalarda ilgilenilen olay gözlemlenemeyebilir, dolayısıyla sağkalım süresi bu hastalarda tam olarak belirlenemez. Örneğin, kronik böbrek hastalığında son dönem böbrek yetmezliğine ulaşma zamanı hastanın son klinik vizitinden önce bir tarihte gerçekleşmiş olabilir, bu hastanın kronik böbrek yetmezliği tanısından son dönem böbrek yetmezliği tanısında kadar olan süresi gözlenen süreden daha az olacaktır. Son dönem böbrek yetmezliği sürecinde böbrek nakli olan bir hastanın nakil sonrası akut ret atağı kesin olarak biyopsi ile belirlenir, bu durumda da kesin ret zamanı son vizit ile biyopsi zamanı arasında bir noktada gerçekleştiği söylenebilir. Nakil sürecinin devamında hastalar böbrek kaybı veya ölüm gözlenene kadar izleme alınır, ancak belirli sürede izlemde (10 yıllık) hastaların bazılarında bu iki olay da gözlenemeyebilir. Bu durumda için de sağkalım süresinin gözlenen süreden daha fazla olduğu söylenebilir. Bu üç örnekte de örneklendirilen hastaların sağkalım süresi tam olarak belirlenemez. Sağkalım analizinde bu tür gözlemleri oluşturan mekanizmaya *sansürleme* ve bu gözleme de *sansürlenmiş veri* denilmektedir (hosmer lemoshow book). İlk örnek *soldan sansürleme*, ikinci örnek *aralık sansürleme* ve üçüncü örnek ise *sağdan sansürleme* olarak adlandırılmaktadır. Bu üç örnekte de sansürleme mekanizması hastanın sağkalım süresi ile ilişkilendirilen herhangi bir faktörle ilişkili değildir (*bilgilendirici olmayan sansürleme*). Başka bir deyişle, sağkalım süresinin gözlemlenememe sebebi sağkalımı kötüleştiren/iyileştiren herhangi bir sebepten dolayı değildir. Hasta prognozu kötüleştiği için klinik bir çalışmadan ayrıldığında bu

durumun tam aksi gerçekleşmiş olur; sansürleme sağkalım süreci ile ilişkilidir (*bilgilendirici sansürleme*). Bu sansür tipleri daha detaylı sınıflandırılmaktadır (Harrell, 2001; Hosmer, Lemeshow, & May, 2008), ancak konunun kısaca anlatımını bozmamak için verilmemiştir. Sansürlenmiş veriler, sağkalım analizini diğer istatistiksel analiz yöntemlerinden ayıran en önemli özelliği olmakla birlikte analizi daha kompleks hale getirmektedir (Crowther, 2014; Rizopoulos, 2012). Sağkalım analizinde sağkalım süresi sansürlenmiş ve sansürlenmemiş gözlemler için tahmin edilmesi gerekmektedir (Hosmer et al., 2008). Sansürlenmiş verinin analizi bu sansür mekanizmalarına göre değişmektedir (Rizopoulos, 2012). Sansürleme mekanizmaları gerçek olayın zaman eksenindeki konumuna ve bilgilendirici olup olmamasına göre iki şekilde sınıflandırılır; *sağdan-bilgilendirici olmayan* sansürleme sağkalım analizinde en çok çalışılan sansürleme tipidir (Rizopoulos, 2012).

Klasik tek değişkenli istatistik analizlerinde bir rasgele değişkenin (olasılık dağılımına ait ortalama, medyan veya standart sapma (yer veya yayılım gösteren parametreleri) kümülatif dağılım fonksiyonu yardımıyla tahminlemeye ve bunları farklı gruplar arasında karşılaştırmaya çalışılır (Hosmer et al., 2008). Sağkalım analizinde ise yine tahmin edilmeye çalışılan ortalama/ortanca sağkalım süresidir ancak bu biraz daha farklı bir yaklaşımla tahmin edilir. Kümülatif dağılım fonksiyonu ($F(x)$, X rasgele değişken olmak üzere) yerine bunun tümleyeni ($1 - F(x)$) kullanılır. T gerçek sağkalım süresini gösteren rasgele değişken olsun, $T \geq 0$ ve (genellikle) sürekli bir rasgele değişkendir. $F(t) = P(T < t)$, rasgele seçilen bir kişinin sağkalım süresinin t süresinden daha az olma olasılığını ifade ederken, $S(t) = 1 - F(t) = P(T > t)$ rasgele seçilen bir kişinin sağkalım süresinin t süresinden daha uzun olma olasılığını ifade etmektedir. $S(t)$ 'ye sağkalım fonksiyonu denilmektedir. İlgilenilen olayın ölüm olduğunu varsayalım, $S(t)$ hastanın ne kadar uzun yaşayacağını gösterirken, $F(t)$ ne kadar çabuk öleceğini göstermektedir. Bu nedenle sağkalım analizinde $S(t)$ tahmin edilmeye çalışılır (Hosmer et al., 2008). $S(t)$ tahminlendikten sonra da bu fonksiyonun beklenen değeri ve kantilleri yardımıyla da ortalama veya ortanca sağkalım süreleri tahminlenebilmektedir. Sağkalım analizinde tahmin edilmek istenen bir diğer bir fonksiyon da ilgilenilen olayın anlık hızını veren risk (hazard) $h(t)$ fonksiyonudur. İlgilenilen olayın ölüm olduğunu düşündüğümüzde bu fonksiyon, bir kişinin t zamanına kadar hayatta kalması koşuluyla t zamanı

civarında küçük bir zaman aralığında ölme olasılığını ifade eder (Collett, 1993; Harrell, 2001). Bu fonksiyonları formal olarak tanımlamak gerekirse:

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u)du \quad (1)$$

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(u)du \quad (2)$$

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T \leq t + \delta t | T > t)}{\delta t}, \quad t > 0 \quad (3)$$

(1)-(3)'teki denklemlerde $f(t)$, T rasgele değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonudur. Bu tanımlara göre $h(t)$ ile $S(t)$ fonksiyonları arasında aşağıdaki gibi bir ilişki vardır:

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{\frac{P(t < T \leq t + \delta t)}{P(T > t)}}{\delta t} = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{\frac{F(t + \delta t) - F(t)}{S(t)}}{\delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + dt) - F(t)}{\delta t} = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}, \quad t > 0 \end{aligned} \quad (4)$$

Buradan,

$$h(t) = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{(1-S(t))'}{S(t)} = -\ln'(S(t)) \quad (5)$$

$$\int_0^t h(u)du = -\ln(S(t)) = H(t) \quad (6)$$

eşitliği elde edilir ve $H(t)$ kümülatif risk fonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Böylelikle, sağkalım fonksiyonu ile kümülatif risk fonksiyonu arasındaki ilişki

$$S(t) = e^{-H(t)} \quad (7)$$

olarak elde edilir. Aslında, $S(t)$, $h(t)$ ve $H(t)$ fonksiyonları aynı dağılımı üç farklı yoldan karakterize eder (Harrell, 2001). Özellikle (7)'deki ilişki sağkalım fonksiyonu için tahmincilerin $H(t)$ 'nin tahmincisi kullanılarak elde edilebileceğini gösterir (Hosmer et al., 2008). Karakterize edilen bu fonksiyonlar gerçek sağkalım süresi için tanımlanmıştır; uygulamada ise gerçek sağkalım süresi sadece olay gözlemlenen bireyler için kaydedilebilirken, olay gözlenmeyen bireyler için ise bireyin ne kadar süre takip edildiğini gösteren süre kaydedilmektedir (sansür süresi). Dolayısıyla T gerçek sağkalım süresi, gözlenen sağkalım süresi (sansür yok) ve sansür süresi (sansür var) kullanılarak tahmin edilmeye çalışılır. Sağkalım verilerinde sağdan sansürleme durumunda sağkalım süreleri $T_{gözlenen} = \min(T, T_{sansür})$ ve olayın gerçekleşip gerçekleşmediğini gösteren $d = \{1,0\}$ değişkeni birlikte kaydedilir: $(T_{gözlenen}, d)$.

Sağkalım analizinde $S(t)$, $h(t)$ ve $H(t)$ fonksiyonlarından birini tahminleyebilmek için T rasgele değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu bilinen dağılımlarla (Üstel,

Weibull, Gompertz veya Gama vb.) parametrik olarak belirlenip bu dağılımların parametreleri en çok olabilirlik tahminleme yöntemi ile tahminlenebilir (Harrell, 2001). Eğer T sağkalım süresinin dağılımı bu şekilde bilinmesine imkân yoksa parametrik olmayan bir yöntemle bu fonksiyonlardan birinin tahmin edilmesi gerekmektedir. Bu konuda sağkalım analizinde ilk yaklaşım Kaplan ve Meier tarafından 1958 yılında geliştirilen, $S(t)$ 'nin parametrik olmayan en çok olabilirlik tahmincisidir (E. L. Kaplan & Meier, 1958). İkinci yaklaşım ise Nelson-Aalen tahmincisi olarak bilinen $H(t)$ 'nin parametrik olmayan en çok olabilirlik tahmincisidir (Aalen, 1975; Nelson, 1969). Sağkalım analizinde $S(t)$ 'nin olabilirlik fonksiyonun genel formatı sansürlü gözlemlerin de dikkate alınması gerektiğinden klasik olabilirlik fonksiyon yapısından farklı olarak (*sağdan-bilgilendirici olmayan* sansürleme altında) veride n tane bireyin sağkalım süresi olduğu varsayılırsa:

$$l = \prod_{i=1}^n f(t_i)^{d_i} S(t_i)^{1-d_i} \quad (8)$$

şeklindedir (hosmer). $h(t)$ ve $H(t)$ içinde $S(t)$ ile olan ilişkilerinden faydalanarak l benzer şekilde yazılabilir, sadece parametrik olmayan formatı fonksiyonların açılımında çok az farklılık göstermektedir (Elashoff, Li, & Li, 2016).

Sağkalım analizinde sağkalım fonksiyonu farklı tedavi grupları arasında karşılaştırılmak istenebilir, bunun için birçok istatistiksel yazılım paketinde testler mevcuttur (Log-rank, Tarone-Ware, Peto-Prentice ve Wilcoxon). Bu konu tez konusu dışında olduğundan ayrıntılandırılmayacaktır. Burada tedavi grupları arasında sağkalım fonksiyonları karıştırıcı faktörler dikkate alınarak karşılaştırılmak istendiği veya sağkalıma (sağkalım süresine) etki eden potansiyel risk faktörleri neler araştırılmak istendiği durumlarda klasik regresyon mantığını sağkalım analizinde kurmak gerekmektedir.

2.1.1. Sağkalım Analizinde Regresyon

Sağkalım analizinde regresyon genellikle tahmincilerin *risk fonksiyonu* üzerine çarpımsal etkisiyle veya; *sağkalım süresi* üzerine çarpımsal veya *logaritmik skaladaki sağkalım süresi* üzerine toplamsal etkisiyle modellenir (Harrell, 2001). Risk fonksiyonunun $h(t)$ modellenmesi *oransal risk modelleri* olarak adlandırılırken, Sağkalım süresinin T (veya $\log T$) modellenmesi ise *hızlandırılmış başarısızlık süresi modelleri* olarak adlandırılmaktadır (Harrell, 2001). *Hızlandırılmış başarısızlık süresi modelleri* bu tezin kapsamında olmadığından ele alınmayacaktır.

Oransal risk modellerinde klasik regresyon analizinden farklı olarak bağımlı değişkenin beklenen değeri yerine ilgilenilen olayın riski modellenir, bir başka deyişle ortalama sağkalım süresi yerine hazard fonksiyonu modellenir (Wu, 2009). Oransal risk modeli, gözlem sürecinin başlangıcında toplanan tahmincilerinin lineer kombinasyonu $X\beta = \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \dots + \beta_kX_k$ olmak üzere aşağıdaki gibidir:

$$h(t|X) = h_0(t)e^{X\beta} \quad (9)$$

Modeldeki $h_0(t)$ fonksiyonu risk fonksiyonunun sağkalım süresinin bir fonksiyonu olarak nasıl değiştiğinin gösterirken, $e^{X\beta}$ fonksiyonu ise risk fonksiyonunun tahmincilerin fonksiyonuna göre nasıl değiştiğini göstermektedir (Hosmer et al., 2008). $X\beta = 0$ olduğunda $h(t|X) = h_0(t)$ olacağından $h_0(t)$ temel risk fonksiyonu olarak da adlandırılır. $h_0(t)$ için herhangi bir parametrik risk fonksiyonu kullanılabilir (Weibull, Gompertz ve üstel dağılımların risk fonksiyonu gibi) bu durumda model parametrik oransal risk modeli, veya $h_0(t)$ fonksiyonu için özel bir parametrik form varsayılmadan model katsayıları tahmin edilebilir bu durumda da model yarı parametrik oransal risk modeli (veya Cox oransal risk modeli, relatif risk modeli) olarak adlandırılmaktadır.

Model kümülatif risk fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu için aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$H(t|X) = H_0(t)e^{X\beta} \quad (10)$$

$$S(t|X) = S_0(t)e^{X\beta} \quad (11)$$

Parametrik oransal risk modellerinde (8)'deki olabilirlik fonksiyonu (4), (6) ve (9) kullanılarak aşağıdaki gibi elde edilir.

$$l(\beta) = \prod_{i=1}^n f(t_i)^{d_i} S(t_i)^{1-d_i} = \prod_{i=1}^n h(t_i)^{d_i} S(t_i) = \prod_{i=1}^n (h_0(t_i)e^{X_i\beta})^{d_i} e^{-H_0(t_i)e^{X_i\beta}} \quad (12)$$

Ancak Cox'un oransal modelde temel iddiası regresyon katsayılarının $h_0(t)$ 'nin tahminlenmesine gerek olmadan tahminlenebileceği olduğundan, (12)'nin yerine $h_0(t)$ 'yi içermeyen aşağıdaki kısmi olabilirlik fonksiyonunu önermiştir (Hosmer et al., 2008). $R(t_i)$, t_i zamanından hemen öncesine kadar hala yaşayan ve sansürlenmemiş kişilerin kümesini göstermek üzere ve veride n tane bireyin sağkalım süresi olduğu varsayılırsa kısmi olabilirlik fonksiyonu:

$$l(\beta) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{X_i\beta}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{X_j\beta}} \right)^{d_i} \quad (13)$$

şeklindedir. Hesaplanış biçimi şekil 1’de verilmiştir. Regresyon parametrelerinin tahminçileri, bu fonksiyonunun logaritmik dönüşümü altında β katsayılarına göre birinci dereceden türevi alınarak elde edilen denklemlerin kökü bulunarak elde edilir. Ancak bu denklemlerin kapalı formda analitik çözümleri elde edilemediğinden Newton-Raphson gibi iteratif nümerik kök bulma yöntemleri ile $\hat{\beta}$ katsayıları yaklaşık olarak tahmin edilir (Collett, 1993).

Tahminlenen Cox oransal risk modelinin yeterliliği klasik regresyon analizindeki kaldıraç (leverage) ve etkili (influential) gözlemlerin belirlenmesi, uyum iyiliğini artıklara ve uyum iyiliği istatistiklerine göre değerlendirilmesi aşamaları ile ortak ve sadece oransal risk varsayımının kontrolü bu modele özgüdür (Harrell, 2001; Hosmer et al., 2008). Bu değerlendirme adımları klasik regresyonla benzer ancak içerik olarak elde edilmeye ve değerlendirmeye farklılıklar vardır. Örneğin, artıklar klasik regresyondaki gibi gözlenen tahminlenen farkından elde edilememekte bunun yerine özel artıklar (Cox-Snell artıkları) geliştirilmiş olup bu artıklara özgü grafikler incelenmektedir ve benzer şekilde model tarafından açıklanan varyans hesabı da yine bu modele özgü uyarlanmıştır (Harrell, 2001; Hosmer et al., 2008). Değişken seçimi ve model seçimi klasik regresyonlarla benzerdir (Harrell, 2001).

Herhangi bir regresyon modelindeki bağımsız bir değişken için tahmin edilen katsayı, bu değişkendeki birim değişim başına bağımlı değişkenin bir fonksiyonunun eğimini (değişim hızını) temsil eder (Hosmer et al., 2008). Buna göre oransal risk modeli (9)’daki bağımlı değişken risk fonksiyonunun hangi dönüşüm altında bağımsız değişkenlerin lineer fonksiyonu haline geldiği ve bağımsız değişkendeki birim değişimin tanımlanması gerekmektedir. Model (9) logaritmik dönüşümle bağımsız değişkenlerin lineer fonksiyonu olarak yazılabilir:

$$\ln(h(t|X)) = \ln(h_0(t)) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (15)$$

X_j değişkenindeki bir birimlik artışın modele göre karşılığı ise

$$\begin{aligned} & \ln \left(h(t|X = \{X_1, X_2, \dots, X_j + 1, X_{j+1}, \dots, X_k\}) \right) \\ & - \ln \left(h(t|X = \{X_1, X_2, \dots, X_j, X_{j+1}, \dots, X_k\}) \right) = \beta_j \end{aligned} \quad (16)$$

ve buradan

$$\frac{h(t|X=\{X_1, X_2, \dots, X_j+1, X_{j+1}, \dots, X_k\})}{h(t|X=\{X_1, X_2, \dots, X_j, X_{j+1}, \dots, X_k\})} = e^{\beta_j} \quad (17)$$

elde edilir (Harrell, 2001; Hosmer et al., 2008). Model katsayılarının yorumu (16)'ya göre diğer tahminciler sabit tutulduğunda herhangi bir sabit t zamanında X_j tahmincisindeki bir birimlik artış logaritmik skalada riski β_j kadar artırır (Harrell, 2001; Rizopoulos, 2012). Orijinal skaladaki yorumu ise diğer tahminciler sabit tutulduğunda herhangi bir sabit t zamanında X_j tahmincisindeki bir birimlik artış (17)'deki e^{β_j} 'ye karşılık gelen risk oranını (hazard ratio) temsil eder ve riski e^{β_j} faktörü ile çarpımı kadar artırır denir. (16)'daki fark ve (17)'deki risk oranı zamana bağlı olmaması modelin temel varsayımını (risk oranı zamana bağlı değişmez) göstermektedir (Hosmer et al., 2008).

Sağkalım süresinin yukarıda anlatılan analizlerinde sadece tek bir ilgilenilen olayın gözlem süresini sonlandırması ele alınmıştır. Ancak bazen ilgilenilen olay bir kişide birden fazla sayıda gözlemlenebilir (tekrarlayan olay modelleri) veya gözlem süresini sonlandıran farklı olaylar olabilir (yarışan riskler modelleri) (Hosmer et al., 2008). Bunların dışında aynı merkez veya hastaneye ait sağkalım verileri söz konusu olduğunda aynı merkeze ait veriler ilişkili olacağından rasgele etkili sağkalım modelleri (frailty models-kırılganlık modelleri) geliştirilmiştir (Wu, 2009). (9)-(12)'de tanımlanan sağkalım modellerinde tüm tahminleyici değişkenlerin takip zamanının başlangıcında toplandığı ve zamana bağlı değişmediği varsayılmıştır. Özellikle klinik çalışmaların çoğunda birçok değişken tüm takip süresi boyunca belirli zaman noktalarında; bu değişkenlerin değişimini ve bu değişimin sağkalım süresine etkisini incelemek üzere toplanır. Bu amaçla hızlandırılmış başarısızlık süresi modelleri ve Cox oransal risk modeli zamana bağlı değişkenleri içerecek şekilde geliştirilmiştir (Hosmer et al., 2008; Wu, 2009).

2.1.2. Sağkalım analizi regresyon modellerinde zamana bağlı kovaryetler

Sağkalım analizinde çalışma süresi boyunca belirli zaman noktalarında toplanan kovaryetlerin çalışma başlangıcındaki değerleri yerine olayın gerçekleşme zamanına daha yakın değerleri ile olayın riski daha iyi tahmin edilebilir (Collett, 1993; Hosmer et al., 2008). Bu fikir ile Cox oransal modelinde zamana bağlı kovaryetler aşağıdaki gibi modellenmiştir:

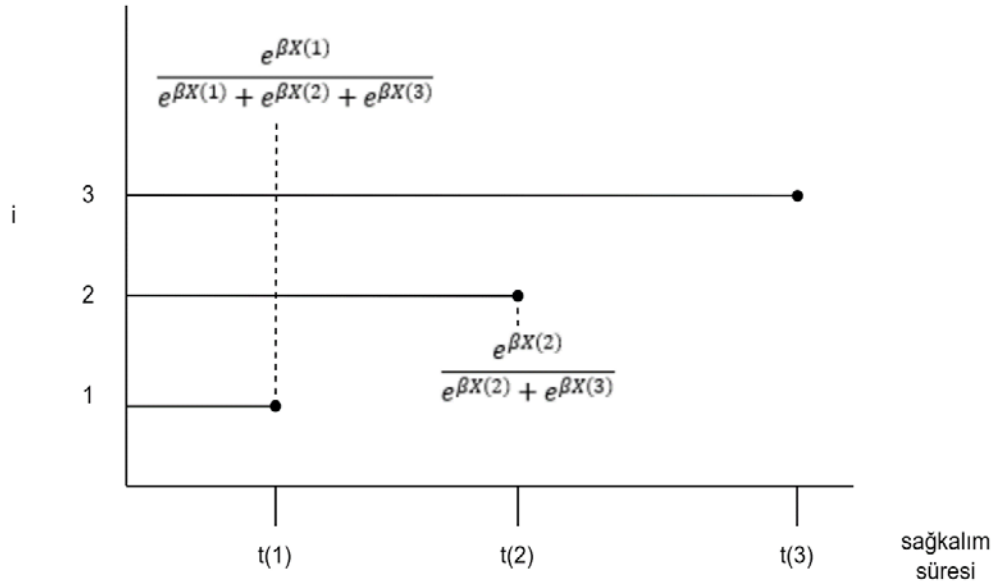
$$h(t|X(t)) = h_0(t)e^{X(t)\beta} \quad (19)$$

$h(t|X(t))/h_0(t)$ risk oranı artık sabit değil zamana bağlıdır, bu nedenle model Cox oransal risk modeli değildir. Modelde $X(t)$ zamana bağlı değişmeyen kovaryetleri de

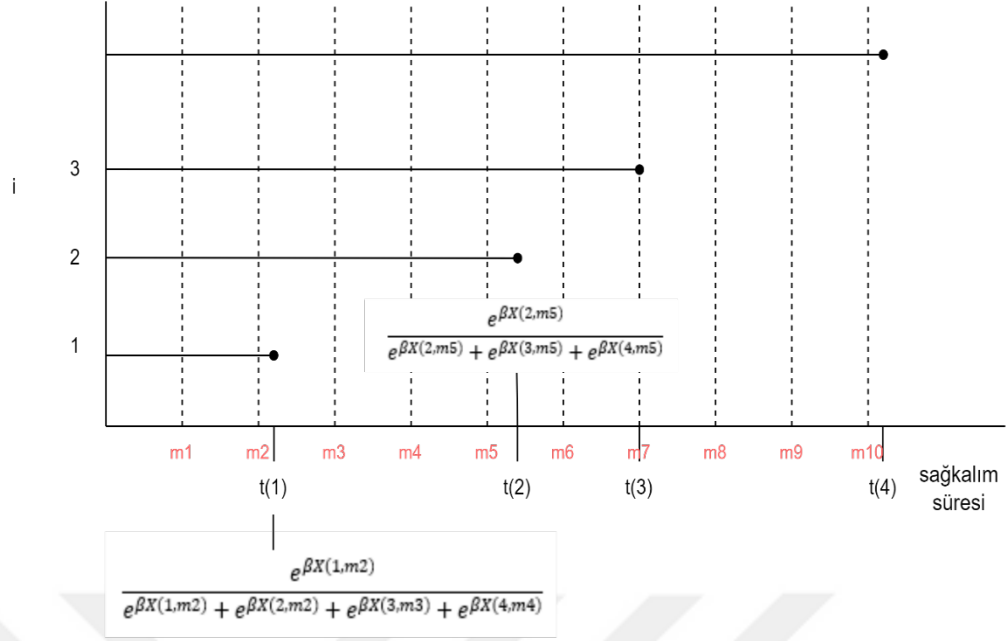
içerecek şekilde yazılabilir $(X(t)\beta + W\gamma)$. Model katsayılarının tahmini Cox oransal risk modelindeki gibi kısmi olabilirlik fonksiyonu kullanılarak yapılmaktadır. Yine, $R(t_i)$, t_i zamanından hemen öncesine kadar hala yaşayan ve sansürlenmemiş kişilerin kümesini göstermek üzere ve veride n tane bireyin sağkalım süresi olduğu varsayılırsa kısmi olabilirlik fonksiyonu:

$$l(\beta) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{X_i(t)\beta}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{X_j(t)\beta}} \right)^{d_i} \quad (20)$$

şeklindedir. Cox oransal risk modeli ve genişletilmiş modeldeki olabilirlik fonksiyon hesaplanış biçimleri (Şekil 1-2), risk fonksiyonunun Nelson-Aalen tahmincisinin hesaplanış şekli ile benzer mantıktadır. Cox oransal risk modeline benzer şekilde $\hat{\beta}$ katsayıları iteratif yöntemlerle yaklaşık olarak tahmin edilir.



Şekil 1: Cox oransal risk modeli olabilirlik fonksiyonu hesaplanışı: tüm ölüm zamanları sıralandıktan sonra (13)'teki formüle göre hesaplama yapılır. $t(1) < t(2) < t(3)$ üç kişinin ölüm sürelerini göstermek üzere (13)'teki olabilirlik fonksiyonuna ilk ikisinin katkısı gösterilmiştir.



Şekil 2: Cox genişletilmiş oransal risk modeli olabirlik fonksiyonunun hesaplanması: tüm ölüm zamanları sıralandıktan sonra (x)'teki formüle göre hesaplama yapılır. $t(1) < t(2) < t(3) < t(4)$ dört kişinin ölüm sürelerini ve m_1, m_2, \dots, m_{10} zamana bağlı kovaryetlerin ölçüm zamanlarını göstermek üzere (x)'teki olabirlik fonksiyonuna ilk iki kişinin katkısı gösterilmiştir. $t(i)$ zamanında kovaryetlerin ölçüm değeri yok ise en yakın zamandaki ölçüm alınır.

Modelin yeterliliği Cox oransal risk modeli ile benzer şekilde değerlendirilir (Collett, 1993). Model katsayılarının yorumu da yine Cox oransal risk regresyonu ile aynıdır: $X_j(t)$ kovaryetinin katsayısı e^{β_j} , t zamanında $X_j(t)$ 'deki bir birimlik artışı riski aynı zaman noktasında e^{β_j} ile çarpımı kadar artırır şeklinde yorumlanır (Rizopoulos, 2012).

(20)'deki kısmi olabirlik fonksiyonuna göre sadece $t(i)$ zamanındaki kovaryet ölçümleri kullanılmaktadır (veya $t(i)$ 'ye en yakın ölçüm zamanının değeri $t(1)$ için m_2 alınması gibi) (Allison, 2010; Collett, 1993; Klein, van Houwelingen, Ibrahim, & Scheike, 2016). Buna göre hem tüm zamansal ölçümler kullanılmamış hem de en son ölçüm kullanıldığı için kovaryetin son ölçüm zamanı ile ölüm zamanı arasında çok fazla değişmediği varsayılmış olunur. Ayrıca, model (19)'a göre $X(t)$ ardışık ölçümler arasında sabit kabul edilir (Klein et al., 2016; Rizopoulos, 2012). Bu varsayımlar

özellikle biyolojik varyasyon gösteren (ölçüm hatası içeren) kovaryetler için makul değildir (Rizopoulos, 2012).

Zamana bağlı kovaryetler (ayrıca zamana bağlı karıştırıcı faktörler) istatistik literatüründe genellikle sağkalım ve boylamsal veri analizinde ele alınmıştır. Bu değişkenler endojen ve ekzojen değişkenler olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmıştır (Diggle, 2002; Rizopoulos, 2012). Basitçe endojen değişkenler hasta yaşadığı müddet boyunca ölçülebilirken (kreatin ve sistolik kan basıncı gibi) ekzojen değişkenlerin ölçülebilmesi (yaş, zaman ve hava kirliliği gibi) için hastanın yaşamasına gerek yoktur (Collett, 1993). Endojen değişkenler için (20)'deki kısmi olabilirlik fonksiyonu uygulanamaz (Rizopoulos, 2012). Endojen değişkenlerle ilgili bir diğer durum ise hastanın vizite geldikçe ölçümleri alınabileceğinden tüm ölüm zamanlarında ilgili değerleri elde edilemeyebilir, biyolojik varyasyona da tabi olduklarından yukarıda bahsedilen son gözlemin ileriye taşınması bu değişkenler için makul bir yaklaşım değildir.

2.2. Boylamsal Veri Analizi

Boylamsal (Longitudinal) veri analizi, boylamsal çalışma tasarımlarında aynı bireyler üzerinde belirli bir zaman diliminde yapılan aynı değişkene ait tekrarlı ölçümlerin analizini konu eder. Temel amaç ilgilenilen değişken(ler)de zaman içinde gözlenen değişimi tahminlemek ve aynı zamanda ilişkili olduğu faktörleri belirlemektir (Fitzmaurice, Laird, & Ware, 2011). Örneğin, böbrek nakli hastalarında nakil sonrası kullanılan iki immün süpresif ilaçtan hangisinin on günlük süreçte daha çabuk böbrek fonksiyonlarını normale döndürdüğünün araştırıldığı bir randomize kontrollü klinik bir deneyde aynı araştırma sorusu böbrek fonksiyonlarını etkileyen alıcı ve verici özellikleri dikkate alınarak da ele alınabilir. Boylamsal verinin en önemli özelliği aynı birey üzerinde elde edilen ölçümlerin ilişkili (pozitif korelasyon gösterirler) ve zamansal bir sıraya sahip olmasıdır, dolayısıyla bu iki özelliğin analizde dikkate alınması gerekmektedir (Donald & Robert D., 2006; Fitzmaurice et al., 2011). Boylamsal verilerin bu iki temel karakteristiği yanı sıra,

- i. *Eksik gözlem*: Çalışmada bazı bireyler planlanan ziyaret zamanlarını kaçırmaları veya çalışmadan ayrılması durumunda boylamsal ölçümlerde eksik gözlemler ortaya çıkar.

- ii. Dengesizlik: Her bireyde tekrar eden ölçümlerin sayısı ve bireyler arasında ölçüm zamanları farklılık gösterebilir (Fitzmaurice et al., 2011; Wu, 2009). Dengesizlik eksik gözlemlerden veya çalışma tasarımından dolayı olabilir.
- iii. Heterojen varyans: Ölçümler hem bireyin kendi içindeki tekrarlarında hem de bireyler arasında büyük varyasyon gösterebilir (Wu, 2009).

gibi özellikleriyle de sıkça karşılaşılmaktadır, bu karakteristikler boylamsal veri analizini zorlaştırmaktadır. Boylamsal bir çalışmada zamana bağlı değişimin belirli kovaryetlerden etkilenip etkilenmediğinin incelendiği durumlarda, zamana bağlı değişen kovaryetler de söz konusu olabilir. Ancak bu tezin konusu kapsamı dışında olduğundan ele alınmayacaktır.

Boylamsal verilerin bu kompleks veri yapısına rağmen, analizinde kullanılan ilk yaklaşım *nümerik* tekrarlı ölçümleri ortalama, eğim veya fark gibi özet istatistiklerle ifade ettikten sonra elde edilen bağımsız verinin analizini klasik nümerik veriler için olan kesitsel veri analizi (t-testi, varyans analizi ve regresyon gibi) yöntemleriyle gerçekleştirmek olmuştur (Donald & Robert D., 2006; Weiss, 2005). Ancak bu yöntemlerde ne bireysel değişim ne de popülasyonun zamana bağlı değişimi ele alınmış olunur, büyük bir istatistiksel güç kaybı söz konusudur (Donald & Robert D., 2006). Nümerik boylamsal verinin çok değişkenli (aynı değişkenin tekrarlı ölçümlerini birden fazla bağımlı değişken ölçümü şeklinde düşünürsek) yapısına uygun ilk analiz tekrarlı ölçüm varyans analizi (repeated measures analysis of variance) olmuştur, bu model her bireyin farklı kesim noktası olmasına olanak sağladığından (kesim noktası bireyden bireye rassal olarak değişmesine izin verilen regresyon katsayısı olduğundan rassal etki olarak tanımlanır) tek değişkenli karma model olarak da adlandırılmaktadır (Diggle, 2002; Donald & Robert D., 2006). Bu modelde tüm zaman noktalarındaki varyanslar ve zamanlar arasındaki kovaryanslar eşit kabul edildiğinden (bileşik simetri varyans-kovaryans matrisi) iii) problemine yanıt sağlamamaktadır. Tekrarlı ölçüm varyans analizine alternatif olarak geliştirilen çok değişkenli varyans analizinde (multivariate analysis of variance) varyans-kovaryans matrisinin formu üzerine herhangi bir kısıt yoktur (Donald & Robert D., 2006). Ancak her iki yaklaşımda zamanı kategorik olarak içermekte ve dengesiz veriye izin vermemektedir (Donald & Robert D., 2006). Bu modellerin yanıt veremediği i)-iii) problemlerine yanıt verebilen aynı zamanda yanıt değişkeninin sadece nümerik değil kategorik ve sayım tipindeki yanıt değişkenlerinin de modellenbildiği karma modeller geliştirilmiştir (Donald &

Robert D., 2006). Karma modellerde birey içi korelasyon ve bireyler arası varyans modeldeki rasgele etkiler sayesinde modellenebilmektedir (Fitzmaurice et al., 2011; Wu, 2009). Ancak model parametrelerinin tahmini için kullanılan en çok olabilirlik yaklaşımında modeldeki rasgele değişkenlerin dağılımları için varsayımlar yapılmak zorundadır, bu da hesaplamayı kompleks hale getirmekte ve dağılım varsayımlardan sapma durumlarına karşı modeli hassas hale getirmektedir (Wu, 2009). Bu nedenle yarı olabilirlik (quasi likelihood) tahminleme yöntemi kullanıldığından herhangi bir dağılım varsayımında bulunmayan marjinal modeller (genelleştirilmiş tahmin denklemleri) geliştirilmiştir (Donald & Robert D., 2006; Wu, 2009). Bu modellerde ortalama ve varyans ayrı ayrı modellendiğinden kompleks nümerik hesaplamalar gerektirmez. Genelleştirilmiş tahmin denklemlerine yakın zamanda geliştirilen kovaryans desen modellerinde (covariance pattern models) birey içi ve bireyler arası varyanslar ayrı ayrı modellenmez (Donald & Robert D., 2006; Fitzmaurice et al., 2011). Ayrıca, kovaryans desen modellerinde tekrarlı ölçümlerin varyans kovaryans matrisi için belirli formlardaki özel matrisler seçilerek daha az parametre tahminlenir (Donald & Robert D., 2006; Fitzmaurice et al., 2011). Boylamsal verilerin analizinde diğer bir yaklaşım da Markov yapısını kullanan (t anındaki ölçüm önceki zamandaki ölçümlere ve t anındaki kovaryetlere bağlı olarak modellenir) geçiş modelleridir (transition models) (Diggle, 2002; Wu, 2009).

Özetlemek gerekirse, boylamsal verilerin bağımlı yapısına uygun tekrarlı ölçüm varyans analizinden başlayan analiz yaklaşımlarının hepsi birer regresyon modelidir. Bu yaklaşımlardan tekrarlı ölçüm varyans analizi, çok değişkenli varyans analizi ve çok değişkenli varyans analizini gelişmiş versiyonu kovaryans desen modelleri zamanı kategorik olarak modellerler (Donald & Robert D., 2006). İlk ikisinin aksine kovaryans desen modelleri kayıp veriye izin verse de çalışma tasarımına özgü dengesizlikle başa çıkamaz, eşit aralıklı zaman noktaları gerektirir ve diğerleri gibi heterojen varyansa izin vermez (Fitzmaurice et al., 2011). Genelleştirilmiş tahmin denklemleri kayıp veriye izin vermesi, farklı tipte yanıt değişkenlerin modellenebilmesi ve nümerik hesaplamada kolaylık olması açısından avantajlıdır. Ancak bu modellerde bireye özgü tahminleme yapılamaz ve kovaryans yapısının yanlış tanımlanması durumunda model tahminleri etkili değildir (efficient) (Wu, 2009). Geçiş modelleri farklı tipteki yanıt değişkenlerine izin vermek gibi birçok

avantajının yanı sıra parametre yorumlarında zorluk temel eleştiri noktasıdır (Molenberghs, G., & Verbeke, 2005).

Karma modellerin hesaplama kompleksliğine rağmen bu modellerde bireye özgü tahminleme yapılabilmesi, boylamsal veriye has problemlere çözüm sağlanabilmesi ve daha kompleks veri yapılarına (farklı eksik gözlem mekanizmaları, zamana bağlı kovaryetler ve ölçüm hatası içeren bağımsız değişkenler gibi) uygun geliştirilebilmesinden dolayı oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir (Wu, 2009). Burada anlatılan modeller dışında boylamsal veri analizi için yarı parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlar da mevcuttur ancak bu modellerin çoğuna karma modeller ile yakınsanabilir (Wu, 2009). Tezin konusu kapsamında birleşik modellemede karma modeller kullanıldığından devam eden bölümde karma modeller anlatılacaktır.

2.2.1. Boylamsal Veri Analizinde Karma Modeller

Kesitsel veri için olan klasik regresyon modelleri olasılık modelleri çatısı altında (veya genelleştirilmiş lineer modeller) genel bir formatta düşünülebilir. Bu konseptte regresyon modellerinin sistematik kısmında, bağımlı değişkenin beklenen değerinin bir fonksiyonunu kovaryetlerin lineer kombinasyonu ile modelleriz:

$$g(E(y_i|X_i)) = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik}, \quad i = 1, \dots, n \quad (21)$$

(21)'de $g(y) = y$ olduğunda lineer regresyon ve $g(y) = \ln(y/(1-y))$ olduğunda ise lojistik regresyon modelidir (Wu, 2009). (21)'deki tüm β_i regresyon parametreleri verideki n tane birey için de aynıdır (sabit etkiler veya popülasyon parametreleri). Karma modeller ise bu regresyon parametrelerinden bazılarının bireyden bireye rassal olarak değişmesine olanak tanır (Fitzmaurice et al., 2011). Bu bireye özgü regresyon parametreleri popülasyon parametresine bireysel etki denilen rassal etkilerin eklenmesi ile elde edilir (Wu, 2009). Bu rassal etkiler, boylamsal veri analizinde kullanılan karma modellerde birey içi tekrarlı ölçümlere ait korelasyonu ve bireyler arasındaki heterojenliği modelleyebilmek için kullanılır (Fitzmaurice et al., 2011).

Boylamsal veriyi i . bireyin n_i tane tekrarlı ölçümüne ait vektör $Y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})^T$ ile ifade edelim. Burada y_{ij} i . bireyin t_{ij} zamanındaki ölçüm değerini göstermektedir; $i = 1, \dots, n$ ve $j = 1, \dots, n_i$.

Boylamsal veriyi tüm bireyler üzerinden (Y, t) eksenlerinde düşünürsek, Y yanıt değişkeninin t zamana bağlı değişimi bir doğru tanımlar (ilişkinin doğrusal olduğunu

varsayalım), kesitsel veriden tek farkı bu doğruyu her birey için (Y_i, t) temsil edebiliriz. Tüm y_{ij} ölçümlerinin zamana bağlı değişimini gösteren $\beta_0 + \beta_1 t$ gibi bir doğru (y_{ij}, y_{ik}) tekrarlı ölçümleri arasındaki korelasyonu bireyler arasındaki heterojeniteye (doğruların her birinin kesim noktası birbirinden oldukça uzak) cevap verecek şekilde modelleyen doğrusal karma model aşağıdaki tanımlanır:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + b_{0i} + e_{ij} \quad (22)$$

burada $i = 1, \dots, n$ ve $j = 1, \dots, n_i$, rassal hata $e_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ birey içi varyasyonu, rassal etki $b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2)$ bireyler arası varyasyonu tanımlar (lang wu page 28, fitzmauricepage 191). Modelde ayrıca, e_{ij} rassal hatalar rassal etki üzerinden koşullu bağımsız olmakla birlikte, e_{ij} ve b_{0i} birbirinden bağımsız varsayılır.

(22)'de y_{ij} 'nin rassal etkiye göre koşullu beklenen değeri, herhangi bir bireye ait ortalama zaman değişimi profilini (doğrusunu) verir (koşullu ortalama):

$$E(y_{ij}|b_{0i}) = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + b_{0i} \quad (23)$$

Tüm bireylerin ortalama zaman değişimi profillerinin beklenen değeri ise popülasyona ait ortalama zaman değişim profilini verir (marjinal ortalama):

$$E(E(y_{ij}|b_{0i})) = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} \quad (24)$$

(23) ve (24) karma modellerde hem bireye özgü hem de popülasyona özgü çıkarım yapılabileceğini göstermektedir. Her y_{ij} için marjinal varyans bireyler arası ve birey içi varyansın toplamıdır:

$$\begin{aligned} var(y_{ij}) &= var(\beta_0 + \beta_1 t_{ij} + b_{0i} + e_{ij}) = var(b_{0i} + e_{ij}) = var(b_{0i}) + \\ var(e_{ij}) &= \sigma_b^2 + \sigma^2 \end{aligned} \quad (25)$$

Herhangi iki ölçüm arasındaki marjinal kovaryans ise bireyler arası varyansa eşittir:

$$cov(y_{ij}, y_{ik}) = cov(\beta_0 + \beta_1 t_{ij} + b_{0i} + e_{ij}, \beta_0 + \beta_1 t_{ik} + b_{0i} + e_{ik}) = \sigma_b^2 \quad (26)$$

Buradan $corr(y_{ij}, y_{ik}) = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \sigma^2}$ elde edilir, bu da karma modelde aynı bireye ait tekrarlı ölçümlere aynı rassal etki tanımlanması tekrarlı ölçümler arası korelasyonun tanımlandığını gösterir (Fitzmaurice et al., 2011; Wu, 2009).

(22)'deki rassal kesim noktası içeren doğrusal karma model genel olarak yazılırsa:

$$Y_i = X_i \beta + Z_i b_i + e_i, \quad i = 1, \dots, n \quad (27)$$

$$b_i \sim N(0, G) \quad ve \quad e_i \sim N(0, R_i) \quad (28)$$

R_i her bireyin tekrar sayısına uygun boyutta tanımlanabildiğinden karma modeller dengesiz veriye izin verebilmektedir. (23) ve (24) genel formatta aşağıdaki gibi elde edilir:

$$E(Y_i|b_i) = X_i\beta + Z_i b_i \quad (29)$$

$$E(E(Y_i|b_i)) = X_i\beta \quad (30)$$

Koşullu kovaryans $cov(Y_i|b_i) = R_i$ ve marjinal kovaryans $cov(Y_i) = Z_i G Z_i^T + R_i$ Y_i 'lerin b_i üzerinden koşullu bağımsızlığından karma modellerde marjinal dağılım üzerinden olabirlilik fonksiyonu oluşturulur, rassal etkilere gizil (latent) değişken gibi davranılır (Fitzmaurice et al., 2011; Ivanova, Molenberghs, & Verbeke, 2016).

$$f(Y_i, b_i) = f(Y_i|b_i)f(b_i) \quad (31)$$

Y_i 'nin marjinal dağılımı

$$f(Y_i) = \int f(Y_i|b_i)f(b_i)db_i \quad (32)$$

ve Y_i 'lerin koşullu bağımsızlık varsayımından

$$f(Y_i|b_i) = f(Y_{i1}|b_i)f(Y_{i2}|b_i) \dots f(Y_{in_i}|b_i) \quad (33)$$

yazılabildiğinden olabirlilik fonksiyonu marjinal dağılım üzerinden

$$l = \prod_1^n f(Y_i) = \prod_1^n \int f(Y_i|b_i)f(b_i)db_i \quad (34)$$

elde edilir, böylelikle sadece G, β ve R_i için maksimize edilebilir. (28)'deki model varsayımlarına göre de koşullu olasılık dağılımı;

$$f(Y_i|b_i) \sim N(X_i\beta + Z_i b_i, R_i) \quad (35)$$

ve marjinal olasılık dağılımı

$$f(Y_i) \sim N(X_i\beta, Z_i G Z_i^T + R_i) \quad (36)$$

elde edilir. Doğrusal karma modellerde istatistiksel çıkarım marjinal model üzerinden gerçekleştirilir. Ardından rassal etkiler ampirik bayesçi yaklaşımla tahminlenir. Tamamen benzer ilerleyiş genelleştirilmiş karma modeller için de geçerlidir.

$f(Y_i|b_i)$ üstel dağılım ailesinden gelmek üzere genelleştirilmiş karma model aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$g(E(Y_i|b_i)) = X_i\beta + Z_i b_i \quad (37)$$

$$E(Y_i|b_i) = g^{-1}(X_i\beta + Z_i b_i) \quad (38)$$

$$f(Y_i|b_i) = \exp \left\{ \sum_{j=1}^{n_i} \frac{[y_{ij}\varphi_{ij}(b_i) - c\{\varphi_{ij}(b_i)\}]}{a(\varphi)} - d(y_{ij}, \varphi) \right\} \quad (39)$$

φ_{ij} lokasyon parametresi, a ölçeklendirme parametresi, c ve d ise üstel fonksiyon farklı ailelerini geçiş yapmayı sağlayan özel fonksiyonlardır. Olabirlilik fonksiyonu (34) ile aynı şekilde oluşturulur.

Boylamsal veri analizinde popülasyon parametrelerinin yorumu kesitsel regresyon modelindeki ile aynıdır, model tanısal artık grafikleri marjinal ve koşullu artıklar olmak üzere iki farklı grafik incelenerek yapılmaktadır. Boylamsal verilerde kayıp verilerin söz konusu olduğu durumlarda en çok olabilirlik fonksiyonu ile yapılan çıkarımlar kayıp veri mekanizması rassal olmadığı durumda (bağımlı değişkeni gözlemlenmemesi sebebi bağımlı değişkenin gözlemlenmeyen değerine bağlı olması) geçerli değildir. Bu durumda birleşik modellerin kullanılması gerekmektedir.

Bir boylamsal çalışmada böbrek nakli sonrası greft kaybına kadar geçen süre ve böbrek fonksiyon biyobelirteçlerinin değişimi temel ilgilenilen değişkenler olabilir. Böyle bir çalışmada araştırma soruları

- i. Greft sağkalımı ile biyobelirteçler arasında bir ilişki var mı?
- ii. Eğer bir ilişki varsa, greft sağkalım olasılıklarını tahmin ederken biyobelirteç verileri nasıl kullanılabilir?

şeklinde sorulduğunda boylamsal ve sağkalım verilerinin birlikte modellenmesi gerekmektedir. Aşağıdaki bölümde birleşik modeller tanıtılacaktır.

2.3. Boylamsal Veriler ile Sağkalım Verilerinin Birleşik Modellemesi

Sağkalım analizi kısmında bahsedilen Cox risk regresyonunda zamana bağlı kovaryetlerin modellenmesindeki sorunların çözümü ve boylamsal veri analizindeki bilgilendirici kayıp veri mekanizması veya bilgilendirici vizit deseni problemlerine çözüm birleşik modeller ile sağlanmıştır.

Basit birleşik model boylamsal ve sağkalım alt modeli olmak üzere iki modelden oluşur ve bu iki modeli tahminleme kısmında ortak tahminler.

Boylamsal alt modeli doğrusal karma model ile gösterilirse

$$y_i(t) = m_i(t) + e_i(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (40)$$

$$m_i(t) = X_i(t)\beta + Z_i(t)b_i \quad (41)$$

$$b_i \sim N(0, G) \text{ ve } e_i(t) \sim N(0, \sigma^2) \quad (42)$$

Bir önceki bölümle buradaki $y_i(t)$ gösterim farklılığı sağkalım modeli ile ortak modelleyebilmek için $y_{ij} = y_i(t)$ şeklinde zaman indisi j yerine t kullanılmıştır.

Sağkalım alt modeli $M_i(t)$ t anına kadar olan boylamsal bilgi, W_i sabit kovaryetler olmak üzere aşağıdaki gibidir:

$$h_i(t|M_i(t), W_i) = h_0(t)e^{\{W_i\gamma + \alpha m_i(t)\}}, \quad t > 0 \quad (43)$$

Buradaki α 'nın yorumu zamana bağlı Cox regresyon ile tamamen aynıdır, t anındaki zamana bağlı kovaryet değeri ile risk ilişkilendirilir. Bu iki modeldeki tüm parametrelerin tahmini için $\theta = (\theta_T, \theta_y, \theta_b)$ tüm parametreleri göstermek üzere $f(y_i, T_i, d_i, b_i; \theta)$, ortak dağılım fonksiyonuna ihtiyaç vardır. Karma modellerdeki benzer mantıkla b_i gizil değişken gibi düşünülerek $f(y_i, T_i, d_i; \theta)$ marjinal dağılımı üzerinden olabilirlik fonksiyonu yazılır:

$$f(y_i, T_i, d_i; \theta) = \int f(y_i, T_i, d_i | b_i; \theta) f(b_i) db_i \quad (44)$$

$$l = \prod_{i=1}^n f(y_i, T_i, d_i; \theta) = \prod_{i=1}^n \int f(T_i, d_i | b_i; \theta) f(y_i | b_i; \theta) f(b_i; \theta_b) db_i \quad (45)$$

Koşullu bağımsızlık varsayımından

$$f(y_i, T_i, d_i | b_i; \theta) = f(y_i | b_i; \theta) f(T_i, d_i | b_i; \theta) \quad (46)$$

dir. $f(T_i, d_i; \theta) = h(T_i; \theta_T)^{d_i} S(T_i; \theta_T)$ ve $S(t) = e^{-H(t)}$ eşitliklerinden

$$\begin{aligned} f(T_i, d_i | b_i; \theta) &= h_0(T_i) \exp(W_i \gamma \\ &+ \alpha m_i(T_i)) \exp\left(-\int_0^{T_i} h_0(s) \exp(W_i \gamma + \alpha m_i(s)) ds\right) \end{aligned} \quad (47)$$

elde edilir. Buradan çıkarılacak en önemli sonuç sağkalım modelinde her ne kadar $m_i(t)$ kullanılsa da tahminleme yapılırken t anına kadra olan tüm boylamsal bilgi (47)'deki $\exp\left(-\int_0^{T_i} h_0(s) \exp(W_i \gamma + \alpha m_i(s)) ds\right)$ ifadede kullanıldığıdır. Olabilirlik fonksiyonunun maksimizasyonu için nümerik integrasyon yöntemleri ardından yaklaşık çözüm yöntemlerini kullanılması gerekmektedir.

Karma modelde nümerik değişken yerine kategorik değişken modellenmek istenirse doğrusal karma model yerine genelleştirilmiş karma model kullanılır ve (46)'daki olabilirlik fonksiyonuna (39) yerleştirilir. Çoklu boylamsal veriler söz konusu olduğunda ise çok değişkenli karma model kullanılır. Q tane boylamsal değişken olduğu düşünülürse:

$$f(y_i; \beta, \varphi) = \exp\left\{\sum_{q=1}^Q \sum_{j=1}^{n_i} \frac{[y_{ijq} \varphi_{ijq}(b_{iq}) - c_q \{\varphi_{ijq}(b_{iq})\}]}{\alpha_q(\varphi_q)} - d_q(y_{ijq}, \varphi_q)\right\} \quad (48)$$

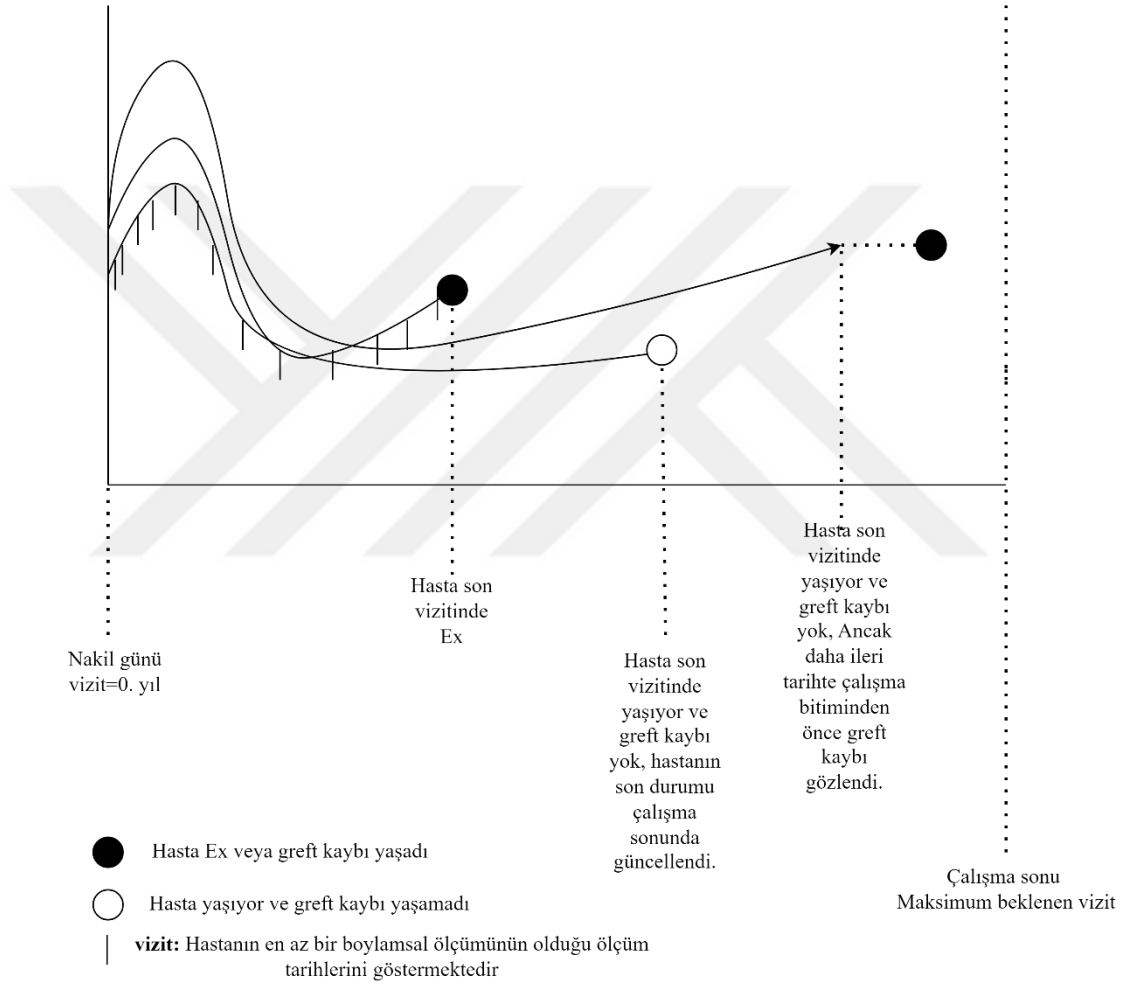
$$g_q(E(y_{iq}(t) | b_{iq})) = X_{iq}(t) \beta + Z_{iq}(t) b_{iq} \quad (49)$$

$$h_i(t | M_i(t), W_i) = h_0(t) e^{\{W_i \gamma + \sum_q \alpha m_{iq}(t)\}} \quad (50)$$

(45)'teki olabilirlik fonksiyonda yerine $f(y_i | b_i; \theta) = \prod_q f(y_{iq} | b_{iq}; \theta)$ yazılır.

2.3.1. Birleşik Modellerin Veri Yapısı

Birleşik modellerde sağkalım ve boylamsal süreç olmak üzere iki ayrı veri seti kullanılmaktadır. Aşağıda tezinde uygulama verisinin konusu olan böbrek nakil verisi için sağkalım ve boylamsal süreç gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Birleşik modellerde sağkalım ve boylamsal süreç olmak üzere iki ayrı veri seti kullanılmaktadır.

Şekilde vizit tarihleri boylamsal verilerin ölçüm zamanlarını göstermek üzere sağkalım süresi nakil tarihinden olay gözlenene kadar olan süre (siyah noktalarda gözlenen tarih-nakil tarihi), boylamsal verilerin elde edildiği süre ise ölçümün elde

edildiği son ziyaret tarihi ile nakil tarihi arasındadır. Olaylar (siyah noktalar) hastanın son ziyaret tarihinde veya çalışma sonlanım noktasından önce son ziyaret tarihinden ileri bir tarihte gözlenebilir. (45)-(47) denklemlerinde tanımlanan olasılık fonksiyonunda sağkalım modelinde karma model ile tahminlenen eğrinin olay anındaki $m_i(t)$ değerine ihtiyaç vardır (klasik Cox regresyonundaki gibi). Olayın son numune tarihinden sonra gözleendiği durumda bu değer klasik zamana bağlı Cox regresyonda mevcut değilken, karma modelde kişiye özgü ve popülasyona özgü eğriler kayıp veriler varken fit edilebildiğinden $m_i(t)$ bilgisi bu kişi için de mevcuttur (verisi tam olan diğer hastaların bilgisi de kullanıldığından t [0-çalışma sonu] arasında hem tüm bireyler hem de popülasyon için fit edilmektedir). Sağkalım verisinin boyutu [hasta sayısı, kesitsel veri sayısı+sağkalım süresi+olay bilgisi] iken boylamsal verinin boyutu [hasta sayısı x her hastanın ziyaret sayısı, boylamsal değişkenler+kesitsel değişkenler] şeklinde düşünülebilir.

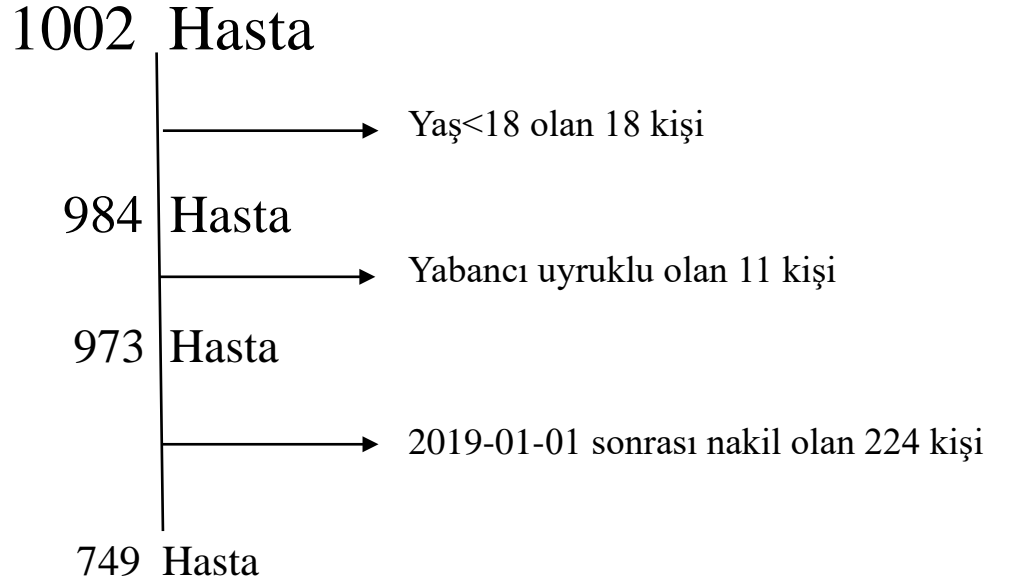
Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırma tipi

Araştırma tasarımı tarihsel kohort çalışmadır.

3.2. Araştırma popülasyonu

Tez kapsamında çalışılmış olan uygulama verisi Acıbadem Bursa Hastanesinin Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'na başvurularak teslim alınmıştır (Ek-1). Buna göre 2011 Aralık-2021 Ocak tarihleri arasında böbrek nakli olan toplam 1002 hastaya ait kesitsel ve boylamsal (~88000 satır) veri bulunmaktadır. Hastaneye sadece nakil olmak için gelip nakil olduktan sonra ülkelerine geri dönen yabancı uyruklu hastaların takipleri olmadığından yabancı uyruklu hastalar ve çocuk hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Greft kaybı sağkalım süresini zamana bağlı ölçülen biyobelirteçlerle birleşik model ile tahminleyen çalışmaların tümü kovid dönemi öncesi yapıldığından sonuçların karşılaştırılabilir olması için nakil tarihleri 2011 Aralık ile 2019 Aralık arasında sınırlandırıldı. Çalışma süresi ise 2011 Aralık ile 2020 1 Ocak arasında tanımlandı, böylelikle son nakil hastasının bir yıl takibi sağlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 4: Örneklem akış diyagramı

3.3. Araştırma verileri

749 hastaya ait Acıbadem Bursa Hastanesinin Böbrek nakli verilerinde eksik olan kesitsel veriler çeşitli veri kaynaklarından (olgu rapor formları: docx, patoloji raporları: pdf ve hastane veri tabanı vb.) tamamlanmaya çalışılmış, minimum sayıda kayıp veri hedeflenmiştir.

3.4. Araştırma çıktı değişkenleri

Greft kaybı: Hastanın ölümü veya kronik diyaliz ve/veya yeniden transplantasyon gerektiren geri dönüşümsüz greft hasarı nedeniyle transplantasyondan sonra herhangi bir zamanda meydana gelen böbrek fonksiyonunun yokluğu olarak tanımlanmıştır.

Bu kompozit sonlanım noktası içinde geçen greft fonksiyon kaybı ve disfonksiyonu çalışmada aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Greft fonksiyonunun kaybı: Kronik diyaliz ve/veya yeniden transplantasyon gerektiren geri dönüşü olmayan greft hasarıdır.

Greft disfonksiyonu: Böbrek nakli sonrası greft disfonksiyonu sıklıkla klinik olarak asemptomatiktir ve genellikle serum kreatinin seviyesinde bir artış ile glomerüler filtrasyon hızında buna karşılık gelen bir azalma olarak tespit edilir. Tanısal değerlendirme kan testlerini, idrar tahlilini, transplant ultrasonografisini, radyonüklid görüntülemeyi ve greft biyopsisini içerebilir. Transplantasyondan sonra erken veya geç ortaya çıksa da, greft disfonksiyonu, nedeninin belirlenmesi ve sonraki yönetimin hızlı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Akut ret, kalsinörin inhibitörlerinden kaynaklanan ilaç toksisitesi ve BK virüsü nefropatisi erken veya geç ortaya çıkabilir. Daha sonraki diğer nedenler arasında transplantasyon glomerülopatisi, tekrarlayan glomerülonefrit ve renal arter stenozu yer alır.

Böbrek fonksiyonu biyobelirteçleri:

- i. Serum kreatin düzeyi (KRE: mg/dl): Kreatinin, kas hücrelerinin doğal metabolizması sırasında oluşan ve kanda bulunan atık bir üründür. Sağlıklı böbrekler, kreatini kandan temizleyerek idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırır. Böbreklerin normal fonksiyonunu sürdürdüğü durumlarda kreatinin seviyeleri genellikle dengede kalır. Ancak, böbreklerin işlevi bozulmaya başladığında,

kreatinin kanda birikmeye başlar. Bu nedenle, serum kreatinin düzeyi, böbreklerin ne kadar iyi çalıştığına dolaylı bir göstergesidir. Yetişkinler için serum kreatinin normal değeri, erkeklerde 0.50 mg/dL ile 1.40 mg/dL iken, kadınlarda 0.50 mg/dL ile 1.30 mg/dL'dir.

- ii. Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate mg/dk/1,73²): Glomerüller, böbreklerdeki önemli yapılar arasında yer alır ve kandan atık ürünlerin uzaklaştırılmasını sağlamanın yanı sıra, kan hücreleri ve protein gibi önemli bileşenlerin kaybının önlenmesine de katkıda bulunur. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR), her bir nefronun fonksiyon gösterdiği böbrekte, glomerüllerden birim zamanda süzülen plazma miktarının toplamını ifade eder. eGFR ise kreatin, yaş, kilo ve cinsiyet bilgileri kullanılarak böbreklerin çalışma hızını ortaya çıkararak glomerüllerin her dakika ne kadar kan temizlediğini ölçer. eGFR>90 normal kabul edilirken 60 genellikle böbrek fonksiyonu açısından sınır olarak değerlendirilir.
- iii. Hemotokrit düzeyi (HCT: %): Hematokrit kırmızı kan hücrelerinin hacminin, dolaşımdaki kanın hacmine oranını ifade eden bir ölçümdür. Bu test, anemiyi belirlemede önemli bir araçtır, çünkü kırmızı kan hücrelerinin taşıdığı oksijen eksikliği olan anemi, genellikle böbrek hastalığının erken evrelerinde ortaya çıkar. Sağlıklı bir yetişkin için normal hematokrit seviyesi genellikle %38-45 arasında olmalıdır.
- iv. Kan üre azotu (BUN: Blood urea nitrogen mg/dl): Vücudumuzda proteinler sindirildiğinde ortaya çıkan azotun bir sonucu olarak üre üretilir. Bu üre, kana karışır ve ardından böbrekler tarafından süzülerek vücuttan atılır. Doğal olarak oluşan bir atık olan ürenin kandaki seviyesi genellikle BUN testi kullanılarak ölçülür. Bu test, vücuttaki üre miktarını belirleyerek böbrek fonksiyonları hakkında bilgi sağlar. Kanda bulunması gereken normal üre değer aralığı 7-20 mg/dl iken, 20 mg/dL'nin üzerindeki bir değer böbreğin tam olarak çalışmadığına başka sebeplerle (dehidrasyon ve kalp yetmezliği gibi) birlikte işaret eder.
- v. Hemoglobin (HGB: g/dl): Hemoglobin kırmızı kan hücrelerinin içinde bulunan ve oksijeni vücut hücrelerine taşıyan önemli bir bileşendir. Nakil sonrası anemi durumunu değerlendirmek için genellikle hemoglobin ve hematokrit ölçümleri

kullanılır. Kanda hemoglobin seviyesinin yaklaşık üç katı kadar hematokrit değeri bulunur. Normalde, sağlıklı bir yetişkinin hemoglobin düzeyi genellikle 12-15 g/dL arasındadır.

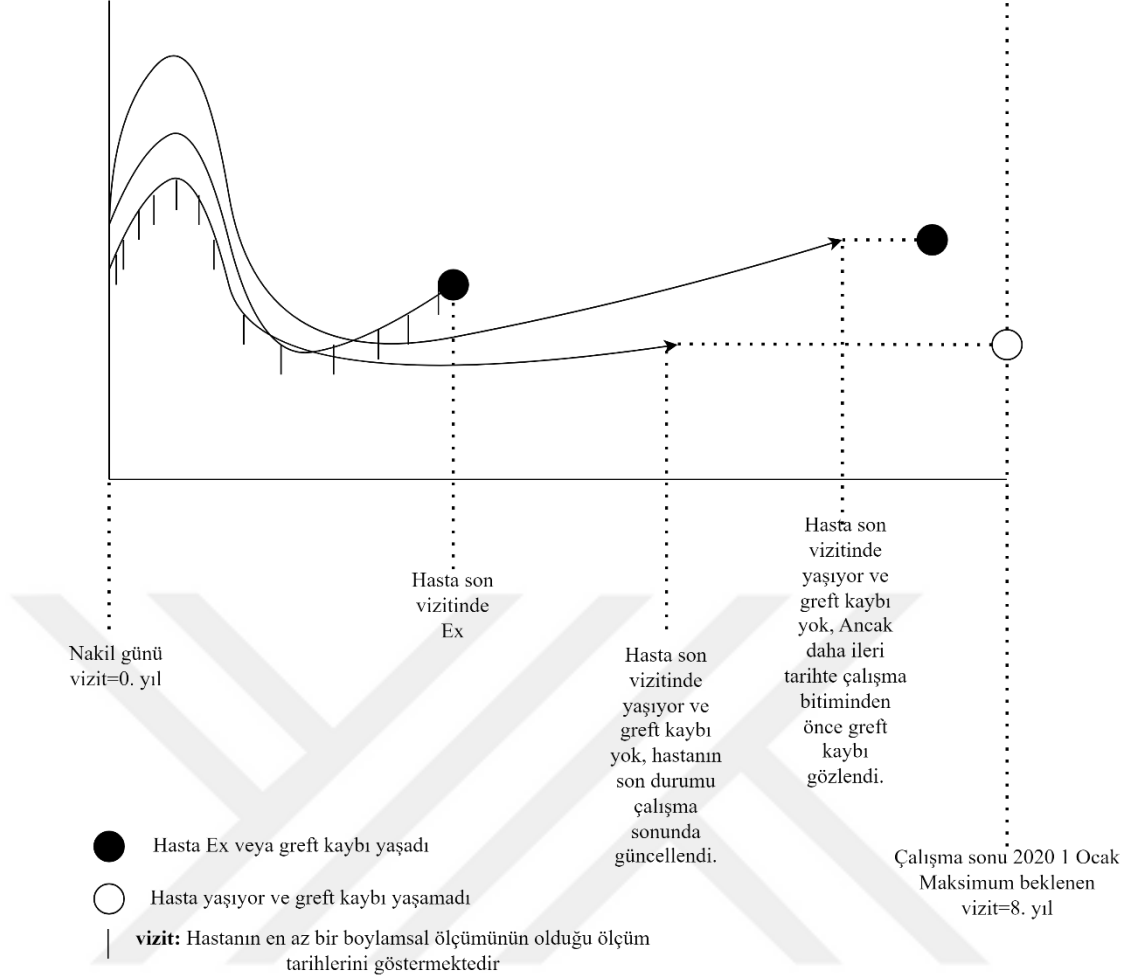
- vi. Proteinüri (Pozitif/Negatif): Böbrek fonksiyonları bozulduğunda, idrardaki albümin ve diğer protein miktarları genellikle artar ve bu duruma proteinüri adı verilir. Bu test sonucunun negatif olması, normalde idrarda fazla miktarda protein bulunmadığını gösterir.

Çalışmanın temel çıktı değişkenleri: Birleşik sonlanım noktası olan “greft kaybına” kadar geçen süre (ölüm veya böbrek fonksiyonunun yokluğu olaylarından hangisi ilk gözlemlenirse şeklinde tanımlanmıştır) ve nakil sonrası dönemde böbreğin iyi çalışıp çalışmadığını gösteren biyobelirteçlerdir. Çalışmada eGFR yerine daha az kayıp veri içerdiğinden serum KRE düzeyleri kullanılmıştır.

Temel çıktı değişkenleri için ele alınan risk faktörleri: Cinsiyet, nakil yaşı, donör tipi ve toplam yanlış-eşleşme sayısı, diyaliz tipi ve diyaliz süresi, rejeksiyon tiplerinden birini geçirme durumu, etyoloji tipleridir. Bu faktörlerin tercih edilmesinin sebebi kayıp veri içermemesi ve veri kontrollerinin bölüm 3.3’te belirtilen farklı veri kaynaklarından sağlanmış olunmasıdır. Literatürde geçen diğer risk faktörlerinden hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık veya donör özellikleriyle ilgili kayıp veriler söz konusu olduğundan değerlendirilmeye alınamamıştır.

3.5. Araştırma çıktı değişkenlerinin gözlenme zamanları

Çalışma retrospektif olsa da nakil süreci sonrası çalışma çıktı değişkenlerinin gözlenme zamanları çalışma verisinin ve varsayımlarının anlaşılabilirliğini artıracığından aşağıda şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 5: Nakil sonrası süreçte boylamsal veri toplama zamanları ve olay gözlenme zamanları. Nakil gününden sonra vizit zamanlarında elde edilen ölçümlere göre bir boylamsal verinin hipotetik eğrileri olası üç sonuç için (üç hasta üzerinde) gösterilmiştir. Eğriler sürekli gibi görünse de sadece bir hasta eğrisi üzerinde gösterilen dikey çizgiler kesikli ölçüm zamanlarını göstermektedir. Çalışma zamanına göre çizilseydi her hastanın çalışmaya girişi farklı zamanlarda olacaktı.

Çalışmada kullanılan verilerde hastalarda greft kaybı son vizit zamanı (son numune alın tarihi) gözlemlenmiş olabilir veya son vizit zamanı ile 2020 1 Ocak öncesinde herhangi bir tarihte olabilir. Olay gözlenmeyen hastalarda ise hastaların son durumu 2020 1 Ocak için olgu rapor formlarından ve hastane veri tabanından kontrol edilmiş, ancak son numune tarihi yine 2020 1 Ocak öncesi olabilir. Bu veri yapısına ve olay gözlenme mekanizmasına göre sağkalım süreleri sağdan sansürlüdür.

3.6. İstatistik modeller

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum, maksimum değerler kullanılarak özetlenmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiş ve R yazılımı (R software, version 4.0.5, package: arsenal, JMbayes2 birleşik model için, survival oransal hazard testi için, MuMIn karma model R^2 hesabı için, GLMMadaptive, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>) kullanılmıştır. Analizlerde hem frekansçı (tek değişkenli keşifsel veri analizlerinde ve alt modellerde) ve hem de bayesçi yaklaşımlar (birleşik model için) kullanılmıştır. Greft kaybı sonlanım noktasının (birleşik olay) yanı sıra klinik literatüre katkı olması açısından greft sağkalımı ve hasta sağkalımı olmak üzere sağkalım süreleri ayrı ayrı Kaplan Meier eğrisi ile tahminlenmiştir.

Sağkalım alt modelindeki risk faktörleri tekli Cox regresyon model sonuçlarına, klinik bilgiye ve veri içeriğinin eksiksiz ve kesin olmasına göre karar verilmiştir. Cox regresyon varsayımı orantısız risk Schoenfeld rezidü testi ile incelenmiştir. Birleşik modellerde temel risk fonksiyonunun parametrik olarak tanımlanması gerektiğinden birleşik model içinde B-spline ile tahminlenmiştir (JMbayes2 paketi içinde otomatik yönerge).

Boylamsal alt modelde ise tüm nümerik boylamsal değişkenlerin zamana bağlı değişimi üç düğüm noktalı doğal spline ile modellenmiş aynı zamanda bu modelde yaş, cinsiyet ve donör tipi sabit etkileri ile rassal kesim noktası ve rassal eğimlerin (düğüm noktaları) yer almıştır. Model tarafından açıklanan koşullu varyans (sabit etkiler+rassal etkiler) ile model artıklarının normalliği kontrol edilmiştir. Proteinüri için rassal kesim noktası ve eğimin sadece zaman sabit etkisinin yer aldığı geliştirilmiş doğrusal karma model (binom logit link fonksiyonu ile) kullanılmıştır.

Çok değişkenli birleşik modellerde için en çok olabilirlik tahmincisinin hesaplama zorluğundan dolayı bayesçi yaklaşımla tahmin yapılmıştır. Tüm boylamsal değişkenlerin greft kaybı ile ilişkisi tek değişkenli birleşik modeller ile incelenmiştir. eGFR kayıp veri sayısının fazlalığından dolayı, kan üre azotunun tek başına değerlendirilirken kreatine ihtiyaç duyulmasından dolayı tercih edilmemiştir. Kreatin, hematokrit ve proteinüri çok değişkenli birleşik modelde denenmiş ancak proteinüri parametreleri yakınsamadığından modelden çıkarılmıştır.

3.6.1. Analiz planı

Böbrek nakli sonrası süreç erken (1 yıl içinde) ve geç dönem (1 yıldan sonra) olmak üzere klinik olarak ikiye ayrılır. Bu nedenle sağkalım süreci ile boylamsal süreç ilişkilendirilirken

- i. Tüm hastaların (n=749) verisi kullanılarak
- ii. İlk 1 yıl içinde greft kaybı yaşayanlar ve olay gözlenmeyip 1 yıldan az takibi olanlar dışlanarak (n=610)

oluşturulan modellerin duyarlılığının test edilmesi planlanmıştır.



Bulgular

Bu bölümde alıcı ve vericilerin demografik ve klinik özellikleri ile modelleme sonuçları özetlenmiştir.

4.1. Demografik Özellikler

Buna göre alıcıların %36,6'sı kadın, ortalama yaş 46 ve en yaşlı nakil hastası 79 yaşındadır. 10 hastaya Acıbadem hastanesinde ikinci nakil yapılırken, tüm hastaların sadece %2'si ikinci naklidir. KBH nedeni ilk sırada diyabet ve ikinci sırada glomeronefrit gelmektedir. Hastaların %64,2'si nakil öncesi hemodiyalize girerken, %25,1'i diyalize girmeden nakil olmuştur (Tablo 1). 13 kişiye dual böbrek nakli yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Alıcıların özellikleri

	(N=749)
Cinsiyet	
Erkek	475 (%63,4)
Kadın	274 (%36,6)
Yaş	
Ort. (SS)	44,5 (11,9)
Medyan (Min-Maks)	46,0 (18,0 - 79,0)
VKI	
Kayıp Veri	16
Ort. (SS)	25,4 (4,7)
Medyan (Min-Maks)	24,8 (11,8 - 47,6)
Kan grubu	
A	334 (%44,6)
AB	64 (%8,5)
B	139 (%18,6)
O	212 (%28,3)
İkinci Nakil	15 (%2,0)
Sigara	
İçmiyor	220 (%29,4)
İçiyor	49 (%6,5)
Eski İçici	116 (%15,5)

	(N=749)
Bilinmiyor	364 (%48,6)
Alkol	
İçmiyor	358 (%47,8)
İçiyor	6 (%0,8)
Eski İçici	21 (%2,8)
Bilinmiyor	364 (%48,6)
KAH	
Kayıp Veri	2
Yok	238 (%31,9)
Var	147 (%19,7)
Bilinmiyor	362 (%48,5)
HT	
Kayıp Veri	2
Yok	127 (%17,0)
Var	298 (%39,9)
Bilinmiyor	322 (%43,1)
KBH nedenleri	
Glomeronefrit	58 (%7,7)
İkincil glomeronefrit	32 (%4,3)
TİN	13 (%1,7)
Polikistik Böbrek	48 (%6,4)
Genetik	9 (%1,2)
Diyabet	85 (%11,3)
Nörojenik Mesane	4 (%0,5)
VUR	28 (%3,7)
Diyaliz Tipi	
CAPD-periton diyalizi (PD)	50 (%6,7)
HD+PD	30 (%4,0)
Hemodiyaliz (HD)	481 (%64,2)
Preemptif (Diyalize girmeyen)	188 (%25,1)
Toplam Diyaliz Süresi	
Ort. (SS)	44,7 (57,0)
Medyan (Min-Maks)	13,0 (0,0 - 324,0)
Nakil Öncesi KRE	
Kayıp Veri	117
Ort. (SS)	7,5 (2,8)
Medyan (Min-Maks)	7,0 (1,2 - 20,0)

	(N=749)
Hücresel Rejeksiyon	30 (%4,0)
Humoral Rejeksiyon	72 (%9,6)
Hiper akut Rejeksiyon	3 (%0,4)
Rejeksiyon	99 (%13,2)
Ölüm	105 (%14,0)
Greft Kaybı	60 (%8,0)
Takip Süresi	
Ort. (SS)	3,5 (2,1)
Medyan (Min-Maks)	3,3 (0,01 - 8,0)

KBH: Kalıcı böbrek hasarı, KAH: Kalp hastalıkları, HT: hipertansiyon, VUR: Veziko üreteral reflü, TİN: Tubülointerstisiyel nefrit

Vericilerin yaş ortalaması 54,1 (14,7) ve %43'ü kadavra vericidir. Kadavra nakillerin soğuk iskemi süresi ortalaması 19,3 (4,2) saat ve %62,1'inin ölüm nedeni serebrovasküler olaydır. HLA alıcı-verici uyumsuzluk sayısı A, B ve DR' de en çok 1'dir.

Tablo 3: Vericilerin özellikleri

	(N=749)
Cinsiyet	
Erkek	396 (%52,9)
Kadın	353 (%47,1)
Yaş	
Ort. (SS)	54,1 (14,7)
Medyan (Min-Maks)	54,0 (17,0 - 89,0)
VKI	
Kayıp Veri	37
Ort. (SS)	27,8 (4,9)
Medyan (Min-Maks)	27,1 (16,7 - 57,9)
Kan Grubu	
A	302 (%40,3)
AB	37 (%4,9)
B	111 (%14,8)
O	299 (%39,9)

(N=749)

Donör Tipi

Canlı	427 (%57,0)
Kadavra	322 (%43,0)

HT

Kayıp Veri	440
Var	117 (%37,9)
Yok	181 (%58,6)
Bilinmiyor	11 (%3,6)

Diyabet

Kayıp Veri	440
Var	46 (%14,9)
Yok	253 (%81,9)
Bilinmiyor	10 (%3,2)

Dual

13 (%1,7)

A Uyuşmazlık sayısı

0	68 (%9,1)
1	396 (%52,9)
2	285 (%38,1)

B Uyuşmazlık sayısı

0	64 (%8,5)
1	362 (%48,3)
2	323 (%43,1)

DR Uyuşmazlık sayısı

0	135 (%18,0)
1	501 (%66,9)
2	113 (%15,1)

Toplam Uyuşmazlık Sayısı

Ort. (SS)	3,6 (1,3)
Medyan (Min-Maks)	4 (0-6)

Kadavra Ölüm Nedeni

Kayıp Veri	11
Serebrovasküler olay	193 (%62,1)
Diğer	118 (%37,9)

Kadavra Soğuk İskemi Süresi (saat)

Kayıp Veri	4
Ort. (SS)	19,3 (4,2)
Medyan (Min-Maks)	18,9 (9,2 - 39,1)

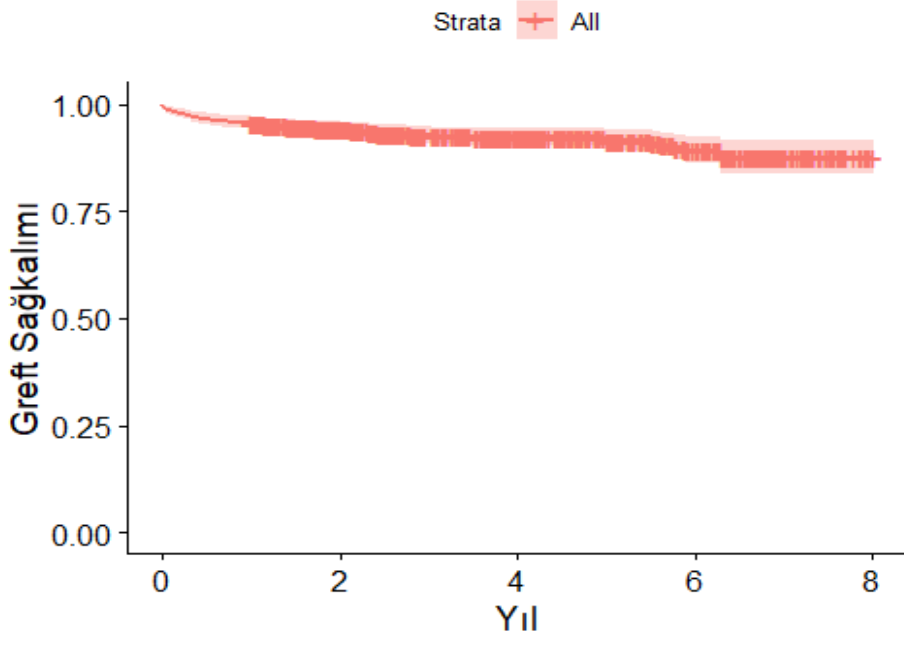
VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon

Çalışma sonlanım noktası kompozit olarak tanımlansa da greft sağkalımı için de ayrıca sonuçlar verilmiştir.

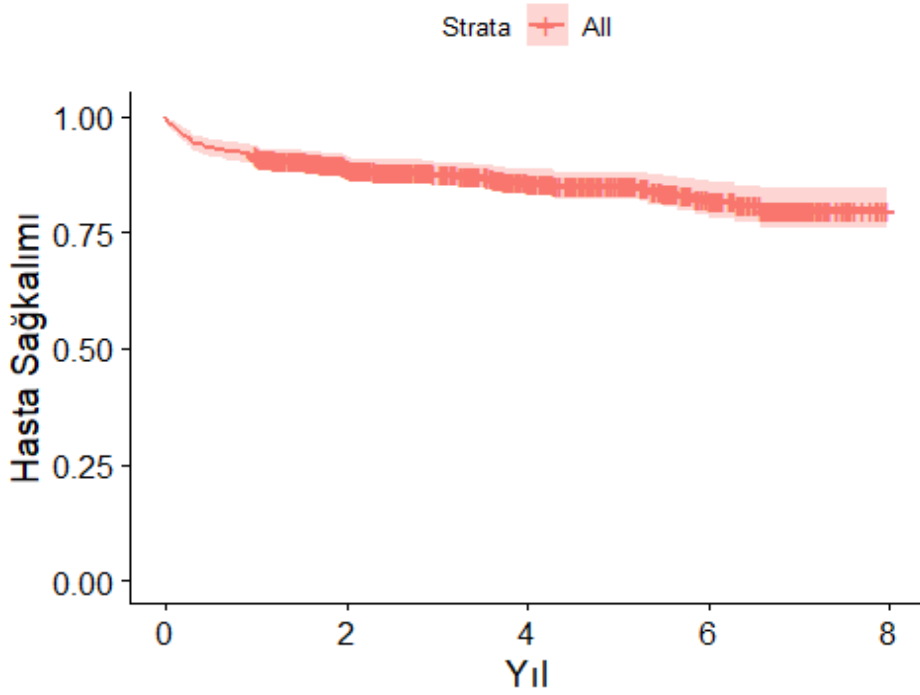
Tablo 4: Sağkalım Süreleri

Graft Sağkalımı	
Graft Disfonksiyonu Sayısı	60
Ort. Sağkalım Süresi (yıl)	7,4 %95 GA [7,2-7,5]
Hasta Sağkalımı	
Ölüm sayısı	105
Ort. Sağkalım Süresi (yıl)	6,9 %95 GA [6,8-7,1]
Genel Sağkalım (Birleşik olay)	
Graft Kaybı	160
Ort. Sağkalım Süresi (yıl)	6,3 %95 GA [6,1-6,5]

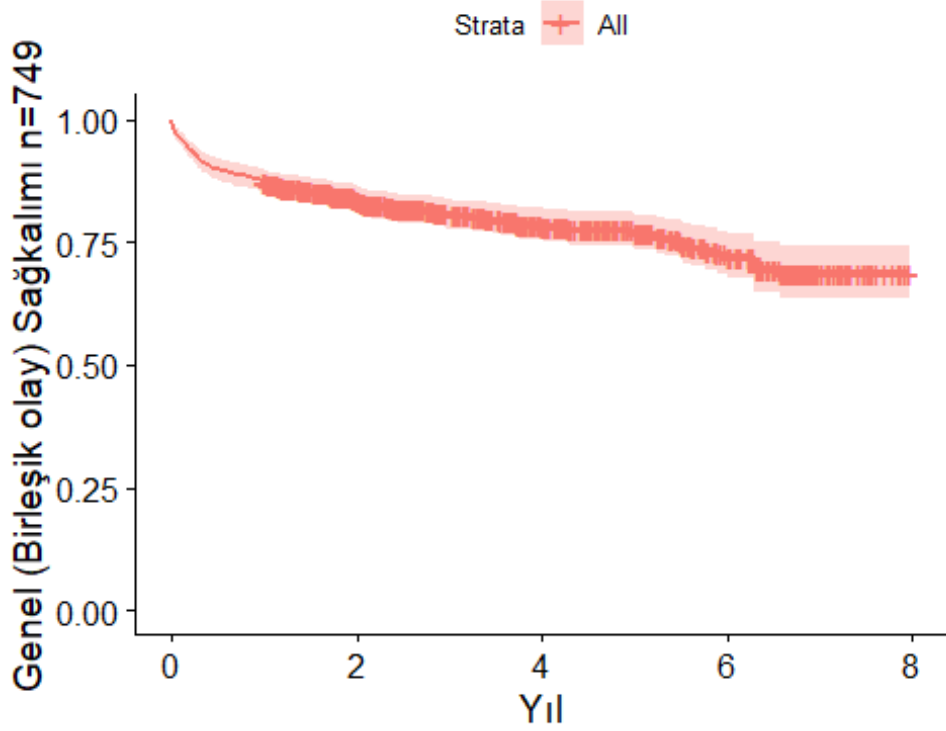
60 nakilde greft disfonksiyonu gözlenmiş, ortalama sağkalım süresi 7,4 yıldır. Genel sağkalım süresi ise 6,3 yıldır (Tablo ve Şekil 6-7).



Şekil 6: Böbrek nakli hastalarında greft disfonksiyonu sonlanım noktası için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



Şekil 7: Böbrek nakli hastalarından sadece ölüm sonlanım noktası için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



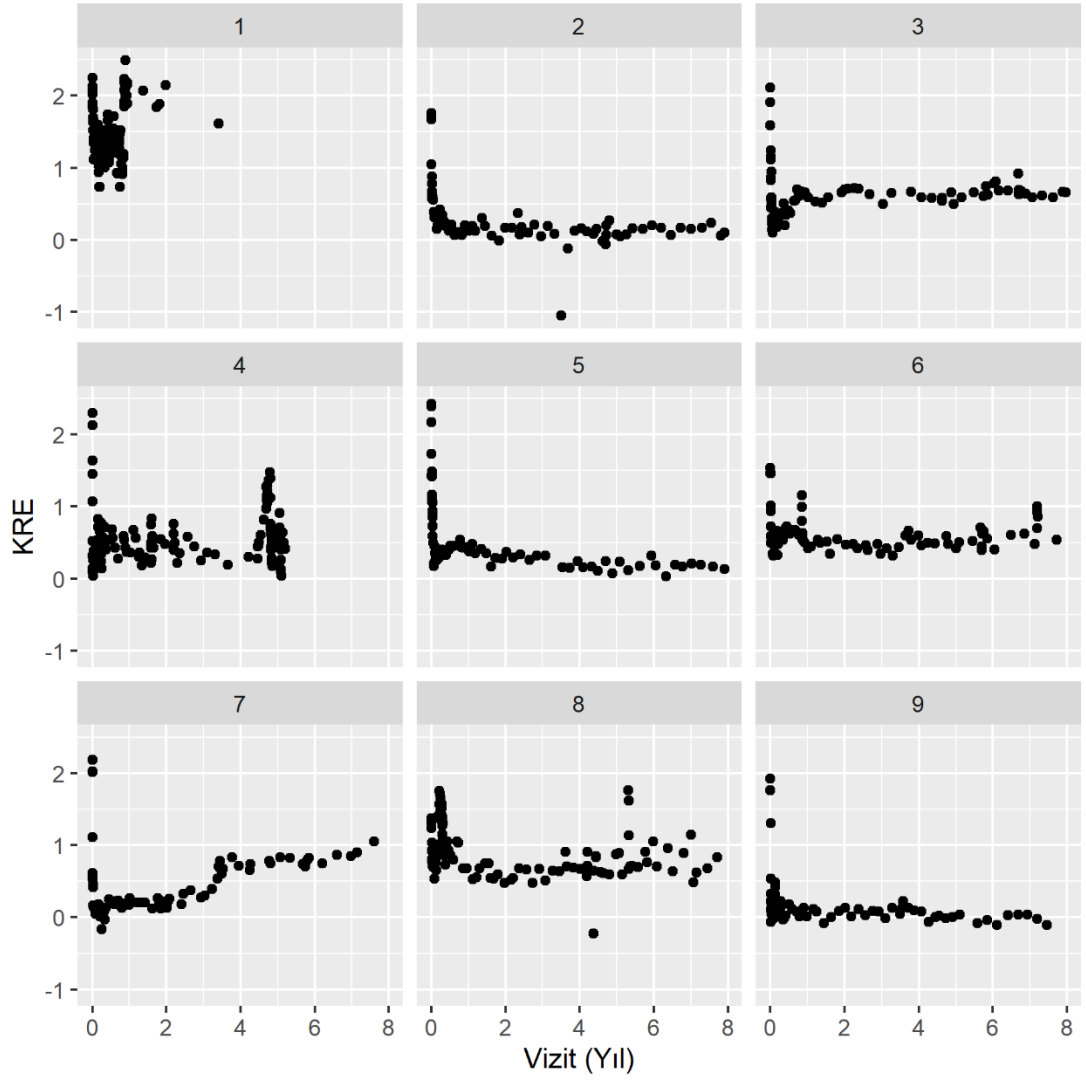
Şekil 8: Greft kaybı sonlanım noktası için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Greft kaybı gözlemlenen 160 hastanın %60'ı (97) naklin ilk yılı içinde gerçekleşmiştir.

4.1.1. Boylamsal değişkenlerin yörüngeleri

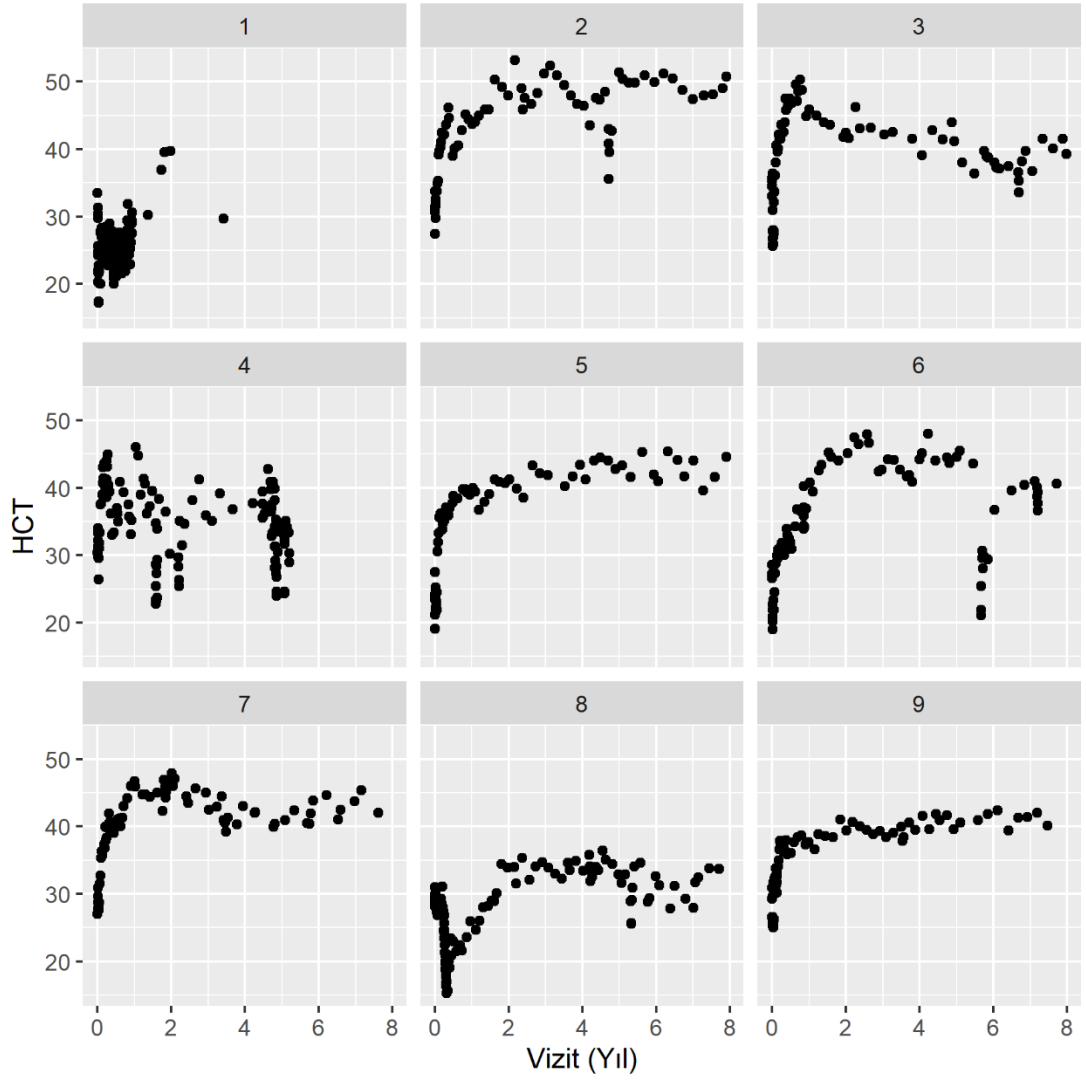
Kreatin, hematokrit ve proteinüri laboratuvar değerlerinin boylamsal değişimi aşağıda verilmiştir.

Genellikle hastaların çoğundan kreatin değerlerinin nakli takiben ilk 10 gün sonrasında belirgin bir düşüş gösterdiği görülmektedir. Ara dönemlere ise bazı hastalarda kreatin yükseliş atakları gözlenmektedir, bunlardan bazıları akut atak veya greft kaybı hemen öncesidir. Aşağıda 9 hastaya ait kreatin değişim eğrileri verilmiştir. 1,4 ve 8, no'lu hastalar ölüm veya greft kaybı gözlenen hastalardır. Her hastanın değişimi farklılık göstermektedir (Şekil 11).



Şekil 9: İlk 9 hastanın kreatin değişimi

Kreatin değişimlerinin hastadan hastaya farklılık göstermesi birleşik model temel motivasyonlarından karma modellerle hastaya özgü eğrilerin gerektiği, hasta içi gözlenen eğrisel değişimler ise biyolojik varyasyonu göstermektedir.



Şekil 10: İlk 9 hastanın hematokrit değişimi

HCT değişimi de kreatin değişimi gibi doğrusal olmayan bir yörünge izlemektedir (Şekil 12).

4.2. Birleşik Modelleme Sonuçları

Birleşik modellemede nakil yaşı, cinsiyet ve donör tipi boylamsal alt modellerde risk faktörü olarak kullanılırken sağkalım alt modelinde bu değişkenlere ek olarak toplam uyuşmazlık sayısı eklenmiştir.

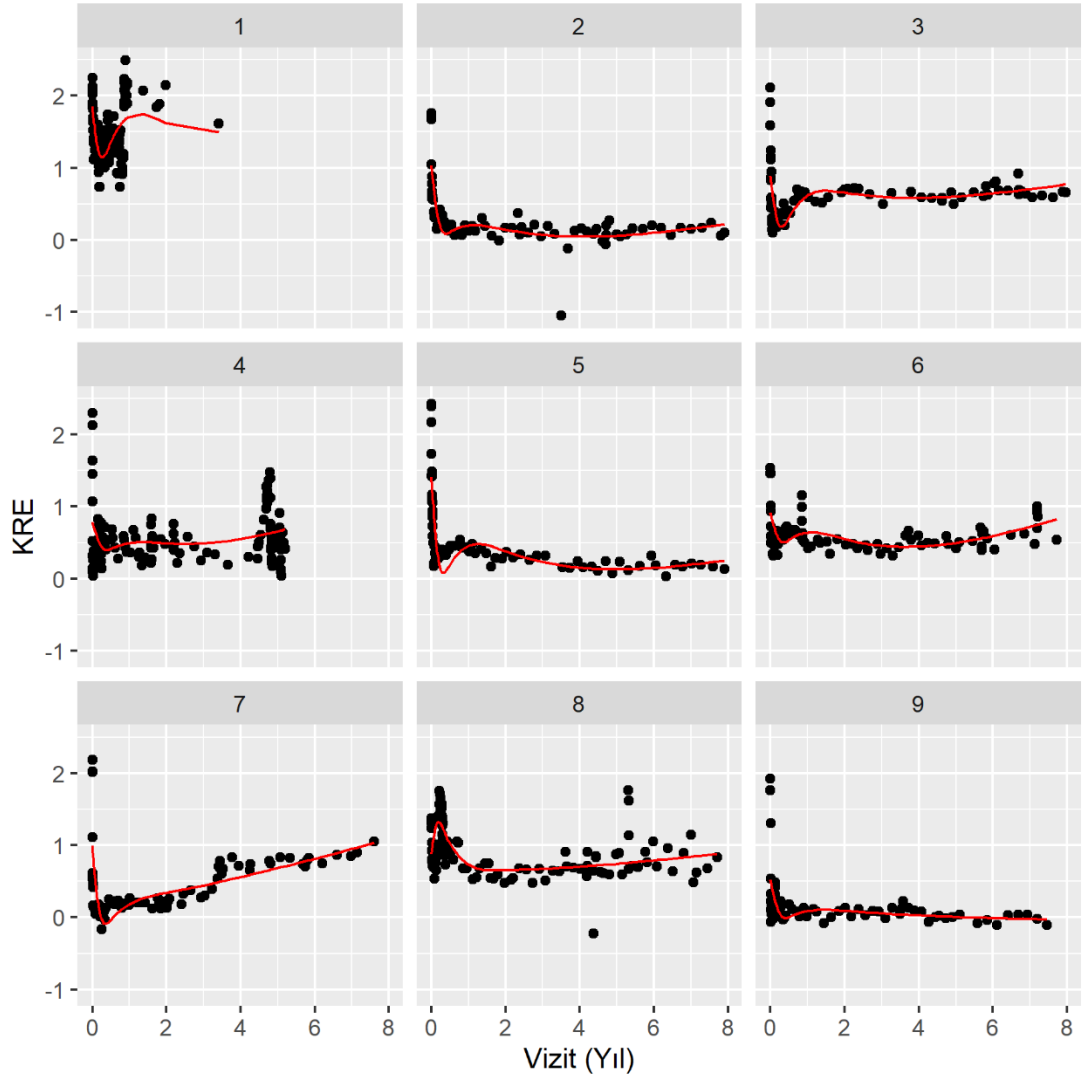
Tablo 5: Birleşik modelleme log(Kreatin) boylamsal süreç sonuçları (n=749)

Katsayı/SH	%95 Güven aralığı	P değeri
------------	-------------------	----------

Vizit			
Kesim noktası	1,3056/0,0559	1,1960; 1,4142	<0,0001
$\beta_{11}^{\cdot\cdot}$	-0,6465/0,0230	-0,6916; -0,6010	<0,0001
$\beta_{12}^{\cdot\cdot}$	-0,7372/0,0388	-0,8127; -0,6622	<0,0001
$\beta_{13}^{\cdot\cdot}$	-1,4616/0,0519	-1,5612; -1,3584	<0,0001
$\beta_{14}^{\cdot\cdot}$	0,3635/0,0791	0,2270; 0,5329	<0,0001
Cinsiyet (ref: Erkek/ Kadın)	-0,2685/0,0267	-0,3204; -0,2164	<0,0001
Nakil Yaşı (yıl)	-0,0006/0,0011	-0,0028; 0,0017	0,6194
Donor Tipi (ref: Canlı/Kadavra)	0,2833/0,0353	0,2120; 0,3505	<0,0001
σ_1	0,2921/0,0011	0,2900; 0,2944	<0,0001

SH: standart hata, $\beta_{ik}^{\cdot\cdot}$: katsayıları vizit (zaman değişkeni) spline katsayılarını göstermektedir, i: kreatin için 1. Boylamsal değişken k: kaçınıcı katsayı olduğunu göstermektedir. σ_1 : log(KRE) için hata terimi, ref: referans

Kreatinin zamana bağlı değişimi beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Bu zamansal değişime nakil anındaki yaşın etkisi gözlenmezken, donör tipi (kadavra alıcılarda daha yüksek) etkisi gözlenmiştir (sırasıyla, p=0,6194 ve p<0,0001). Kadın ve erkek alıcıların kreatin zamansal değişimi arasında fark gözlenmiştir (Tablo 5 ve p<0,0001).



Şekil 11: İlk 9 hastada kreatin için birleşik model ile fit edilen spline eğrileri

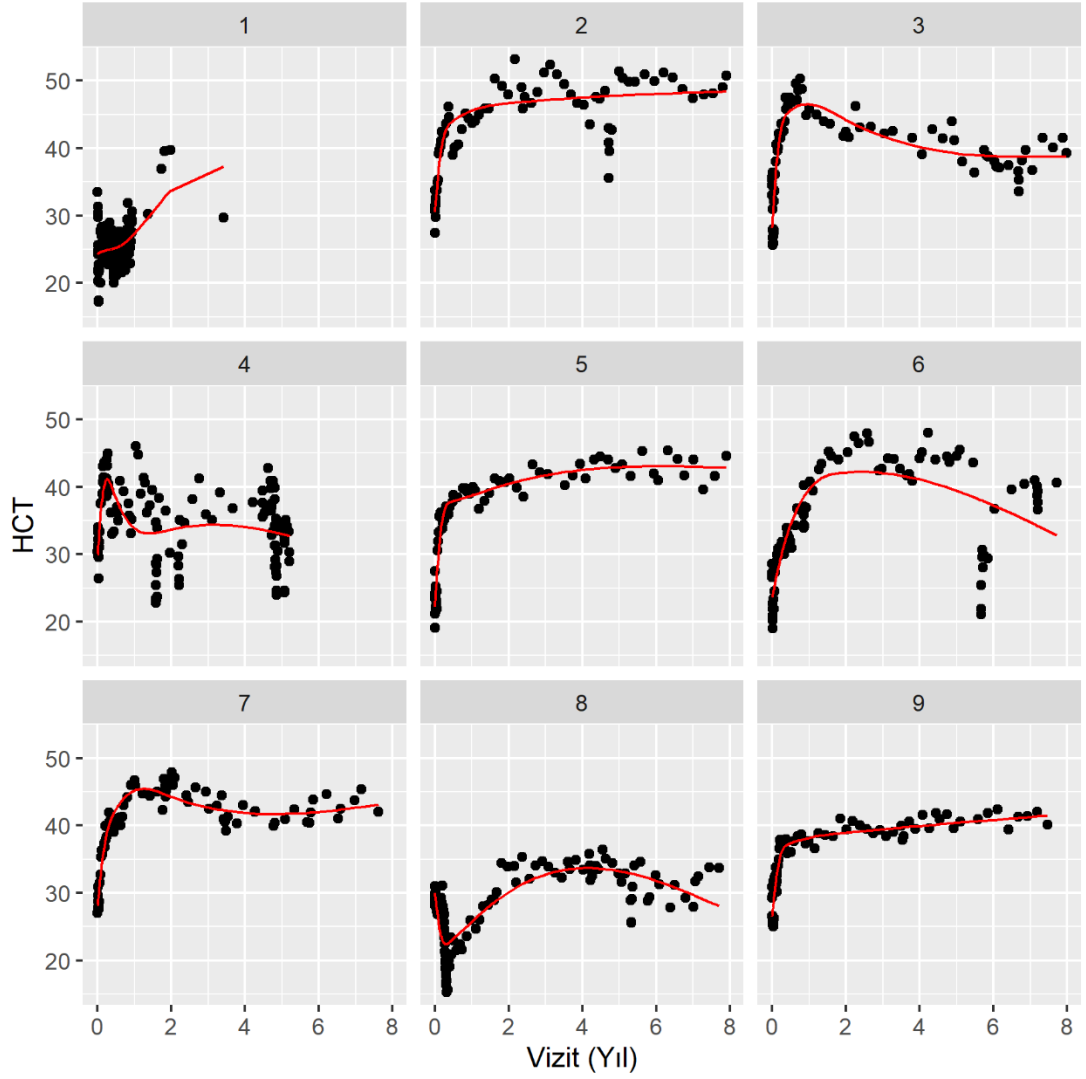
Birleşik model ile tahminlenen kreatin değişim eğrileri Şekil 14'te verilmiştir.

Tablo 6: Birleşik modelleme HCT boylamsal süreç sonuçları (n=749)

Faktör	Katsayı/SH	%95 Güven aralığı	P değeri
Vizit			
Kesim noktası	28,8476/0,5811	27,7081; 29,9835	<0,0001
$\beta_{21}^{\cdot\cdot}$	10,8027/0,3396	10,1493; 11,4848	<0,0001
$\beta_{22}^{\cdot\cdot}$	6,7234/0,6978	5,3237; 8,0852	<0,0001
$\beta_{23}^{\cdot\cdot}$	13,6235/0,6974	12,2592; 14,9774	<0,0001
$\beta_{24}^{\cdot\cdot}$	5,6669/1,3665	3,0780; 8,3651	<0,0001
Cinsiyet			
(ref: Erkek/ Kadın)	-2,2854/0,2856	-2,8480; -1,7248	<0,0001
Nakil Yaşı (yıl)	0,0136/0,0122	-0,0100; 0,0374	0,2654
Donör Tipi			
(ref: Canlı/Kadavra)	-0,4980/0,3506	-1,1923; 0,1904	0,1532
σ_2	3,2892/0,0127	3,2647; 3,3153	<0,0001

SH: standart hata, $\beta_{ik}^{\cdot\cdot}$: katsayıları vizit (zaman değişkeni) spline katsayılarını göstermektedir, i: HCT için 2. Boylamsal değişken k: kaçınıcı katsayı olduğunu göstermektedir. σ_2 : HCT için hata terimi, ref: referans

Kreatin ile paralel sonuçlar hematokrit içinde elde edilmiştir (Tablo 6). Sadece farklı olarak, donör tipinin hematokrit değişimine etkisi olmadığı gözlenmiştir (p=0,1532).



Şekil 12: İlk 9 hastada hematokrit için birleşik model ile fit edilen spline eğrileri
Birleşik model ile tahminlenen HCT eğrileri doğrusal olmayan olmayan izleme yanıt vermiştir (Şekil 15).

Tablo 7: Birleşik modelleme Sağlıkım süreci sonuçları (n=749)

Faktör	Katsayı	%95 Güven aralığı	P değeri
KRE	1,5141/0,2001	1,1217; 1,8999	<0,0001
HCT	-0,1696/0,0229	-0,2149; -0,1269	<0,0001
Cinsiyet	-0,0465/0,2384	-0,5264; 0,3992	0,8646

(ref: Erkek/ Kadın)

Nakil Yaşı (yıl) 0,0226/0,0076 0,0079; 0,0379 0,0028

Donör Tipi

(ref: Canlı/Kadavra) 0,0804/0,1907 -0,2966; 0,4710 0,6752

Rejeksiyon (ref: Yok/Var) 0,0536/0,1953 -0,3384; 0,4253 0,7760

Toplam Uyuşmazlık Sayısı 0,0484/0,0674 -0,0824; 0,1838 0,4744

Toplam Diyaliz Süresi 0,0012/0,0015 -0,0018; 0,0040 0,4212

ref: referans

Greft kaybı riskini nakil yaşının yüksek olması (risk oranı 1,02) ve donör tipinin kadavra olması riski artırmakta (risk oranı 1,08) ancak sadece nakil yaşı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet ve toplam uyumsuzluk sayısının etkisi gözlenmemiştir (Tablo 6 ve $p>0,05$). Logaritmik skalada kreatin artışı riski artırırken, hematokrit artışı riski azaltmaktadır (sırasıyla, 4,52 ve 0,84).

4.2.1. En Az Bir Yıl Greft ile Yaşamış Olmak Şartı ile Birleşik Model Sonuçları

Çalışmanın sonuçlarının duyarlılığı en az bir yıl greft ile yaşayan hastalarda test edilmiştir. Buna göre kreatin değişimine nakil yaşı hariç tüm risk faktörlerinin etki ettiği bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Birleşik modelleme log(Kreatin) boylamsal süreç sonuçları (n=610)

	Katsayı/SH	%95 Güven aralığı	P değeri
Vizit			
Kesim noktası	1,2194/0,0552	1,1119; 1,3270	<0,0001
$\beta_{11}^{\cdot\cdot}$	-0,6070/0,0203	-0,6475; -0,5675	<0,0001
$\beta_{12}^{\cdot\cdot}$	-0,6846/0,0347	-0,7521; -0,6156	<0,0001
$\beta_{13}^{\cdot\cdot}$	-1,4101/0,0524	-1,5125; -1,3052	<0,0001
$\beta_{14}^{\cdot\cdot}$	0,4426/0,0731	0,3051; 0,5839	<0,0001
Cinsiyet			
(ref: Erkek/ Kadın)	-0,2811/0,0272	-0,3344; -0,2281	<0,0001
Nakil Yaşı (yıl)	-0,0003/0,0012	-0,0025; 0,0020	0,8126
Donör Tipi			
(ref: Canlı/Kadavra)	0,1998/0,0368	0,1277; 0,2719	<0,0001
σ_1	0,3012/0,0013	0,2987; 0,3036	<0,0001

SH: standart hata, $\beta_{ik}^{\cdot\cdot}$: katsayıları vizit (zaman değişkeni) spline katsayılarını göstermektedir, i: kreatin için 1. Boylamsal değişken k: kaçınıcı katsayı olduğunu göstermektedir. σ_1 : log(KRE) için hata terim ref: referans

Tüm hastalar için yapılan analizde elde edilen sonuçlar hematokrit için de değişmemiştir.

Tablo 9: Birleşik modelleme HCT boylamsal süreç sonuçları (n=749)

Faktör	Katsayı/SH	%95 Güven aralığı	P değeri
Vizit			
Kesim noktası	28,5315/0,6225	27,3049; 29,7549	<0,0001
$\beta_{21}^{\cdot\cdot}$	10,9245/0,3194	10,2906; 11,5462	<0,0001
$\beta_{22}^{\cdot\cdot}$	7,2957/0,6503	6,0246; 8,5661	<0,0001
$\beta_{23}^{\cdot\cdot}$	15,7871/0,6494	14,5226; 17,0424	<0,0001
$\beta_{24}^{\cdot\cdot}$	1,5385/1,1739	-0,8120; 3,8129	<0,0001
Cinsiyet			
(ref: Erkek/ Kadın)	-2,3099/0,3217	-2,9331; -1,6679	<0,0001
Nakil Yaşı (yıl)	0,0215/0,0132	-0,0045; 0,0471	0,1052
Donör Tipi			
(ref: Canlı/Kadavra)	-0,5846/0,3961	-1,3753; 0,1768	0,1420
σ_2	3,2318/ 0,0131	3,2072; 3,2577	<0,0001

SH: standart hata, $\beta_{ik}^{\cdot\cdot}$: katsayıları vizit (zaman değişkeni) spline katsayılarını göstermektedir, i: HCT için 2. Boylamsal değişken k: kaçınıcı katsayı olduğunu göstermektedir. σ_2 : HCT için hata terimi, ref: referans

Kreatin ve hematokritin greft kaybına etkisi daha belirgin hale gelmiştir: risk katsayıları $\exp(2,2421)=9,413$ ve $\exp(-0,1949)=0,822$ (tablo 10). Diğer risk faktörlerinin sonuçları da önceki sonuçlar ile paralel bulunmuştur.

Tablo 10: Birleşik modelleme Sağkalım süreci sonuçları (n=749)

Faktör	Katsayı	%95 Güven aralığı	P değeri
Log(KRE)	2,2421/0,3705	1,5425; 2,9773	<0,0001
HCT	-0,1949/0,0422	-0,2757; -0,1120	<0,0001
Cinsiyet (ref: Erkek/ Kadın)	-0,6096/0,4673	-1,5580; 0,2431	0,1806
Nakil Yaşı (yıl)	0,0310/0,0141	0,0036; 0,0580	0,0312
Donör Tipi (ref: Canlı/Kadavra)	-0,4885/0,3444	-1,1795; 0,1607	0,1506
Rejeksiyon (ref: Yok/Var)	0,2507/0,2831	-0,3234; 0,7918	0,3644
Toplam Uyuşmazlık Sayısı	-0,0632/0,1021	-0,2553; 0,1410	0,5294
Toplam Diyaliz Süresi	0,0022/0,0029	-0,0035; 0,0076	0,4648

ref: referans

Tartışma

Böbrek fonksiyon biyobelirteçlerinin greft sağkalımı ile ilgili klinik literatür ile birleşik modelleme kullanılan biyoistatistik ağırlıklı yapılan literatürün yaklaşım ve bulguları birbirinden farklıdır. Klinik literatürde geç dönem greft kaybını erken dönemdeki biyobelirteçler ile tahmin edebilir miyiz gibi bir yaklaşım ele alınırken biyoistatistik yaklaşımda daha çok boylamsal bilginin prediktif modellerde zamansal veri sağladığından modelin tahmin gücünü artıracığı düşüncesi ile yaklaşılmaktadır. Klinik literatürde sorulan sorunun temel amacı erken dönem greft sağkalımında yakalanan başarımın geç dönem (bir yıldan sonra) greft sağkalımına yansımadağından, erken dönemde belirlenebilecek bir prediktörü vekil (surrogate) sonlanım noktası olarak alma şansını değerlendirmektir (Schnitzler et al., 2012). Böylelikle randomize klinik ilaç çalışmaları için uzun dönemde ortaya çıkan greft başarısızlığı yerine nakil sonrası ilk içindeki bir biyobelirteci hedef alan ilaç ile uzun dönem sonucu iyileştirilmesi hedeflenmektedir (Van Loon et al., 2020). Ancak uzun yıllardır ele alınan bu konu farklı bulgularla sonuçlanmıştır (First, 2003). Boucquemont ve ark. (Boucquemont et al., 2016) nakil sonrası eGFR yörüngelerini hızlı doğrusal düşüş, yavaş doğrusal düşüş, iyileşme gibi sınıflara ayırmış ve bu kesitsel sınıf bilgisini greft sağkalımı ile ilişkilendirmiştir. Böyle bir hipotez altında yapılan bir diğer çalışmada ise nakil sonrası birinci yıldaki biyobelirteç değeri alınarak greft sağkalımı tahmin edilmeye çalışılmış ve ilişkilendirilememiş, model tamamen kesitsel olmasına rağmen eğrisel bir yaklaşım varmış sonuç vurgulanmıştır (Naesens, Budde, et al., 2022). Bu tip çalışmalarda sağkalım analizinde boylamsal veri kullanılmamasına rağmen hipotez boylamsal sürecin ile sağkalım analizi üzerine etkisi üzerinedir, bu da yanıltıcı sonuçlar oluşturmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir raporda çalışmasında ise geç dönem greft başarısızlığı nakil sonrası erken dönem sub-klinik seyrettiği o nedenle böbrek fonksiyonlarında yakalanamayacağını belirtilmiştir (Naesens, Budde, et al., 2022). Bunun yanı sıra erken dönem böbrek fonksiyonu ile geç dönem böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise sonlanım noktası tanımlamalarında ve greft kaybı tanılarının sadece biyopsilere bağlı olarak yapılmasından dolayı araştırma bulguları arasında farklılıklar olduğunu vurgulamışlardır. Bu nedenle klinik literatürdeki erken dönem böbrek fonksiyonlarının geç dönem greft başarısızlığını tahmin etme hipotezi yerine sadece prediktif amaçlarla

daha iyi tahmin modelleri kurabilmek için boylamsal verinin kullanılmasının önemli olduğu yaklaşımı daha doğru olacaktır.

Birleşik model kullanan çalışmalarda hesaplama kompleksitesinden dolayı birden fazla boylamsal biyobelirtecin greft sağkalımına etkisini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Sayyadi ve ark. (Sayyadi et al., 2016) bir yıl boyunca aylık ölçülen serum kreatin değişiminin greft sağkalımına etkisini araştırdıkları çalışmada sağkalım modelinde nakil yaşı, donör tipi, immün süpresif ilaç tipi, anemi, lökopeni, hiperkalemi, miyokard infarktüsü, akut tübüler nekroz ve anti-timosit globulin risk faktörlerinin varlığında serum kreatinin greft kaybı risk oranını 1,82 (%95 GA 1,4-2,3; $p<0.001$) bulmuşlardır. Forunier ve ark. (Fournier et al., 2016) ise yaptıkları çalışmada nakil sonrası 3., 6. ve 12. aylarda ölçülen serum kreatine ait risk oranını; nakil yaşı, kardiyovasküler öykü, ilk yıldaki akut rejeksiyon varlığı ve donör cinsiyetinin yer aldığı sağkalım alt modelinde 1,89 (%95 GA 1,2-3,1; $p=0.01$) olarak bulmuşlardır. Birden fazla boylamsal biyobelirteç kullanan iki çalışma bulunmaktadır bunlardan ilki Rasoul Alimi ve arkadaşlarının (Alimi et al., 2021b) çalışması serum kreatin ve kan üre nitrojeninin greft sağkalımına etkisine nakil yaşı, cinsiyet ve hipertansiyonun bulunduğu sağkalım alt modelinde serum kreatin risk oranını 1,49 (%95 GA 1,0-2,2; $p=0,051$) ve kan üre nitrojen için 1,68 (%95 GA 1,2-2,3; $p<0.001$) olarak gözlemlemişlerdir. Kan üre nitrojenin varlığında serum kreatin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Son olarak Rizopoulos ve ark. (Rizopoulos & Ghosh, 2011) cinsiyet nakil yaşı ve kilo değişkenlerinin yer aldığı sağkalım alt modelinde eGFR, proteinüri ve hematokrit düzeyini greft sağkalımı ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışma ve burada özetlenen çalışmalarının birleşik modellerinde boylamsal ve sağkalım alt modellerinde kullandıkları risk faktörleri ile boylamsal değişkenleri farklılık gösterse de genel olarak serum kreatin değişimi greft sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir, hematokrit ise bu çalışma ile birlikte sadece iki çalışmada ilişkilendirilebilmiştir.

Tüm bu çalışmaların gerek retrospektif yapısından dolayı genelde nakil sonrası süreçte komorbiditelerin zamana bağlı değişimine dair veriler bulunmamaktadır, klinik olarak bunların zamana bağlı etkisinin önemi vurgulanmıştır (Van Loon et al., 2020). Birleşik modellemeyi rassal etkiler üzerinden kuran (shared random effect models) bu çalışmaların diğer bir ortak özelliği de boylamsal süreç ile sağkalım süreci arasındaki ilişki yapısını lineer olarak ele almalarıdır, doğrusal olmayan rassal ortak etki yapıları ele alınması gerebilir (Z. Zhang, Charalambous, & Foster, 2023).

Klasik istatistik modellerin yanı sıra özellikle son yıllarda oldukça popüler olan yapay öğrenme yöntemleri birleşik modeller için de kullanılmış, ancak bu yöntemlerle klasik istatistiksel yöntemleri karşılaştıran çalışmalardan bir kısmı klasik yöntemleri daha üstün bulurken bir kısmı da yapay öğrenme yöntemleriyle elde edilen sonuçların daha iyi olduğunu bulmuştur (Tanner, Sharples, Daniel, & Keogh, 2021). Yapay öğrenmenin özellikle birleşik modellemede kullanılmasındaki temel motivasyon, klasik istatistiksel yöntemlerle yapılan birleşik modelleme ile veri boyutu arttıkça (özellikle çok fazla boylamsal verinin beraberinde getirdiği hesaplama zorlukları) gelen hesaplama zorluklarını aşmaktır (Hickey, Philipson, Jorgensen, & Kolamunnage-Dona, 2016; Lim, B., & Schaar, 2018; Tanner et al., 2021). Tanner ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada ‘süper learner’ adı verilen bir bütünleşik (ensemble) yöntemi hazır R paketleri yardımıyla birleşik modelleme için basitçe uygulamışlar ve landmark ve birleşik modelleme ile sonuçları karşılaştırmışlardır (Tanner et al., 2021). Landmark analizi ile benzer sonuçlar alınırken, birleşik modellemeye göre daha iyi sonuçlar almışlardır. Literatürdeki birkaç çalışma derin öğrenme (Lim, B., & Schaar, 2018), yapay sinir ağları (J. Zhang et al., 2020) yöntemlerini kullanmışlardır. Genel tüm yapay öğrenme yöntemlerinin uygulamalarında performans açısından klasik yöntemlerle karşılaştırıldığında genel bir üstünlük ilgili problemde rapor edilmemiştir (Tanner et al., 2021). Kullanılan yapay zekâ algoritmalarının bazılarında boylamsal veriler arasındaki korelasyon yapıları karma modellerdeki bir eğri yerine basit korelasyon teknikleri ile sınırlı kalmıştır.

Sonuç ve Öneriler

Böbrek fonksiyon biyobelirteçlerine ait boylamsal verilerin böbrek sağkalımı ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Bu tip çok değişkenli modelde mevcut tüm bilgilerin kullanılmış olması avantajlıdır ve özellikle hasta geçmişine ait tüm veriyi kullanacak şekilde geliştirilen bu modellerle dinamik tahminler yapılması gelecekte günümüz sistemlerinin bir parçası haline gelmesi öngörülmektedir. Buda, doktorlara altta yatan hastalık dinamiklerini daha iyi anlama şansı ve nihayetinde belirli bir takip zamanı noktasında bir hasta için en uygun tedaviyi seçebilme imkânı verebilmesinden dolayı çok değişkenli birleşik modellemeyi kişiselleştirilmiş tıp çağında çekici bir araç haline getirmektedir.



Kaynaklar

- Aalen, O. O. (1975). *Statistical inference for a family of country processes*. University of California, Berkeley.
- Alimi, R., Hami, M., Afzalaghaee, M., Nazemian, F., Mahmoodi, M., Yaseri, M., & Zeraati, H. (2021a). Multivariate Longitudinal Assessment of Kidney Function Outcomes on Graft Survival after Kidney Transplantation Using Multivariate Joint Modeling Approach: A Retrospective Cohort Study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(5), 364–372. <https://doi.org/10.30476/ijms.2020.82857.1144>
- Alimi, R., Hami, M., Afzalaghaee, M., Nazemian, F., Mahmoodi, M., Yaseri, M., & Zeraati, H. (2021b). Multivariate longitudinal assessment of kidney function outcomes on graft survival after kidney transplantation using multivariate joint modeling approach: A retrospective cohort study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(5), 364–372. <https://doi.org/10.30476/ijms.2020.82857.1144>
- Allison, P. D. (2010). *Survival analysis using SAS: a practical guide*. Sas Institute.
- Bouquemont, J., Loubère, L., Metzger, M., Combe, C., Stengel, B., & Leffondre, K. (2016). Identifying subgroups of renal function trajectories. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfw380. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw380>
- Cockwell, P., & Fisher, L.-A. (2020). The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet*, 395(10225), 662–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0)
- Collett, D. (1993). *Modelling Survival Data in Medical Research. Modelling Survival Data in Medical Research*. <https://doi.org/10.4324/9780203010297>
- Crowther, M. J. (2014). *Development and application of methodology for the parametric analysis of complex survival and joint longitudinal-survival data in biomedical research*.
- Diggle, P. (2002). *Analysis of longitudinal data*. Oxford university press.
- Donald, H., & Robert D., G. (2006). *Longitudinal Data Analysis*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/0470036486>
- Elashoff, R., Li, G., & Li, N. (2016). *Joint Modeling of Longitudinal and Time-to-Event Data*. Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9781315374871>
- First, M. R. (2003). Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(90001), 3i–6.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1027>

- Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M., & Ware, J. H. (2011). *Applied Longitudinal Analysis*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119513469>
- Fournier, M. C., Foucher, Y., Blanche, P., Buron, F., Giral, M., & Dantan, E. (2016). A joint model for longitudinal and time-to-event data to better assess the specific role of donor and recipient factors on long-term kidney transplantation outcomes. *European Journal of Epidemiology*, 31(5), 469–479. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0121-2>
- Gómez Marqués, G., Goenaga, P. E., Royo, F. J. L., Escolá, J. M., Fernández, N. G., & Unanua, A. P. (2005). Evolution of the Renal Function is a Better Predictor of Long-Term Survival Than Serum Creatinine. *Transplantation Proceedings*, 37(9), 3701–3704. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.138>
- Harrell, F. E. (2001). *Regression Modeling Strategies*. New York, NY: Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3462-1>
- Hickey, G. L., Philipson, P., Jorgensen, A., & Kolamunnage-Dona, R. (2016). Joint modelling of time-to-event and multivariate longitudinal outcomes: recent developments and issues. *BMC Medical Research Methodology*, 16(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0212-5>
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *Applied Survival Analysis*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470258019>
- Ivanova, A., Molenberghs, G., & Verbeke, G. (2016). Mixed models approaches for joint modeling of different types of responses. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 26(4), 601–618. <https://doi.org/10.1080/10543406.2015.1052487>
- Kaplan, B., Schold and, J., & Meier-Kriesche, H.-U. (2003). Poor Predictive Value of Serum Creatinine for Renal Allograft Loss. *American Journal of Transplantation*, 3(12), 1560–1565. <https://doi.org/10.1046/j.1600-6135.2003.00275.x>
- Kaplan, E. L., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457–481. <https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452>
- Klein, J. P., van Houwelingen, H. C., Ibrahim, J. G., & Scheike, T. H. (Eds.). (2016). *Handbook of Survival Analysis*. Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/b16248>
- Lim, B., & Schaar, M. V. (2018). Disease-Atlas: Navigating Disease Trajectories using

Deep Learning. *Machine Learning in Health Care*.

- Molenberghs, G., & Verbeke, G. (2005). *Models for discrete longitudinal data*.
- Naesens, M., Budde, K., Hilbrands, L., Oberbauer, R., Bellini, M. I., Glotz, D., ... Loupy, A. (2022). Surrogate Endpoints for Late Kidney Transplantation Failure. *Transplant International*, 35. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10136>
- Naesens, M., Loupy, A., Hilbrands, L., Oberbauer, R., Bellini, M. I., Glotz, D., ... Budde, K. (2022). Rationale for Surrogate Endpoints and Conditional Marketing Authorization of New Therapies for Kidney Transplantation. *Transplant International*, 35. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10137>
- Nelson, W. (1969). Hazard Plotting for Incomplete Failure Data. *Journal of Quality Technology*, 1(1), 27–52. <https://doi.org/10.1080/00224065.1969.11980344>
- Rizopoulos, D. (2012). *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data*. Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/b12208>
- Rizopoulos, D., & Ghosh, P. (2011). A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event. *Statistics in Medicine*, 30(12), 1366–1380. <https://doi.org/10.1002/sim.4205>
- Sayyadi, H., Zayeri, F., Baghestani, A. R., Baghfalaki, T., Afshari, A. T., Mohammadrahimi, M., ... Makhdoomi, K. (2017). Assessing risk indicators of allograft survival of renal transplant: An application of joint modeling of longitudinal and time-to-event analysis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(3). <https://doi.org/10.5812/ircmj.40583>
- Sayyadi, H., Zayeri, F., Baghestani, A. R., Baghfalaki, T., Taghizadeh Afshari, A., Mohammadrahimi, M., ... Makhdoomi, K. (2016). Assessing Risk Indicators of Allograft Survival of Renal Transplant: An Application of Joint Modeling of Longitudinal and Time-to-Event Analysis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(3). <https://doi.org/10.5812/ircmj.40583>
- Schnitzler, M. A., Lentine, K. L., Axelrod, D., Gheorghian, A., You, M., Kalsekar, A., & L'Italien, G. (2012). Use of 12-Month Renal Function and Baseline Clinical Factors to Predict Long-Term Graft Survival. *Transplantation*, 93(2), 172–181. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31823ec02a>
- Tanner, K. T., Sharples, L. D., Daniel, R. M., & Keogh, R. H. (2021). Dynamic Survival Prediction Combining Landmarking with a Machine Learning Ensemble: Methodology and Empirical Comparison. *Journal of the Royal*

- Statistical Society Series A: Statistics in Society*, 184(1), 3–30.
<https://doi.org/10.1111/rssa.12611>
- Van Loon, E., Bernards, J., Van Craenenbroeck, A. H., & Naesens, M. (2020). The Causes of Kidney Allograft Failure: More Than Alloimmunity. A Viewpoint Article. *Transplantation*, 104(2), e46–e56.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003012>
- Weiss, R. E. (2005). *Modeling longitudinal data* (Vol. 1). New York: Springer.
- Wu, L. (2009). *Mixed Effects Models for Complex Data*. Chapman and Hall/CRC.
<https://doi.org/10.1201/9781420074086>
- Zhang, J., Chen, L., Ye, Y., Guo, G., Chen, R., Vanasse, A., & Wang, S. (2020). Survival neural networks for time-to-event prediction in longitudinal study. *Knowledge and Information Systems*, 62(9), 3727–3751.
<https://doi.org/10.1007/s10115-020-01472-1>
- Zhang, Z., Charalambous, C., & Foster, P. (2023). Joint modelling of longitudinal measurements and survival times via a multivariate copula approach. *Journal of Applied Statistics*, 50(13), 2739–2759.
<https://doi.org/10.1080/02664763.2022.2081965>

Ekler

4.3. Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi



SAYI: ATADEK-2020/04
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Bülent Oktay,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Böbrek Nakli Alıcılarında Kısa ve Uzun Dönem Graft Sağkalımını Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi”** başlıklı proje 12.03.2020 tarih 2020/04 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2020-04/44 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Başkanı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TİBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Böbrek Nakli Alıcılarında Kısa ve Uzun Dönem Graft Sağkalımını Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Prof.Dr. Bülent Oktay

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (X) Revizyon ()* Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi:12.03.2020

Karar Numarası: 2020-04/44

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)			()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)			()
Prof.Dr. Murat Baş			()
Prof.Dr. Ükke Karabacak			()
Prof.Dr. İlyas Göz			()
Prof.Dr. A.Elif Eroğlu Büyüköner			()
Prof.Dr. Berrin Karadağ			()
Doç.Dr. Günseli Bozdoğan			()
Doç.Dr. Fatih Artvinli			()
Doç.Dr. Emel Baloğlu			()
Dr.Öğr.Üyesi Ceren İlikan Rasimoğlu			()

Teşekkür

Doktora eğitimim süresince çalışmam sırasında bilgisini, teknik birikimini ve hoşgörülerini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Soner DUMAN'a, bu zorlu süreçte desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN'a, Doç. Dr. Timur KÖSE'ye ve Doç. Dr. Aslı SUNER KARAKÜLAH'a; Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı ailesinde yer alan Arş. Gör. Ömer Faruk DADAŞ'a, Öğr. Gör. Kıvanç YÜKSEL'e, Arş. Gör. Gülden HAKVERDİ'ye, Fatoş DOĞAN'a, Ali Murat ERGİN'e, Kamil Saffet LİV'e ve bölümümüz emekli öğretim üyesi Uzm. Dr. Gül KİTAPÇIOĞLU'na; ve enstitümüze teşekkür ederim. Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan canım ailem annem Halime, babam Adnan ve kardeşim Samet ÖZGÜL'e ve ailemize yeni katılan Büşra BALTA ÖZGÜL'e her daim sonsuz destekleri için çok teşekkür ederim. ayrıca Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölüm emekli öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Turgut ÖZİŞ'e saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'nda görev yapan değerli hocam Hikmet ORHAN'a her daim desteği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Son olarak, bilgi ve deneyimleri bizlerle paylaşan bölümümüzün kurucusu değerli hocamız emekli Prof. Dr. Fikret İKİZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ege üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda göreve başladığım tarihten buyana istatistik danışmanlık kapsamında çalışma fırsatı bulduğum başta Prof. Dr. Nihal Mete Gökmen olmak üzere, Doç. Dr. Özlem Kuman Tunçel, Doç. Dr. Güneş AK, Prof. Dr. Ali Gürkan, Dr. Öğretim Üyesi Gözde Işık ve Prof. Dr. Özer Makay gibi hocalarıma ve adını sayamacağım tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesinden birçok araştırma görevlisi/ doktor/doktora öğrencisi arkadaşşıma meslek hayatıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Geçtiğimiz yıl vefatlarıyla derinden sarsıldığım ve birbirlerine çok yakın zamanlarda kaybettiğim, kuzenim Tolga GÜLERYÜZ, manevi annem Nevin TURAN ve sevgili dedem Ahmet ÖZGÜL'ü rahmetle anıyorum.

Bu yıl içinde yaşadığım değişim ve dönüşümde büyük katkısı olan Tülün LİMAN, Dilek BAYRAKTAR, Bahar AKKOYUN ve Ekin Gamze YÖNEY'e en içten sevgilerimle teşekkür ederim. Ayrıca, sevgili dostum Meltem TURAN'a en içten sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

2023 yılı içerisinde tanıştığım Ege Üniversitesi Prof. Dr. Sermed Akgün yüzme havuzundaki sevgili yüzme ekibime başta antrenörümüz Burak GÜLER olmak üzere arkadaşlarım Banu ERGON, Mehmet ULUCAK, Aylın ULUCAK, Bahar AKKOYUN , Özgür ÖLMEZ , Ekin Gamze YÖNEY, Selçukhan DÜZEL ve Büşra AKALAN'a tez yazım sürecime ve hayatıma kattıkları neşeden dolayı teşekkürü borç bilirim.

Son olarak tanışma fırsatı bulduğum herkese hayatıma varlıklarıyla katkı sağladıkları için teşekkür etmek isterim.

Tezimi geçmişte ve gelecekte hayatının bir noktasında akademiye emek vermiş ve verecek olan tüm insanlara ithaf ediyorum.

İzmir, 23.02.2024

Semiha ÖZGÜL



Özgeçmiş

SEMIHA ÖZGÜL

İletişim Bilgileri Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim
Dalı,
Bornova/İzmir

Araştırma İlgi Alanları Uygulamalı İstatistik, Deney Tasarımı, Boylamsal Veri Analizi, Yapay Öğrenme ve Biyoinformatikteki Uygulamaları, **Çoklu Boylamsal Ölçümler ile Sağlık Verilerinin Birleşik Modellemesi**

Eğitim

- Lisans: Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, Türkiye, 2007-2011
- Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, Uygulamalı Matematik Anabilim Dalı, Türkiye 2011-2012
Düzce Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü, Analiz ve Fonksiyonlar Teorisi Anabilim Dalı, Türkiye, 2012-2014
- Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Türkiye, 2014: Bilimsel Hazırlık, 2015-2018
- Doktora: Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Türkiye, 2018-Devam ediyor

Yabancı Diller

İngilizce, B2OrtaÜstü (2017 Yök Dil: 93,75)

İş Deneyimi

- Araştırma Görevlisi: Düzce Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü, Analiz ve Fonksiyonlar Teorisi Anabilim Dalı, Türkiye, 2012-2014
- Araştırma Görevlisi: Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, 35. Madde ile Ege Üniversitesi'ne Görevlendirme, Türkiye, 2014-Devam Ediyor

Bilgisayar Deneyimi R(ileri seviye), Matlab (orta seviye), Maple (orta seviye), SPSS, SAS(orta seviye)

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

-SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Gökmen, N. M., Gülbahar, O., Onay, H., Koc, Z. P., Özgül, S., Köse, T., ... & Sin, A. Z. (2019). Deletions in SERPING1 Lead to Lower C1 Inhibitor Function: Lower C1 Inhibitor Function Can Predict Disease Severity. *International archives of allergy and immunology*, 178(1), 50-59.
2. Bolat, H., Ercan, E. S., Ünsel-Bolat, G., Tahillioğlu, A., Yazici, K. U., Bacanlı, A., ... & Rohde, L. A. (2020). DRD4 genotyping may differentiate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo. *Brazilian Journal of Psychiatry, (AHEAD)*.
3. Yılmaz, M. B., Kumcu, N. D., Daldal, H., Imre, S. S., Aydın, E., Ozgul, S., & Kose, T. (2021). May ganglion cell complex analysis be a marker for glaucoma susceptibility in unilateral Fuchs' uveitis syndrome?. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1-9.
4. Eşki, A., Öztürk, G. K., Turan, C., Özgül, S., Gülen, F., & Demir, E. (2022). High-flow nasal cannula oxygen in children with bronchiolitis: A randomized controlled trial. *Pediatric Pulmonology*.
5. Kumcu, N. D., Balikoglu-Yilmaz, M., Ozgul, S., & Imre, S. S. (2022). Anterior segment parameters after uveitic cataract surgery: A prospective study with 1-year results. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 37, 102736.
6. Bolat, H., Ünsel-Bolat, G., Özgül, S., Pariltay, E., Tahillioğlu, A., Rohde, L. A., ... & Ercan, E. S. (2022). Investigation of possible associations of the BDNF, SNAP-25 and SYN III genes with the neurocognitive measures: BDNF and SNAP-25 genes might be involved in attention domain, SYN III gene in executive function. *Nordic Journal of Psychiatry*, 1-6.
7. Karimov, Z., Kim, S. M., Turk, Y., Dionigi, G., Moscoso, E. S., Ozdemir, M., ... & Makay, O. (2023). Complication and conversion outcomes in transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): a retrospective multicenter propensity score-matched cohort study. *Updates in Surgery*, 1-12.
8. Köyağasıoğlu, O., Şenışık, S., Açıık, M., & Özgül, S. (2023). Investigation of the relationship between lower extremity functional performance of American

football players and their anthropometric characteristics and jump test results. Spor Hekimliği Dergisi, 58(3), 125-132.

9. Biceroglu, S. U., Özgül, S., Genek, O. S., Altan, S. S., Çeltik, A., Kaplan Bulut, İ., & Dönmez, A. (2023). HLA-A,-B and-DRB1 distributions among nnd stage renal disease patients in the Turkish population. Hla.

-Diğer Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Emingil, G., Gürkan, A., Tervahartiala, T., Hernandez, M., Özgül, S., Sorsa, T., & Alassiri, S. (2019). Adjunctive Effects of a Sub-Antimicrobial Dose of Doxycycline on Clinical Parameters and Potential Biomarkers of Periodontal Tissue Catabolism. Dentistry journal, 7(1), 9. (ESCI İndekslerine Giren Dergi)
2. Çamyar, A., Özışık, M., Aytaç, H., Bulut, G., Özgül, S., Gelincik, A., & Gökmen, E. N. M. (2020). The attack localizations in C1 inhibitor deficient hereditary angioedema patients. Mucosa, 3(1), 5-11 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)
3. Işık, G., Yüce, M.Ö., Özgül, S., Günbay, S. & Günbay, T. (2020). Trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi: Retrospektif çalışma. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 41(1), 1-10.
4. Bolat, G. Ü., Bolat, H., Özgül, S., Süren, S., Yazıcı, K. U., Bacanlı, A., ... & Ercan, E. S. (2020). Yavaş Bilişsel Tempo ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Benzerlikleri ve Farklılıkları. Turk J Child Adolesc Ment Health, 27(3), 170-9. (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)
5. Bolat, G. Ü., Çelik, D., Özgül, S., & Ercan, E. S. (2021). Psychiatric Correlates of Internet Gaming Disorder in Children. The Turkish Journal on Addictions, 8(1), 45-50. (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

Uluslararası Toplantılarda Sunulan Bildiriler

1. Semiha Özgül, Aslı Suner (2018). A general overview for assessing biological time shifts in time series gene expression data. 4th International Researchers, Statisticians and Young Statisticians Congress (IRSYSC 2018) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4269739)
2. Asuman Çamyar, Hasibe Aytac, Melih Özışık, Gonca Bulut, Ceyda Tunakan Dalgıç, Fatma Düşünür Günsen. Semiha Özgül, Aytül Zerrin Sin (2018, August). The aspergillus and alternearia skin prick test positivity in Ege university hospital adult allergy clinic. In *ALLERGY* (Vol. 73, pp. 711-711). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
3. Sevgi Yatarkalkmaz, Gonca Bulut., Melih Özışık, Aytül Zerrin Sin, Okan Gülbahar, Semiha Özgül., ... & Emine Nihal Mete Gökmen. (2019, August). Depression in hereditary angioedema can cause sexual morbidity. In *ALLERGY* (Vol. 74, pp. 349-349). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
4. Işık, G., Günbay, T., & Özgül, S., (2019). The effect of injectable platelet-rich fibrin on alveolar bone defects . Implant Masters Sempozyum (pp.1-2). Antalya, Turkey

Ulusal Toplantılarda Sunulan Bildiriler

1. Semiha Özgül, Timur Köse, “Brunner-Langer Modelinin Bölünmüş Ağız Tasarımına Uygulanması”, 17. Ulusal Biyoistatistik Kongresi, Kasım 2015, Girne, K.K.T.C., Sözlü Bildiri
2. Semiha Özgül, Gökhan Karakülah, Aslı Suner, "İnsan ve Fare Akciğer Gelişimine Ait Gen İfadesi Zaman Serilerinin Dinamik Zaman Bükmesi Algoritması ile Hizalanması ve Zaman Kaymalarının Belirlenmesi", 18. Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Ekim 2016, Limak Arcadia Golf Resort Otel, Antalya, Sözlü Bildiri.
3. Semiha Özgül, Gökhan Karakülah, Aslı Suner, “Gen İfadesi Zaman Serileri Hizalama Algoritmalarının Karşılaştırılması”, Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Mart 2017, Hacettepe Üniversitesi Kültür Merkezi, Sıhhiye, Ankara, Poster Bildiri.

4. Semiha Özgül, Timur Köse, Aslı Suner, Mehmet Nurullah Orman (2018). Faktöriyel Tasarımların Parametrik Olmayan Yöntemlerle Analizi. 20. Ulusal Ve 3. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4457314)
5. Eski A., Kartal Öztürk G., Özgül S. , Çiçek C. , Gülen F. , Demir E. Çoklu viral enfeksiyonların alt solunum yolu enfeksiyonlarına etkisi. Türk Toraks Derneği 23. Yıllık Kongresi. 15-18 Ekim 2020. Sanal Kongre., Sanal kongre, Türkiye, 15 Ekim 2020, ss.71
6. Eski A., Kartal Öztürk G., Özgül S. , Çiçek C. , Gülen F. , Demir E. Küresel ısınma ve sera gazlarının solunum yolu virüsleri üzerine etkisi. 9. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi, İzmir, Türkiye, 05 Mart 2020, ss.101
7. Sarı D. , Karabilgin Öztürkçü Ö. S. , Baysal E. , Taşkiran N. , Özgül S. The Effect of Role-Playing and Aged Simulation Suit on Empathy and Positive Attitude towards the Older-People. Tıp Eğitimi Dünyası. 2022; 21(64): 62-74.

Mesleki Faaliyetler

- ‘Yapay Öğrenme’ konulu İsmail Arı Bilgisayar Bilimleri ve Mühendisliği Bilimsel Eğitim Etkinliği, Boğaziçi Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü (Katılımcı), 31 Temmuz-5 Ağustos 2017
- "Linear Mixed Models and Generalized Linear Mixed Models with Applications in Medicine " konulu Ege Ü. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı 8. Yazokulu (Katılımcı), 22 – 23 Mayıs 2017
- “Yapay Öğrenmenin Matematiksel Temelleri” konulu yaz okulu, Matematik Köyü (katılımcı), 20-23 Ekim 2016
- "Statistical Methods for Meta-Analysis" konulu Ege Ü. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı 7. Yazokulu (Katılımcı), 30 – 31 Mayıs 2016
- "Statistical Methods for Meta-Analysis" konulu Ege Ü. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı 6. Yazokulu (Katılımcı), 25 – 26 Mayıs 2015

- "Generalized Linear Mixed Models with Applications in Medicine" konulu Ege Ü. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı 5. Yazokulu (Katılımcı), 26 – 27 Mayıs 2014

Projeler

- Kemik rejenerasyonu ve rekonstrüksiyonunda yeni nesil trombosit konsantrelerinin değerlendirilmesi (Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje): 2020-devam ediyor
Günbay T. (Yürütücü) , Işık G. , Kenç S. , Bayır E. , Özgül S. , Günbay S. , vd.
- Çok Boyutlu Nörogelişimsel Bozukluklar Fenotipinin Altında Yatan Kopya Sayısı Varyasyonlarının Makine Öğrenimi Yöntemleriyle Semptom Tabanlı Sınıflandırılması Hilmi Bolat, Gül Ünsel Bolat, Samet Çelik, Semiha Özgül, Duygu Selin Turan, Berk Özyılmaz, Buket Kosova, Burak Ordin

Kazanılan Ödüller

- Poster birincilik ödülü (Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Mart 2017, Hacettepe Üniversitesi Kültür Merkezi, Sıhhiye, Ankara)

Üyelikler

- International Society for Clinical Biostatistics (ISCB)