



KESİKLİ YARI-MARKOV GEÇİŞ OLASILIKLARININ KONVOLÜSYON YARDIMIYLA HESAPLANMASINA DAYALI ÇOK DURUMLU BİR SAĞKALIM MODELİ VE BİR UYGULAMA

Fahrettin KAYA^{1*}, Ercan EFE², Fatih ÜÇKARDEŞ³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Andırın Meslek Yüksekokulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, 46400, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni Bölümü, 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman, Türkiye

Özet: Bu çalışmanın amacı Kesikli yarı-Markov geçiş olasılıklarının konvolüsyon yardımıyla hesaplanmasına dayalı çok durumlu bir sağkalım modeli oluşturulması üzerinedir. Bu çalışmada, veriler, kalp nakli yapılan bireylerde koroner allograft vaskülopati (CAV) hastalığının ilerlemesini incelemek amacıyla dört farklı seviye de tanımlanmıştır: hastalısız (1) durum, hafif hasta (2) durumu, orta ve şiddetli hasta (3) durumu ve hastalık nedeniyle ölüm (4) durumu. İzlenen hastaların bu durumlar arasındaki geçişleri ile yarı-Markov zinciri oluşturulmuştur. Bu zincir temel alınarak, çok durumlu sağkalım modelindeki durumlar arasındaki geçiş olasılıklarını tahmin etmek için konvolüsyon yöntemi tabanlı bir hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, yarı-Markov matris-değerli olasılık geçiş fonksiyonunu $(P(t))$ tahmin etmek amacıyla kullanılmıştır. Tüm geçişli durumlar olan $S_1(t), S_2(t)$ ve $S_3(t)$ sağkalım fonksiyonları ile $F_1(t), F_2(t)$ ve $F_3(t)$ ilk geçiş süresinin dağılım fonksiyonları ve bunlara ilişkin parametrik fonksiyonlar ve diğer hazard fonksiyonları elde edilmiştir. Ayrıca, koroner allograft vaskülopati hastalarının hastalık seviyeleri dikkate alınmadan elde edilen Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonu olan $S_{KM}(t)$ hesaplanmıştır. Zaman ilerledikçe, sağkalım fonksiyonlarının olasılık değerlerinin farklı şekillerde değiştiği sonucuna varılmıştır. Orta ve şiddetli hasta (3) durumunda sağkalım fonksiyonu hızla azalırken ortalama bekleme süresi 5.56 yıl olarak bulunmuştur. Hastalısız (1) durumunda sağkalım fonksiyonu daha yavaş bir şekilde azalırken ortalama bekleme süresi 9 yıl olarak hesaplanmıştır. Hafif hasta (2) durumunda ise sağkalım fonksiyonu Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonuna benzer bir şekilde azalırken ortalama bekleme süresi 7.35 yıl olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, çok durumlu sağkalım modeli kullanılarak koroner allograft vaskülopati hastalığının farklı seviyelerindeki sağkalım fonksiyonları, ilk geçiş sürelerinin dağılımları ve ortalama bekleme sürelerinin farklı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, geleneksel sağkalım analizi yerine çok durumlu sağkalım analizi, klinik değerlendirmeye daha fazla katkı sağlamakta ve daha fazla bilgi erişim ve yorumlama olanağı sunmaktadır. Bu çalışmanın, alanda çalışan araştırmacılara yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Çok Durumlu Modelleme, Konvolüsyon, Sağkalım Analizi, Stokastik Süreç

A multi-state survival model and an application based on the reciprocal of the convolution of the discrete semi-Markov transition probability

Abstract: The aim of this study is to create a multi-state survival model based on the calculation of discrete semi-Markov transition probabilities using convolution. In this research, data defined four different levels to examine the progression of coronary allograft vasculopathy (CAV) in individuals who underwent heart transplantation: disease-free (1) state, mild disease (2) state, moderate and severe disease (3) state, and death due to the disease (4) state. A semi-Markov chain was constructed based on the transitions between these states in the observed patients. Using this chain, a convolution-based calculation method was used to estimate the transition probabilities between states in the multistate survival model. This method was used to estimate the semi-Markov matrix-valued probability transition function $(P(t))$. Survival functions for all transitional states, $S_1(t), S_2(t)$, and $S_3(t)$, as well as distribution functions for the first passage times $F_1(t), F_2(t), F_3(t)$ and their corresponding parametric functions and other hazard functions were obtained. Additionally, the Kaplan-Meier survival function $S_{KM}(t)$, which is obtained without considering the disease levels of coronary allograft vasculopathy patients was calculated. It was concluded that the probability values of the survival functions change in different ways as time passes. The survival function rapidly decreases in the moderate and severe disease (3) state, with an average waiting time of 5.56 years. In the disease-free (1) state, the survival function decreases at a slower rate, with an average waiting time of 9 years. In the mild disease (2) state, the survival function decreases in a similar way to the Kaplan-Meier survival function, with an average waiting time of 7.35 years. In conclusion, the multistate survival model demonstrates that survival functions, distribution of first passage times, and average waiting times differ across different levels of coronary allograft vasculopathy. Therefore, multistate survival analysis, rather than traditional survival analysis, contributes more to clinical evaluation and provides greater access to information and interpretation. This study can guide researchers working in this field.

Keywords: Multi-State Modeling, Convolution, Survival Analysis, Stochastic Process

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Andırın Meslek Yüksekokulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, 46400, Kahramanmaraş, Türkiye

E mail: fkaya@ksu.edu.tr (F. KAYA)

Fahrettin KAYA <https://orcid.org/0000-0003-1666-4859>

Ercan EFE <https://orcid.org/0000-0002-5131-323X>

Fatih ÜÇKARDEŞ <https://orcid.org/0000-0003-0677-7606>

Gönderi: 22 Haziran 2023

Kabul: 27 Eylül 2023

Yayınlanma: 15 Ekim 2023

Received: June 22, 2023

Accepted: September 27, 2023

Published: October 15, 2023

Cite as: Kaya F, Efe E, Üçkardeş F. 2023. A multi-state survival model and an application based on the reciprocal of the convolution of the discrete semi-Markov transition probability. BSH Health Sci, 6(4): 675-689.



1. Giriş

Sağkalım analizi (Survival Analysis), belirli bir olayın gerçekleşme süresini veya belirli bir olayın gerçekleşme olasılığını inceleyen istatistiksel bir yöntemdir. Bu analiz, olayın gerçekleştiği zamanı belirlemek veya olayın gerçekleşme olasılığını tahmin etmek için kullanılır. Özellikle sağlık alanında, insanların hayatındaki olayları ve bu olayların ortaya çıkış öykülerini analiz etmeyi amaçlar. Analiz, "canlı" ve "ölüm" gibi iki temel durumu ele alır. İyileşme süreci inceleniyorsa, birinci durum "hasta", ikinci durum ise "iyileşme" olarak tanımlanırken, olayın ortaya çıkması "başarısızlık" olarak adlandırılır. Ancak bazen iki temel durumun yanı sıra hastalığın ilerlemesini etkileyen farklı düzeylerdeki faktörleri de gözlemlemek gerekeceğinden çok durumlu bir model kullanılır. Örneğin meme kanseri, lösemi, kronik böbrek, kemik iliği nakli yapılan hastaların çok durumlu sağkalım modelinde, hastaların hastalık teşhisi konulduktan sonra cerrahi tedavi geçirme, kemoterapi alımı, hastalığın nüks etmesi gibi durumlar arasında geçişleri izlemek ve bu geçişlerin zamanını veya olasılığını tahmin etmek amaçlanır (Putter ve ark., 2006; Schmoor ve ark., 2013; Jia ve ark., 2016; Dantony ve ark., 2016; De Wreede ve ark., 2010). Çok durumlu modelleme çalışmalarında genellikle Markov, gizli Markov, yarı-Markov gibi stokastik süreçlerden yararlanılmaktadır (Xiong ve ark., 2021; Król ve ark., 2015; Lisnianski ve ark., 2012; Allignol ve ark., 2011). Bu süreçlerdeki geçiş olasılıkları, Kolmogorov ileri algoritması, Laplace dönüşümü gibi yöntemlerin yanı sıra özel algoritmalar kullanılarak elde edilir (Jackson, 2011; Grabski, 2014). Bu çalışmada, çok durumlu sağkalım modeli, Markov yenileme sürecine (sayma sürecine) dayalı kesikli yarı-Markov süreci ile modellenmiştir.

Bu modelin uygulaması, kalp nakli yapılan bireylerdeki koroner allogreft vaskülopati (CAV) hastalığının ilerlemesi incelenerek yapılmıştır. Ayrıca çalışma, hastaların farklı hastalık seviyeleri arasındaki geçişleri analiz ederek, sağkalım fonksiyonları, ilk geçiş sürelerinin dağılımları fonksiyonları ve bu fonksiyonların parametrik fonksiyonları tahmin etmek, geçişleri etkileyebilecek faktörler üzerinde bir takım bilgiler sağlamaktadır.

2. Materyal ve Yöntem

Son dönemlerde kalp yetmezliği tedavisinde, medikal veya cerrahi tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda, kalp nakli etkili bir çözüm olabilmektedir. Koroner allogreft vaskülopati (CAV), kalp nakli yapılan hastalarda ortaya çıkan bir komplikasyondur. Kalp nakli sırasında, allogreft olarak adlandırılan bir başka kişinin veya donörün kalbi kullanılır. CAV, bu allogreft kalpte koroner arterlerin duvarlarında kalınlaşma, daralma ve tıkanıklıkların oluşmasıyla karakterizedir. Bu durum, nakledilen kalbin uzun vadeli sağlığını etkileyebilir ve hastalığın ilerlemesi durumunda kalp yetmezliği veya diğer kalp sorunlarına neden olabilir (Küçükler ve ark., 2013). Bu çalışmada,

kalp nakli yapılan bireylerin verileri, R istatistiksel yazılımının msm kütüphanesinden elde edilmiştir (Jackson, 2011). Bu veriler, kalp nakli yapılan bireylerde koroner allogreft vaskülopati (CAV) hastalığının ilerlemesini incelemek amacıyla elde edilmiştir. Her hastaya, nakil sonrası yaklaşık yılda bir kez anjiyografi testi yapılarak CAV teşhisi konulmuş ve test sonuçlarının karşılık geldiği durumlar kaydedilmiştir. Test sonuçları üç duruma ayrılmıştır: hastalısız (1) durumu, hafif hasta (2) durumu, orta ve şiddetli hasta (3) durumu ve hastalık nedeniyle ölüm (4) durumu olarak kaydedilmiştir. En az bir durum değişikliği yapılan 616 geçiş verisi elde edilmiştir. Veri seti, hasta numarası, yaş, donör yaşı, cinsiyet, tanı, durum_i, durum_j, süre ve tam yıl bilgilerini içermektedir.

Bazı ön tanım ve kavramlar şu şekilde verilmiştir;

- Stokastik süreç, rastgele değişkenlerin zamanla değişen bir fonksiyonu olarak tanımlanan bir matematiksel modeldir. Bir stokastik süreç, bir ya da daha fazla rastgele değişkenin zamana bağlı olarak nasıl değiştiğini ifade eder. Matematiksel olarak, bir stokastik süreç genellikle $X(t), t \geq 0$ şeklinde gösterilir, burada $X(t)$ zaman t 'de meydana gelen rastgele değişkendir. t , genellikle süre veya zamanı temsil eder ve genellikle pozitif gerçel sayılar veya pozitif tamsayılar kullanılır (Önalın, 1996).

- $D = \{1, 2, \dots, r\}$ durum uzayı kümesi
- $N = \{0, 1, 2, \dots\}$ doğal sayılar kümesi, $N^* = N - 0$ sayıların kümesi
- $X = \{X_n, n \in N\}$ stokastik süreç, X_n , n 'nci zıplamadaki sistemin durumunu (şimdiki durumu) gösteren rastgele değişken.
- $A = \{A_n, n \in N\}$ stokastik süreç, A_n n 'inci adımın zamanını gösterebilir. Ayrıca;

$A_0 = 0$ ve $A_1 < A_2 < \dots < A_{n-1} < A_n < \dots$ şeklinde olduğu varsayılmaktadır.

- $T = \{T_n; n \in N^*\}$ stokastik süreç ve T_n ise n 'inci adım olmadan $(n - 1)$ 'nci adımdaki bekleme(oturma) süresini gösteren rasgele değişkendir. A_n ile T_n rasgele değişkenler dizisi arasında ilişki:

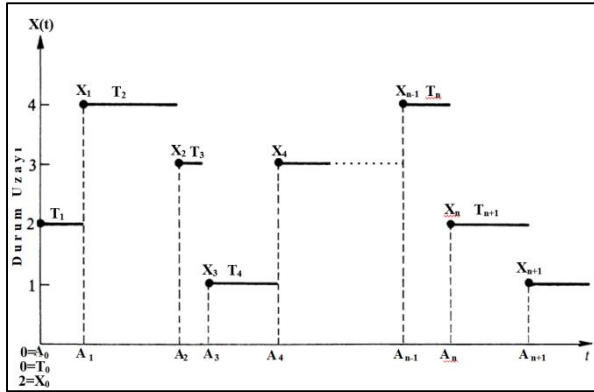
$T_n = A_n - A_{n-1}$, $(n - 1)$ 'nci adımdan n 'inci adıma geçme süresini gösteren rasgele değişken.

- $M_D(N)$ matris-değerli fonksiyonların oluşturduğu küme. Örneğin; Eğer $B \in M_D(N)$ 'de matris değerli-fonksiyon olarak gösterilirse, $B = (B(t); t \in N)$ şekilde tanımlanır. Burada, $B(t) = (B_{ij}(t); i, j \in D)$ t parametresine bağlı matristir.

2.1. Kesikli Markov Yenileme Süreci

Kesikli Markov yenileme süreci (KMYS), hem Markov özelliğini taşıyan bir dizi rastgele sıçrama sürecini hem de yenileme süreci özelliklerini aynı anda taşıyan stokastik bir süreçtir. Bu süreçte, yenileme aşamasında, "bekleme süresi" adı verilen rastgele bir süre boyunca tek bir durumda kalınır. Bekleme süresi tamamlandığında, süreç yeni bir duruma atlar ve bu atlamayı belirleyen faktörler, bekleme süresi dağılımı ve Markov zincirinin geçiş olasılıklarıdır. Markov zincirinin

geçiş olasılıkları, bekleme süresine bağlı olmaz. Aynı iki durum arasındaki geçişlerin bekleme süreleri bağımsız ve aynı dağılıma sahiptir. Markov yenileme sürecinin temsili Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kesikli Markov örnek zinciri

Yukarıdaki tanımlamalara dayanarak $n, t \in \mathbb{N}$ ve $i, j \in D$ olmak üzere $(X, A) = \{X_n, A_n; n \in \mathbb{N}\}$ ikili rasgele değişkenlerin oluşturduğu stokastik sürece *Kesikli Markov Yenileme Zinciri* (KMYZ) denir. (Barbu ve ark., 2004). (X, A) stokastik sürecinin olasılık geçiş fonksiyonu (eşitlik 1),

$$P(X_{n+1} = j, A_{n+1} - A_n = t | X_0, X_1, \dots, X_n; A_0, A_1, \dots, A_n) = P(X_{n+1} = j, A_{n+1} - A_n = t | X_n) \quad (1)$$

şeklinde tanımlanabilir. Bu fonksiyon geçmişten bağımsız ve hafızasızdır. Bağımlılığı sadece şimdiki duruma bağlıdır.

$q \in M_D(N)$ 'de matris-değerli bir fonksiyonu olsun. Aşağıdaki üç özelliğe sahip eşitlik (2)'deki q matris-değerli fonksiyonuna *kesikli yarı-Markov çekirdeği* (discrete semi-Markov kernel) denir.

$$q_{ij}(t) = P(X_{n+1} = j, T_{n+1} = t | X_n = i) \quad (2)$$

Kesikli yarı-Markov çekirdeği üç özelliğe sahiptir:

- $0 \leq q_{ij}(t) \leq 1; i, j \in D, t \in \mathbb{N}$
- $q_{ij}(0) = 0$ ve $\sum_{t=0}^{\infty} q_{ij}(t) \leq 1; i, j \in D$
- $\sum_{t=0}^{\infty} \sum_{j \in D} q_{ij}(t) = 1; i \in D.$

q matris-değerli fonksiyonunun eklemeli $Q_{ij}(t)$ fonksiyonu eşitlik (3)'te gösterilmiştir.

$$Q_{ij}(t) = P(X_{n+1} = j, T_{n+1} \leq t | X_n = i) = \sum_{l=0}^t q_{ij}(l); i, j \in D; t \in \mathbb{N} \quad (3)$$

$Q_{ij}(t)$ fonksiyonu aslında gömülü Markov P_{GM} geçiş matrisinin t 'ye göre dağıtılmış hali olduğundan $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = P_{GM}$ olacaktır.

2.2. Bekleme Süresinin Koşullu Dağılımı

(X, A) stokastik sürecinde, $X_n = i$ şimdiki durumu ve $X_{n+1} = j$ bir sonraki adımı (geçiş) bilindiğinde, bu iki

adım arasında geçiş süresi için T_{n+1} rasgele değişkenin oluşturduğu dağılıma *bekleme süresinin koşullu dağılımı* (Conditional distributions of the sojourn times) denir (Foucher ve ark., 2005; Barbu ve Limnios, 2008). Bekleme süresinin koşullu olasılık yoğunluk fonksiyonu (eşitlik 4),

$$f_{ij}(t) = P(T_{n+1} = t | X_{n+1} = j, X_n = i), t \in \mathbb{N} \quad (4)$$

şeklinde gösterilmiştir. Bu sürenin dağılım fonksiyonu (eşitlik 5),

$$F_{ij}(t) = P(T_{n+1} \leq t | X_{n+1} = j, X_n = i) = \sum_{l=0}^t f_{ij}(l); t \in \mathbb{N} \quad (5)$$

şeklinde gösterilir. Ayrıca $q_{ij}(t)$ yarı-Markov çekirdek fonksiyonu ile $f_{ij}(t)$ bekleme süresinin koşullu olasılık fonksiyonu arasındaki ilişki eşitlik (6)'daki gibi yazılabilir:

$$f_{ij}(t) = \begin{cases} \frac{q_{ij}(t)}{p_{ij}} & p_{ij} \neq 0, \\ 1 & p_{ij} = 0, t = \infty \end{cases} \quad (6)$$

Bu eşitlik ayrıca $q_{ij}(t) = p_{ij} f_{ij}(t)$ şekline getirilebilir.

2.3. Belli Bir Durumda Bekleme (Kalış) Süresinin Dağılımı

Belli i gibi bir durumda t süre bekledikten sonra bir adım sonra rastgele diğer durumlara geçiş yapmak için beklenir. Bu bekleme süresinin dağılımına verilen *belli bir i durumundaki bekleme süresinin dağılımı* (Sojourn times distributions in a given state) denir (Barbu, 2004). Verilen i durumda bekleme süresinin olasılık fonksiyonu (eşitlik 7).

$$h_i(t) = P(T_{n+1} = t | X_n = i) = \sum_{l=0}^t \sum_{j \in D} q_{ij}(l) = \sum_{l=0}^t \sum_{j \in D} p_{ij} f_{ij}(l); t \in \mathbb{N} \quad (7)$$

şeklinde gösterilir. Buna ilişkin dağılımı fonksiyonu $H_i(t)$ eşitlik 8'de verilmiştir:

$$H_i(t) = P(T_{n+1} \leq t | X_n = i) = \sum_{l=0}^t h_{ij}(l) = \sum_{l=0}^t \sum_{j \in D} Q_{ij}(l) \quad (8)$$

2.4. Kesikli Yarı-Markov Süreci

Yarı-Markov süreci (YMS), Markov yenileme süreci ile sayma sürecinin bir arada kullanıldığı stokastik bir süreçtir. Yarı-Markov süreci, süreç içinde ortaya çıkacak olay sayısını dikkate alarak zamanı eşit aralıklara bölen bir modelleme yöntemidir (Barbu ve Limnios, 2008). Yarı-Markov süreci, sağlık alanı dahil olmak üzere birçok disiplinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, belirli bir zaman dilimine veya periyoda bölünmüş bir zaman aralığında farklı sağlık durumu kategorilerini temsil eden durumlar arasındaki geçişlerin ve yenileme zamanlarının istatistiksel olarak analiz edildiği bir model olarak uygulanabilir. Bu çalışmada, 18 yıl tam yıllara bölünerek ayrılmıştır.

YMS'deki sayma süreci, negatif olmayan artan değerlere sahip $\{N_t, t \geq 0\}$ şeklinde tanımlanan stokastik süreçtir (Pekalp ve Aydoğdu, 2013). Belirli bir zaman aralığında meydana gelen bir olayın sayısı ile ilgilenir. Bu süreç aşağıdaki özelliklere sahiptir:

- Her $t \geq 0$ için $N_t \in N$ ve $N_0 = 0$,
- Her $k \leq t$ için $N_k \leq N_t$, (monotonluk özelliği)
- $k < t$ için $N_t - N_k$ farkı $(k, t]$ aralığında gerçekleşen olay sayısını gösterir.

Başlangıçtan ilk olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreyi T_1 , sonraki olayın ortaya çıkma süresini T_2 , n . olayın ortaya çıkma süresini T_n olarak tanımlansın. Bu durumda T_n rastgele değişkenleri dizisi, $\{N_t, t \geq 0\}$ sayma sürecinin varışlar arası sürelerin dizisi olarak adlandırılır. Burada $T_0 = A_0 = 0$ ve $A_n = T_1 + T_2 + \dots + T_n$ şeklinde tanımlanan A_n , t süre içinde n 'inci olayın gerçekleşme zamanını veren bir rastgele değişkendir. Bu durumda A_n , rastgele değişkenler dizisiyle ilişkili bir sayma sürecini ifade eder. Bu ilişki (eşitlik 9),

$$N_t = \max\{n \geq 0 : A_n \leq t\}; t \geq 0 \quad (9)$$

şeklinde gösterilebilir.

(X, A) , stokastik süreci ile ilişkili $Y = (Y_t; t \in N)$ şeklinde gösterilen stokastik süreç (eşitlik 10),

$$Y_t = X_{N_t}; t \in N \quad (10)$$

olarak ifade edilirse Y stokastik sürecine kesikli (ayrık zamanlı) yarı-Markov süreci denir. Burada N_t eşitlik 9'daki kesikli sayma süreci olup $[1, t) \subset N$ zaman aralığındaki adım sayısını göstermektedir. Aynı zamanda $X_n = Y_{A_n}$, $n \in N$ olarak da tanımlanabilir. Kesikli yarı-Markov sürecinin olasılık geçiş fonksiyonu (eşitlik 11),

$$P_{ij}(t) = P(Y_t = j | Y_0 = i); i, j \in D, t \in N \quad (11)$$

şeklinde gösterilebilir. $P_{ij}(t)$ 'nin matris-değerli fonksiyonu $P \in M_D(N)$ şekilde gösterilir. P matris-değerli olasılık geçiş fonksiyonu bir Markov yenileme eşitliği (eşitlik 12) şeklinde tanımlanabilir:

$$P_{ij}(t) = 1_{\{i=j\}}(t)[1 - H_i(t)] + \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^t q_{ir}(l) P_{rj}(t - l); t \in N \text{ ve } i, j \in D \quad (12)$$

İspat:

$$\begin{aligned} P_{ij}(t) &= P(Y_t = j, A_1 > t | Y_0 = i) + P(Y_t = j, A_1 \leq t | Y_0 = i) \\ &= 1_{\{i=j\}}(t)(1 - H_i(t)) \\ &\quad + \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^t P(Y_t = j, Y_{A_1} = r, A_1 = l, | Y_0 = i) \\ &= 1_{\{i=j\}}(t)(1 - H_i(t)) + \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^t P(Y_t = j, | Y_{A_1} = r, A_1 = l, Y_0 = i) \\ &\quad \times P(X_1 = r, A_1 = l, | X_0 = i) \\ &= 1_{\{i=j\}}(t)(1 - H_i(t)) \\ &\quad + \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^t P(Y_{t-l} = j, | Y_0 = r) P(X_1 = r, T_1 = l | X_0 = i) \\ &= 1_{\{i=j\}}(t)(1 - H_i(t)) + \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^t P_{rj}(t - l) q_{ir}(l). \end{aligned}$$

Eşitlikte geçen,

$$1_{\{i=j\}}(t) = \begin{cases} 1 & i = j \text{ ve } t \geq 0 \\ 0 & \text{diğer yerlerde} \end{cases}$$

şeklinde tanımlanan parçalı birim fonksiyondur. Ayrıca bu eşitlikte geçen Eşitlik 8'deki i durumunda bekleme süresi birikimli dağılım fonksiyonudur. $H_i(t)$ ve $1_{\{i=j\}}(t)$ fonksiyonlarına dayalı,

$$H(t) = \text{diag}(H_i(t); i, j \in D), H = (H(t); t \in N), \\ I(t) = 1_{\{i=j\}}(t); i, j \in D, I = (I(t); t \in N)$$

şeklinde matris-değerli fonksiyonlardır tanımlanmıştır. H, I, q fonksiyonlar kullanılarak (eşitlik 13),

$$P = (I - H) + q * P \quad (13)$$

şeklinde *Markov yenileme eşitliği* olarak gösterilebilir. Bu eşitlikte P bilinmeyendir. Böyle bir yapıya sahip bir Markov yenileme eşitliğinin (eşitlik 14) çözümü,

$$P(t) = \psi * (I - H)(t) = (\delta I - q)^{(-1)} * (I - H)(t); t \in N \quad (14)$$

şeklinde gösterilebilir (Barbu ve Limnios, 2009). Burada $\psi M_D(N)$ matris-matris değerli bir fonksiyon ilerideki eşitlik 19'da ifade edilen q yarı-markov çekirdeğinin n katlı konvolüsyonlar toplamına eşittir.

2.4.1. Kesikli Matris-değerli iki fonksiyonun konvolüsyon çarpımı

$A, B \in M_D(N)$ matris-değerli fonksiyonlar olsun. $A * B$ ifadesine A ile B matris-değerli fonksiyonların konvolüsyon çarpımı denir (eşitlik 15) ve $[A * B](t) = \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^t A_{ir}(k - l) B_{rj}(l); i, j \in D \text{ ve } t \in N$ (15)

şeklinde tanımlanır.

2.4.2. Matris-değerli birim fonksiyon

$\delta I = (b_{ij}(t); i, j \in D) \in M_D(N)$ matris-değerli bir fonksiyon olsun. Burada $b_{ij}(t)$ ifadesi

$$b_{ij}(t) = \begin{cases} 1 & i = j \text{ ve } t = 0 \\ 0 & \text{diğer yerlerde} \end{cases}$$

şeklinde tanımlanan parçalı bir fonksiyondur. δI matris-değerli fonksiyonu durağan olduğunda;

$$\delta I * A = A * \delta I = A$$

şeklindeki bu eşitlik yazılabilir.

2.4.3. Konvolüsyon anlamında bir matrisin tersi

$\delta I, A, B \in M_D(N)$ 'de matris-değerli bir fonksiyon olsun. A bilinen matris-değerli fonksiyon ile B bilinmeyen matris-değerli fonksiyon olsun. A ve B 'nin konvolüsyon çarpımı eşitlik 16'daki gibi δI matrisine eşit oluyorsa B matris-değerli fonksiyonu A 'nın konvolüsyon anlamında soldan tersidir ve $B = A^{(-1)}$ ile gösterilir:

$$B * A = \delta I \quad (16)$$

Burada, $(B * A)(0) = (\delta I)(0) \Leftrightarrow B(0) * A(0) = I_D$ olacaktır. Ancak $A(0) = 0_D$ olursa çözüm yoktur. Ama $\det A(0) \neq 0$ ise A 'nın soldan tersi vardır ve tekdir.

2.4.4. n-katlı konvolüsyon

$n \in N$ ve $A \in M_D(N)$ matris-değerli bir fonksiyon olsun. $A^{(n)}$ eşitlik 17'deki gibi yinelemeli toplam şeklinde yazılan eşitliğe A 'nın n-katlı konvolüsyonu / konvolüsyon çarpımı denir.

$$A_{ij}^{(n)}(t) = \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^{t-1} A_{ir}(l) A_{rj}^{(n-1)}(t-l); n \geq 2, t \in N \tag{17}$$

Ayrıca $n = 0$ için $A_{ij}^{(0)}(t) = \delta I$ ve $n = 1$ için $A_{ij}^{(1)}(t) = A_{ij}(t)$ şeklinde olur.

2.4.5. q yarı-Markov çekirdeğin n katlı konvolüsyonu
KMYZ'ne sahip bir (X, A) stokastik sürecinde tanımlı q yarı-Markov çekirdek (kernel) matris-değerli fonksiyonunun n katlı konvolüsyonu (eşitlik 18),

$$q_{ij}^{(n)}(t) = P(X_n = j, A_n = t | X_0 = i); i, j \in D \text{ ve } t \in N \tag{18}$$

şeklinde yazılabilir (Barbu ve Limnios, 2009).

İspat:

$n = 0$ için (hiç adım atmama),

$$q_{ij}^{(0)}(t) = P(X_0 = j, A_0 = t | X_0 = i) = \delta I$$

$n = 1$ için (ilk geçiş),

$$q_{ij}^{(1)}(t) = P(X_1 = j, A_1 = t | X_0 = i) = q_{ij}(t)$$

$n \geq 2$ için, yani iki ve daha fazla adım için genel ifade;

$$\begin{aligned} q_{ij}^{(n)}(t) &= P(X_n = j, A_n = t | X_0 = i) \\ &= \sum_{r \in D} \sum_{l=1}^{t-1} P(X_n = j, A_n = t, X_1 = r, A_1 = l | X_0 = i) \\ &= \sum_{r \in D} \sum_{l=1}^{t-1} P(X_n = j, A_n = t, | X_1 = r, A_1 = l, X_0 = i) \\ &= i) \times [P(X_1 = r, A_1 = l | X_0 = i)] \\ &= \sum_{r \in D} \sum_{l=1}^{t-1} P(X_{n-1} = j, A_{n-1} = t-l | X_0 = r) \times [P(X_1 = r, A_1 = l | X_0 = i)] \\ &= \sum_{r \in D} \sum_{l=0}^{t-1} q_{rj}^{(n-1)}(t-l) q_{ir}(l); t, n \in N \text{ ve } n \geq 2 \end{aligned}$$

2.4.6. q yarı-Markov çekirdeğinin konvolüsyon açılımı:

$\psi = (\psi(t); t \in N) \in M_D(N)$ matris-değerli fonksiyon olsun. q yarı-Markov çekirdek (kernel) fonksiyonunun t 'ye göre konvolüsyon çarpımları ile oluşan matrislerin toplamı olarak (eşitlik 19);

$$\psi(t) = \psi_{ij}(t) = \sum_{n=0}^t q_{ij}^{(n)}(t); i, j \in D, t \in N \tag{19}$$

şeklinde tanımlanır. Aynı zamanda $\psi(t)$ fonksiyonu, $(\delta I - q)(t)$ matris-değerli fonksiyonunun konvolüsyon anlamında soldan tersine eşittir.

İspat:

$\forall t \in N$ için;

$$\begin{aligned} (\psi * (\delta I - q))(t) &= \psi(t) - \psi * q(t) \\ &= \sum_{n=0}^t q^{(n)}(t) - \left(\sum_{n=0}^t q^{(n)} * q \right)(t) \\ &= \sum_{n=0}^t q^{(n)}(t) - \sum_{n=1}^{n+1} q^{(n)}(t) \end{aligned}$$

şeklinde yazılabilir. Aynı şekilde $n, t \in N$ ve $n \geq t + 1$ için q yarı-Markov çekirdek fonksiyonunun n 'inci konvolüsyonu $q^{(n)}(t) = 0$ olduğundan yukarıdaki eşitlik tekrar düzeltilip,

$$\begin{aligned} (\psi * (\delta I - q))(t) &= \sum_{n=0}^t q^{(n)}(t) - \sum_{n=1}^t q^{(n)}(t) = q^{(0)}(t) \\ &= \delta I(t) \end{aligned}$$

şeklinde birim matris olarak gösterilebilir. $\psi(t)$ fonksiyonunun çözümü (eşitlik 20),

$$\psi(t) = \begin{cases} I_D & t = 0 \\ -\sum_{l=0}^{t-1} \psi(l) (\delta I - q)(t-l) & t > 0, t \in N \end{cases} \tag{20}$$

şeklinde parçalı ileri algoritması ile çözümlenebilir (Barbu ve Limnios, 2009).

2.5. Yarı-Markov Zinciri İçin Parametrik Olmayan Tahmin

$K \in N^*$ belli sabit zamanda, sansürlü (X, A) stokastik sürecide tanımlı $(X_n, A_n)_{(n \in N)}$ ikili rasgele değişkenler dizisinin ergodik Markov yenileme zincirine ilişkin örnek bir yolu (a simple path) veya sürecin hikayesi $H(K) = (X_0, T_1, \dots, X_{N(K)-1}, T_{N(K)}, X_{N(K)}, C_K)$ şeklinde gösterilsin. Burada $N(K)$, eşitlik 9'da verilen sayma sürecini, $X_{N(K)}$ ziyaret edilen son durumu, $C_K = K - A_{N(K)}$ son ziyaret edilen durumda sansürlenmiş kalış süresini temsil eder. $H(K)$ yarı-Markov örnek zincirinden faydalanarak deneysel tahmin edicisinin en çok olabilirlik fonksiyonu (eşitlik 21),

$$L(K) = \alpha_{X_0} \prod_{n=1}^{N(K)} p_{X_{n-1}, X_n} [f_{X_{n-1}, X_n}(T_n)] \bar{H}_{X_{N(K)}}(C_K); i, j \in D; t \in N \text{ ve } t \leq K \tag{21}$$

şeklinde gösterilmiştir. Burada α_{X_0} , Markov zincirin başlangıç durumunu gösteren vektörü, $\bar{H}(n)$ başlangıçta i durumundaki sağkalım fonksiyonu,

$$\begin{aligned} \bar{H}_i(n) &= P(T_1 > n | X_0 = i) \\ &= 1 - \sum_{j \in D} \sum_{t=1}^n q_{ij}(t); n \in N^* \end{aligned}$$

şeklinde gösterilmiştir. p_{X_{n-1}, X_n} ise p_{ij} gömülü Markov geçiş matrisini, f_{X_{n-1}, X_n} i durumundan j durumuna bekleme süresi koşullu olasılık fonksiyonunu yani f_{ij} , göstermektedir.

Büyük K değeri için C_K sansür süresinin olabilirlik fonksiyonuna önemli bilgiler eklediği için $L(K)$ fonksiyonundan $\bar{H}_{X_{N(K)}}(C_K)$ terimi ile α_{X_0} terimi sadece bir gözlem içerdiğinden bu terimler ihmal edilebilir (Barbu, 2004). Sonuç olarak $L(K)$ en çok olabilirlik fonksiyonu düzenlenerek $L1(K)$ olabilirlik fonksiyonu (eşitlik 22),

$$L1(K) = \prod_{n=1}^{N(K)} p_{X_{n-1}, X_n} [f_{X_{n-1}, X_n}(T_n)] \tag{22}$$

olarak yazılabilir (Barbu ve Limnios, 2009). $L1(K)$ olabilirlik fonksiyonuna ait $\log(L1(K))$ fonksiyonu şu şekilde tanımlanabilir (eşitlik 23).

$$\log(L1(K)) = \sum_{t=1}^K \sum_{i,j=1}^r [N_{ij}(K) \log(p_{ij}) + N_{ij}(t, K) \log(f_{ij}(t))] \quad (23)$$

Langrange çarpanı yöntemi, çok değişkenli bir fonksiyonun maksimum veya minimum değerini, verilen sınırlar veya kısıtlar altında bulmak için kullanılan bir matematiksel optimizasyon tekniğidir. Bu teknikle Eşitlik 23'deki $\log(L1(K))$ olabirlik fonksiyonu yardımıyla p_{ij} , $f_{ij}(t)$, $q_{ij}(t)$ fonksiyonlarının empirik tahminedicileri aşağıdaki gibi elde edilebilir (eşitlik 24).

p_{ij} 'nin tahmin edicisi,

$$\hat{p}_{ij}(K) = \frac{N_{ij}(K)}{N_i(K)} \quad (24)$$

olarak bulunur. Burada $N_i(K)$ i durumuna yapılan toplam ziyaretlerin sayısı, $N_{ij}(K)$ i durumundan j durumuna yapılan toplam ziyaret sayısıdır (eşitlik 25).

$f_{ij}(t)$ 'nin tahmin edicisi,

$$\hat{f}_{ij}(t) = \frac{N_{ij}(t, K)}{N_{ij}(K)} \quad (25)$$

olarak bulunur. Burada $N_{ij}(t, K)$ ilk t süre içinde i durumundan j durumuna yapılan toplam ziyaret sayısıdır. Ayrıca \hat{f}_{ij} ve \hat{p}_{ij} değerleri kullanarak q yarı-Markov çekirdek fonksiyonun tahmin edicisini elde edilebilir. Eşitlik 6'dan faydalanarak \hat{q}_{ij} tahmin edicisi, verilmiştir (eşitlik 26).

$$\hat{q}_{ij} = \frac{N_{ij}(t, K)}{N_i(K)} \quad (26)$$

Bu tahmin edicilere dayalı olarak diğer fonksiyonları tahmin ediciler elde edilmiş ve ayrıca yarı-Markov geçiş olasılık fonksiyonunun tahmin edicisi aşağıda (eşitlik 27) verilmiştir (Kaya ve ark., 2022).

$$\hat{P}(t, K) = \hat{\psi}(\cdot, K) * (I - \hat{H}(\cdot, K))(t) \quad (27)$$

2.6. Çok Durumlu Sağkalım Modeli

Hastaların geçmişteki bir kesit zamanda belirli bir sayıda tanımlı durum arasındaki geçişleri incelendiğinde belirli bir yol izlendiği gözlenir. Bu durumlar arasındaki geçişleri modellemek için kullanılan istatistiksel yöntem çok durumlu sağkalım modeli (ÇDSM) denir. Hastaların geçmişinde izlediği yoldan elde edilen veriler kullanılarak, durumlar arasındaki geçiş olasılıkları, geçiş sürelerinin dağılımları ve varsa geçiş sürelerini etkileyen faktörler modellenir ve her durumdaki bekleme süreleri de dikkate alınır (Hougaard ve Dk, 1999; Jackson, 2011). ÇDSM'nde geçmiş öyküsü/hikayesi olan geleceğe yönelik tahmin modelleri genellikle stokastik süreçlere dayanan Markov süreçleri ve bu sürecin türevlerini kullanarak çözümlenir. Bu çalışmada, çok durumlu sağkalım modelinin çözümlenmesi yarı-Markov süreci ile gerçekleştirilmiştir.

$D = \{d_1, d_2, d_3, \dots, d_{r-1}, d_r\}$ şeklinde r elemanından oluşan küme, çok durumlu sağkalım modelinin durum uzayını temsil etmektedir. D durum uzayına sahip $X = \{X(t), t \in N\}$ şeklinde bir stokastik süreç olsun. $X(t)$, t

anında işgal edilen durumu gösteren bir rasgele değişkendir. $i, j \in D$ ve $s, t \in N$ ve $s < t$ olacak şekilde X stokastik sürecinin geçiş fonksiyonu (eşitlik 28),

$$P_{ij}(t) = P(X(t+s) = j | X(s) = i, H_{s-}) \text{ ve } i, j = 1, 2, \dots, r \quad (28)$$

şeklinde tanımlanabilir. Burada $P_{ij}(t)$ i durumundan j durumuna t sürede geçiş olasılığını ifade eden olasılık fonksiyonudur. $0 < s$ süresi içinde H_{s-} , s anına kadar izlenen yolun geçmişi veya hikayesini temsil eder. H_{s-} , aynı zamanda, ziyaret edilen önceki durumları, mevcut ve önceki durumlardaki kalış sürelerini, önceki durumlara geçiş zamanlarını ve diğer ilgili bilgileri içerir (Cook ve Lawless, 2018). $P_{ij}(t)$ $i, j \in D$ ve bu durumlara ait olasılık fonksiyonu olarak herhangi bir t anında, durumların kendi aralarında tüm geçişlerin olasılıklarını içeren matrisi $P(t)$ şeklinde tanımlanabilir (eşitlik 29).

$$P(t) = \begin{bmatrix} p_{11}(t) & p_{12}(t) & \dots & p_{1r}(t) \\ p_{21}(t) & p_{22}(t) & \dots & p_{2r}(t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_{r1}(t) & p_{r2}(t) & \dots & p_{rr}(t) \end{bmatrix} \quad (29)$$

Bu matrise ÇDSM'in matris-değerli olasılık geçiş fonksiyonu denir. Bu matrisin her elemanı $t \geq 0$ için $[0,1]$ aralığında bir olasılık değerine karşılık gelmektedir. Bu çalışmada D durum uzayı, iki alt kümeden oluşacak şekilde parçalanmıştır. Birincisi, karşılıklı geçişli (hayatta olma) durumlarının kümesi $G = \{d_1, d_2, d_3, \dots, d_{r-1}\}$ ve ikincisi yutucu/emici durumun kümesi $E = \{d_r\}$ şeklinde oluşturulmuştur. Bu durumda eşitlik 29'daki matrisin r 'inci satırdaki $p_{rr}(\cdot)$ elemanı 1 diğer tüm elemanlar sıfırdır. Genel olarak geçişli ve emici durumları oluşturulan kümeler arasında aşağıdaki koşulların sağlanması gerekir.

$$D = G \cup E, G \cap E = \emptyset, G \neq \emptyset \text{ ve } E \neq \emptyset.$$

2.7. ÇDSM'nin Sağkalım Fonksiyonu

$\forall i \in G, t \in R^+$ için, Eşitlik 29'daki $P(t)$ matris-değerli olasılık geçiş matrisinden yararlanarak, i durumundaki $S_i(t)$ sağkalım fonksiyonu şu şekilde tanımlanabilir (eşitlik 30).

$$S_i(t) = \alpha_i P(t) 1_{g,e} \quad (30)$$

Burada başlangıç durumunu gösteren vektör α_i olarak gösterilmiştir. $1_{g,e}$ vektörü ise G kümesinin eleman sayısı kadar 1, E kümesinin eleman sayısı kadar 0'dan oluşan sütun vektörünü ifade etmektedir.

2.8. ÇDSM'nin Hazard Fonksiyonu

Ayrıca $i \in G$ ve $t \in N$ olmak üzere $S(t)$ sağkalım fonksiyonu kesikli olduğu durumlarda kesikli hazard fonksiyonu eşitlik 31'deki gibi yazılabilir:

$$\lambda_i(t) = \begin{cases} 1 - \frac{S_i(t)}{S_i(t-1)} & S_i(t-1) \neq 0 \\ 0 & \text{diğer yerlerde} \end{cases} \quad (31)$$

i durumundaki kesikli kümülatif hazard fonksiyonu eşitlik 32'de verilmiştir:

$$\Lambda_i(t) = \sum_{l=0}^t \lambda_i(l) \quad (32)$$

2.9. ÇDSM İlk Geçiş Süresinin Dağılımı

İlk geçişin dağılımı, $i \in G$ gibi bir durumda t gibi geçici bir süre bekledikten sonra ilk geçişin herhangi $j \in D$ ve ($i \neq j$) olacak şekilde gibi bir duruma (yutucu durum dahil) geçişin dağılımıdır. $i \in G, t \in R^+$ ve $P(t)$ ÇDSM'nin matris-değerli olasılık geçiş matrisi olmak üzere, i durumundaki ilk geçiş süresinin dağılım fonksiyonu (eşitlik 33),

$$F_i(t) = 1 - p_{ii}(t) \quad (33)$$

şeklinde tanımlanabilir. Burada $p_{ii}(t)$, $P(t)$ matrisinin köşegen elemanlardan oluşur. Buradaki i durumu ise hastaliksız (1) durumu, hafif hasta (2) durumu, orta ve şiddetli hasta (3) durumu şeklindedir. $p_{ii}(t)$ 'nin kesikli olması durumunda ise $t \in N, i \in G$ durumunda ortalama bekleme süresi OBS_i eşitlik 34'te verilmiştir.

$$OBS_i = \sum_{t=0}^K p_{ii}(t) \quad (34)$$

Bu çalışmada, tüm hesaplamalar R (versiyon 4) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, veri tabanı işlemleri için MySQL (MariaDB) 8.0.30 veri tabanı yazılımı kullanılmıştır (Kaya ve ark, 2022).

3. Bulgular

Bu çalışmada CAV hastalığının seviyeleri hastaliksız (1) durumu, hafif hasta (2) durumu, orta ve şiddetli hasta

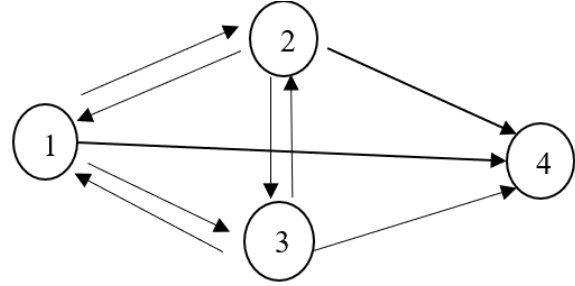
Tablo 1. CAV hastalarının durumlar arası geçiş sayılarının yıllara göre frekans tablosu

Yıl (t)	Hastaliksız (1) durumu			Hafif hasta (2) durumu			Orta ve şiddetli hasta (3) durumu				
	(2)	(3)	(4)	(1)	(3)	(4)	(1)	(2)	(4)		
	Frekanslar			Frekanslar			Frekanslar				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	5	2	45	1	15	15	11	1	0	5	12
2	30	9	12	2	19	16	11	2	2	3	14
3	41	12	16	3	9	11	4		1	1	2
4	20	5	12	4	3	9	9	4	0	2	7
5	35	6	13	5	0	1	7	5	0	1	7
6	17	2	8	6	0	1	2	6	0	1	1
7	15	3	4	7	0	1	2	7	0	0	4
8	17	1	7	8	0	0	1	8	1	0	2
9	7	2	6	9	0	0	0	9	0	0	2
10	7	0	7	10	0	0	0	10	0	0	2
11	4	0	5	11	0	0	0	11	0	0	0
12	4	0	4	12	0	0	0	12	0	0	1
13	0	1	1	13	0	0	1	13	0	0	0
14	1	1	4	14	0	0	0	14	0	0	0
15	0	0	2	15	0	0	0	15	0	0	0
16	0	0	0	16	0	0	0	16	0	0	0
17	0	0	2	17	0	0	0	17	0	0	1
18	1	0	0	18	0	0	0	18	0	0	0
Toplam	204	44	148		46	54	48		4	13	55
Genel Toplam			396				148				72
									Yarı-Markov zincir sayısı		616

1= hastaliksiz durumu, 2= hafif hasta durumu, 3= orta ve şiddetli hasta durumu, 4= hastalık nedeni ile ölüm durumu.

Bu tablonun birinci sütununda hastaliksız (1) durumundan diğer durumlara geçiş sayıları, ikinci sütununda hafif hasta (2) durumundan diğer ve üçüncü sütununda orta ve şiddetli hasta (3) durumundan diğer

(3) durumu, hastalık nedeni ile ölüm (4) durumundan (yutucu durum) olmak üzere bu modelin durum uzayı kümesi $D = \{1, 2, 3, 4\}$ olarak belirlenmiştir. CAV hastalığının izleme süresinin yıl bazlı kümesi $K = \{1, 2, \dots, 18\}$ şeklinde verilmiştir. Durumlar arası geçişleri gösteren şekil ise Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. CAV hastalığı çok durumlu sağkalım modeli

CAV hastalığının seviyeleri arasındaki geçişler ile bir Markov zinciri oluşturulmuştur. Bu zincir 364 hastanın toplam geçiş sayısı 616 olarak bulunmuştur. Yapılan bu geçişler yıllara göre frekans değerleri Tablo 1'de üç sütun halinde bulunmuştur.

durumlara geçiş sayıları (frekansları) verilmiştir. P_{GM} , $f(t)$, $q(t)$ matrislerinin her bir t değeri için bu tablo kullanılarak elde edilmiştir. Bu matrislerin birinci satırı Tablo 1'in birinci sütunundan, ikinci satırı Tablo 1'in

ikinci sütunundan, üçüncü satırı Tablo 1'in üçüncü sütunundan faydalanılarak elde edilmiştir. Bu açıklamaya göre P_{GM} gömülü Markov matrisi Tablo 1' deki "Toplam" ve "Genel Toplam" satırları kullanılarak şu şekilde elde edilmiştir:

$$P_{GM} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{204}{396} & \frac{44}{396} & \frac{44}{396} \\ \frac{46}{148} & 0 & \frac{54}{148} & \frac{48}{148} \\ \frac{4}{72} & \frac{13}{72} & 0 & \frac{55}{72} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Bu matris aynı zamanda zamandan bağımsız olarak bir hastanın şimdiki durumundan bir adım sonrası duruma geçiş olasılığını vermektedir. Örneğin; (2) durumundan (3) durumuna bir adım sonrası geçiş olasılığı $p_{23} = \frac{54}{148}$ olarak bulunmuştur.

3.1. Kesikli Bekleme Süresinin Koşullu Dağılımı

Bekleme süresinin yoğunluk (kütle) fonksiyonunun $t = 1$ yılındaki $f(1)$ matrisi hesaplanırken; Tablo 1'in $t = 1$ satırlardaki verilerin "Toplam" satırındaki verilere oranı kullanılarak şu şekilde bulunmuştur:

$$f(1) = \begin{bmatrix} 0 & \frac{5}{204} & \frac{2}{44} & \frac{45}{148} \\ \frac{15}{46} & 0 & \frac{15}{54} & \frac{11}{48} \\ 0 & \frac{5}{4} & 0 & \frac{12}{55} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Ayrıca $t \in K$ için bekleme süresine ilişkin Eklemeli $F(t)$ bekleme süresinin dağılımı fonksiyonu bir dizi şeklinde hesaplanabilir:

$$\begin{aligned} F(1) &= f(1) \\ F(2) &= F(1) + f(2) \\ F(3) &= F(2) + f(3), \\ F(18) &= F(17) + f(18). \end{aligned}$$

3.2. Kesikli Yarı-Markov Çekirdeği

Kesikli yarı-Markov çekirdeğinin $t = 1$ yılındaki $q(1)$ matrisi hesaplanırken; Tablo 1'in $t = 1$ satırlardaki verilerin "Genel Toplam" satırındaki verilere oranı kullanılarak şu şekilde bulunmuştur:

$$q(1) = \begin{bmatrix} 0 & \frac{5}{396} & \frac{2}{396} & \frac{45}{396} \\ \frac{15}{148} & 0 & \frac{15}{148} & \frac{11}{148} \\ 0 & \frac{5}{72} & 0 & \frac{12}{72} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Ayrıca $t \in K$ için bekleme süresine ilişkin Eklemeli $Q(t)$ dağılım fonksiyonu bir dizi şeklinde hesaplanabilir:

$$\begin{aligned} Q(1) &= q(1) \\ Q(2) &= Q(1) + q(2) \\ Q(3) &= Q(2) + q(3) \\ Q(18) &= Q(17) + q(18). \end{aligned}$$

3.3. Kesikli Bekleme Süresinin Dağılımı

CAV hastalığının şimdi i durumunda iken diğer bir duruma ilk geçiş süresinin fonksiyonu,

$$h_i(t) = \sum_{j=1}^4 q_{ij}(t); t \in K, ve i, j \in D ve (i \neq j)$$

formülü ile aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır. i durumunda beklemede iken bu durumdan ayrılması "başarısızlığın" olması şeklinde yorumlanabilir. $h_1(1)$, hastalısız (1) durumunda iken $t = 1$ yılında ilk geçişin (2) veya (3) veya (4) durumuna olma olasılığı,

$$\begin{aligned} h_1(1) &= q_{12}(1) + q_{13}(1) + q_{14}(1) = \frac{5}{396} + \frac{2}{396} + \frac{45}{396} \\ &= \frac{52}{396} \end{aligned}$$

$h_2(1)$, hafif hasta (2) durumunda iken $t = 1$ yılında ilk geçişin (1) veya (3) veya (4) durumuna olma olasılığı,

$$\begin{aligned} h_2(1) &= q_{21}(1) + q_{23}(1) + q_{24}(1) = \frac{15}{148} + \frac{15}{148} + \frac{11}{148} \\ &= \frac{41}{148} \end{aligned}$$

$h_3(1)$, orta ve şiddetli hasta (3) durumunda iken $t = 1$ yılında ilk geçişini (1) veya (2) veya (4) durumuna olma olasılığı,

$$h_3(1) = q_{31}(1) + q_{32}(1) + q_{34}(1) = \frac{0}{72} + \frac{5}{72} + \frac{12}{72} = \frac{17}{72}$$

şeklinde bulunmuştur. Benzer şekilde t 'nin diğer değerleri için $h_i(t)$ fonksiyonun matris değerleri hesaplanmıştır (Kaya ve ark., 2022). Ayrıca, hastalık nedeni ile ölüm (4) durumu bir yutucu durum olduğundan (4) durumundan yani ($h_4(\cdot)$), diğer durumlara geçiş olasılığı sıfırdır.

3.4. Kesikli Kümülatif Bekleme Süresinin Dağılımı

İlk geçiş süresinin kümülatif dağılımı fonksiyonu $t \in K, ve i, j \in D ve (i \neq j)$ olmak üzere $H_i(t) = \sum_{j=1}^4 Q_{ij}(t)$ formülünden şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\begin{aligned} H_1(t) &= Q_{12}(t) + Q_{13}(t) + Q_{14}(t) \\ H_2(t) &= Q_{21}(t) + Q_{23}(t) + Q_{24}(t) \\ H_3(t) &= Q_{31}(t) + Q_{32}(t) + Q_{34}(t). \end{aligned}$$

Benzer şekilde t 'nin diğer değerleri için $H_i(t)$ fonksiyonun matris değerleri hesaplanmıştır.

3.5. ÇDSM Yarı-Markov Olasılık Geçiş Fonksiyonu

CAV hastalığı taşıyan bir hastanın yıllara göre bir durumdan diğer bir duruma geçiş olasılıkları, eşitlik 29'daki $P(t)$ yarı-Markov matris-değerli olasılık geçiş fonksiyonu ile elde edilir. $P(t)$ 'nin olasılık değerlerini bulmak için iki ayrı konvolüsyon hesabı yapılmaktadır. Eşitlik 20'deki ileri algoritması kullanılarak ψ 'nin 1'den 18'e kata kadar olan konvolüsyon çarpım sonucu değerleri şu şekilde hesaplanmıştır:

Başlangıç matrisi;

$$\psi(0) = \delta I(0) = I_D$$

birinci kat konvolüsyon çarpımı değeri;

$$\psi(1) = \psi(0) \cdot q(1)$$

ikinci kat konvolüsyon çarpımı değeri;

$$\psi(2) = \psi(0) \cdot q(2) + \psi(1) \cdot q(1)$$

üçüncü kat konvolüsyon çarpımı değeri;

$$\psi(3) = \psi(0) \cdot q(3) + \psi(1) \cdot q(2) + \psi(2) \cdot q(1)$$

ve on sekizinci kat konvolüsyon çarpım değeri;

$$\begin{aligned} \psi(18) &= \psi(0) \cdot q(18) + \psi(1) \cdot q(17) + \psi(2) \cdot q(16) \\ &+ \psi(3) \cdot q(15) + \dots + \psi(17) \cdot q(1) \end{aligned}$$

olarak yazılabilir.

$P(t)$, yarı-Markov olasılık geçiş fonksiyonunun kesikli değerlerini elde etmek için $\psi(t)$ ve $(I - H)(t)$

matrislerinden faydalanarak, 1 ile 18 kat ve arası konvolüsyon çarpımı kullanılarak şu şekilde hesaplanmıştır:

$\psi(0)$ 4x4 tipinde birim matris olmak üzere,

$$P(0) = \psi(0). (I - H)(0)$$

birinci kat konvolüsyon çarpımı değeri,

$$P(1) = \psi(0). (I - H)(1) + \psi(1). (I - H)(0)$$

ikinci kat konvolüsyon çarpımı değeri,

$$P(2) = \psi(0). (I - H)(2) + \psi(1). (I - H)(1) + \psi(2). (I - H)(0)$$

ve on sekizinci kat konvolüsyon çarpımı değeri,

$$P(18) = \psi(0). (I - H)(18) + \psi(1). (I - H)(17) + \psi(2). (I - H)(16) + \dots + \psi(18). (I - H)(0).$$

$P(t)$ 'nin elde edilen bu değerleri çalışmada kullanılan verilere göre CAV hastalığının ÇDSM'nin $P(t)$ olasılık geçiş fonksiyonunun bir tahmin edicisidir. Bu hesaplama dayanarak örneğin $P(5)$ fonksiyonunun olasılık matrisi gösterimi şu şekilde bulunmuştur:

$$P(5) = \begin{bmatrix} 0.38804297 & 0.19715483 & 0.09571078 & 0.31909141 \\ 0.20258535 & 0.124331790 & 0.19301665 & 0.48006621 \\ 0.0589836 & 0.06819446 & 0.24053282 & 0.63228910 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Bu matris $t = 5$ yılı için örneğin hasta başlangıçta hastaliksız (1) durumunda (birinci satırda) iken tekrar (1) durumundaki olma olasılığı $p_{11}(5) = 0,38804297$, başlangıçta hafif hasta (2) durumunda (ikinci satırda) iken orta ve şiddetli hasta (3) durumunda olması olasılığı $p_{23}(5) = 0,19301665$, başlangıçta orta ve şiddetli hasta (3) durumunda (üçüncü satırda) hastaliksız (1) durumunda olması olasılığı $p_{31}(5) = 0,0589836$ ve ölmesi olasılığı ise $p_{34}(5) = 0,63228910$ olarak bulunmuştur. Benzer şekilde $P(t)$ matrisinin diğer t değerleri için 18 matris elde edilmiştir. Hesaplanan 18 adet matrisin birinci satırlarıyla oluşturulan hastaliksız (1) durumundan diğer durumlara geçişin olasılıklarını ifade eden $P_1.(t)$ geçiş fonksiyonuna ait değerler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaliksız (1) durumundaki $P_1.(t)$ yarı-Markov olasılık geçiş tablosu

Yıl (t)	(1)	(2)	(3)	(4)
0	1	0	0	0
1	0.86868687	0.01262626	0.005050505	0.1136364
2	0.74117868	0.08523675	0.027864986	0.1457196
3	0.57624313	0.16565741	0.060252078	0.1978474
4	0.50336065	0.16527527	0.076891283	0.2544728
5	0.38804297	0.19715483	0.095710783	0.3190914
6	0.33785160	0.17691810	0.106134051	0.3790963
7	0.29497516	0.15427407	0.113824708	0.4369261
8	0.23731162	0.15034999	0.111476263	0.5008621
9	0.20161644	0.12326732	0.112124123	0.5629921
10	0.16508235	0.10534305	0.103387151	0.6261874
11	0.13853478	0.08849800	0.093288203	0.6796790
12	0.11229015	0.07641669	0.083947093	0.7273461
13	0.10041653	0.05958080	0.076409661	0.7635930
14	0.07755427	0.05009729	0.068560927	0.8037875
15	0.06460117	0.04111397	0.058428430	0.8358564
16	0.05710805	0.03371494	0.049673810	0.8595032
17	0.04516877	0.02856909	0.042107346	0.8841548
18	0.03635287	0.02647863	0.035805144	0.9013634

1= hastaliksiz durumu, 2= hafif hasta durumu, 3= orta ve şiddetli hasta durumu, 4= hastalık nedeni ile ölüm durumu.

Bu tablo $t \in K$ için başlangıçta hastaliksız (1) durumunda iken (1), (2), (3) ve (4) durumuna geçiş olasılıklarını içerir. $P(5)$ matrisinin birinci satır değerleri bu tablodaki $t = 5$ 'inci satırında aynen okunabilir. Benzer şekilde 18 adet matrisin ikinci satırlarıyla oluşturulan hafif hasta (2) durumundan diğer durumlara geçişin olasılıklarını ifade eden $P_2.(t)$ geçiş fonksiyonuna ait değerler ile orta ve şiddetli hasta (3) durumundan diğer durumlara geçişin olasılıklarını ifade eden $P_3.(t)$ geçiş fonksiyonuna ait değerler tablosu çıkartılmıştır (Kaya ve ark., 2022).

3.6. ÇDSM'in Kesikli Sağkalım Fonksiyonu

CAV hastalarından elde edilen veriler ile Eşitlik

(30)'teki hesaplamaya göre

durum (1), (2) ve (3)'teki sağkalım fonksiyonuna ait

kesikli değerler şu form kullanılarak elde edilmiştir:

Hastaliksız (1) durumdaki $S_1(t)$ sağkalım fonksiyonunun genel ifadesi,

$$S_1(t) = [1,0,0,0].P(t). \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

şeklinde matris formu biçiminde gösterilmiştir. Örneğin bireyin $t = 5$ yılındaki sağkalım fonksiyonu $S_1(5)$ değeri $P(5)$ matrisinden faydalanılarak yukarıdaki matris formu kullanılarak şu şekilde hesaplanmıştır; $0.38804297 + 0.19715483 + 0.09571078=0.6809086$. Bu olasılığın anlamı, hasta başlangıçta hastaliksız (1) durumunda iken $t = 5$ yılında (1) veya (2) veya (3) durumlarındaki hayatta olma olasılıkları toplamı olarak açıklanabilir.

Diğer hafif hasta (2) durumundaki $S_2(t)$ sağkalım fonksiyonunun genel ifadesi,

$$S_2(t) = [0,1,0,0].P(t) \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

ve son olarak orta ve şiddetli hasta (3) durumundaki $S_3(t)$ sağkalım fonksiyonunun genel ifadesi,

$$S_3(t) = [0,0,1,0].P(t) \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

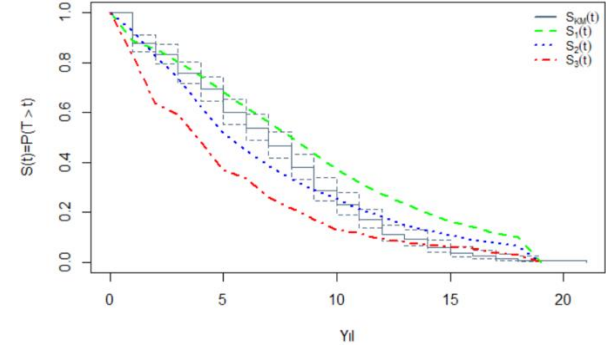
şeklinde matris formu biçiminde gösterilmiştir. Ayrıca CAV hastalığının seviyeleri göz ardı edilerek yani başlangıçtan hastalık nedeni ile ölüm (4) durumuna geçiş süreleri kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonunun tahmin edicisi $S_{KM}(t)$ R programı yardımı ile hesaplanmıştır. Bu geçişlerdeki sürelerini içeren veri seti "CAVToplamBasarisizlikSureli" şeklinde düzenlenerek $S_{KM}(t)$ Kaplan-Meier sağkalım fonksiyonunun tahmin edicisi,

`KMTahmin<-survfit(Surv(sure,olu) ~ 1, data = CAVToplamBasarisizlikSureli)`

`SKM<- KMTahmin$surv`

şeklinde R programının kaynak kodu yardımıyla elde edilmiştir. Durumlardaki sağkalım fonksiyonunun yıllar içindeki değerleri içeren Tablo 3'deki gibi bulunmuştur. Örneğin bir CAV hastası ilk 5 yıla geldiğinde sağ kalma olasılıkları eğer başlangıçta;

Hastaliksız (1) durumunda ise $S_1(5)=0,68090859$, Hafif hasta (2) durumunda ise $S_2(5)=0,1993379$, Orta ve şiddetli hasta (3) durumunda ise $S_3(5)=0,36771090$ ve $S_{KM}(5)=0,601648352$ olarak bulunmuştur. $S_1(t)$, $S_2(t)$, $S_3(t)$, $S_{KM}(t)$ sağkalım fonksiyonlarına ait grafikleri ise Şekil 3'te bir arada gösterilmiştir.



Şekil 3. CAV hastalığı durumları sağkalım fonksiyonları grafiği

Grafik incelendiğinde başlangıçta hastaliksız (1) durumunda olan hastaların sağkalım olasılıkları daha az azalırken başlangıçta orta ve şiddetli hasta (3) durumundaki sağkalım olasılıkları daha hızlı azalmaktadır.

Tablo 3. Başlangıç durumuna göre sağkalım fonksiyonun kesikli değerleri

Yıl (t)	S1(t)	S2(t)	S3(t)	SKM(t)
0	1	1	1	1
1	0.88636364	0.92567568	0.83333333	0.876373626
2	0.85428042	0.82294226	0.63372748	0.832417582
3	0.80215262	0.73982676	0.59256202	0.758241758
4	0.74552721	0.62456504	0.48178557	0.692307692
5	0.68090859	0.51993379	0.36771090	0.601648352
6	0.62090375	0.44891997	0.33441608	0.538461538
7	0.56307394	0.38761080	0.26061920	0.467032967
8	0.49913787	0.33316552	0.21582448	0.379120879
9	0.43700788	0.28999768	0.17104520	0.288461538
10	0.37381256	0.25207161	0.12909812	0.230769231
11	0.32032097	0.21397669	0.11642914	0.170329670
12	0.27265394	0.18200276	0.09095997	0.112637363
13	0.23640700	0.14762741	0.08055764	0.093406593
14	0.19621248	0.12489644	0.07099946	0.060439560
15	0.16414357	0.10654103	0.06288794	0.038461538
16	0.14049680	0.09011130	0.05573674	0.024725275
17	0.11584521	0.07693291	0.03538636	0.013736264
18	0.09863665	0.06428608	0.02999878	0.008241758
19	0	0	0	0.005494505

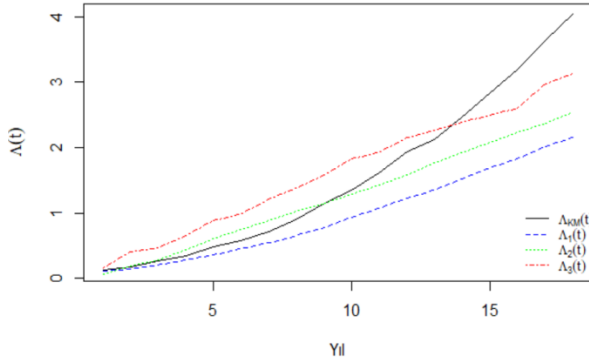
$S_1(t)$ = hastaliksız (1) durumundaki sağkalım fonksiyonu, $S_2(t)$ = hafif hasta (2) durumundaki sağkalım fonksiyonu, $S_3(t)$ = orta ve şiddetli hasta (3) durumundaki sağkalım fonksiyonu, $S_{KM}(t)$ = KAPLAN-Meier seviyesiz sağkalım fonksiyonu

3.7. Kümlatif Hazard Oranı

Olasılık fonksiyonlarında, bir analizin değerlendirilmesine katkıda bulunmak için belirli bir t anındaki tehlike hızının büyüklüğüne bakılır. CAV

hastalığı seviyeleri arasındaki sağkalım fonksiyonları kullanılarak Eşitlik 32 kullanılarak eklemeli hazard oranları kesikli değerleri $t > 1$ için elde edilmiş ve bu değerlere ilişkin eklemeli hazard oranları grafiği Şekil

4'teki gibi bulunmuştur (Kaya ve ark., 2022).



Şekil 4. CAV hastalığı durumlarının eklemeli hazard oranları grafiği.

Şekil 4 incelendiğinde orta ve şiddetli hasta (3) durumunda olan hastaların zaman içinde hazard tehlike oranları yüksek, (1) hastalısız durumunda olan hastaların zaman içinde hazard tehlike oranları düşük olduğu görülmüştür. Bu yüzden (1) ve (3) durumuna yapılan geçişleri etkileyebilecek cinsiyet, tanı, yaş, donör yaşı gibi eş değişkenlerin etkisini belirlemek için R programı yardımı ile Cox regresyon analizi yapılmıştır.

Analiz sonucunda, her iki duruma yapılan geçişlerin etkisinin $p > 0.05$ olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç, cinsiyet, tanı, yaş, donör yaşı gibi eş değişkenlerin yapılan Walt testi sonucunda etkisinin olmadığı anlamına gelmektedir (Kaya ve ark., 2022). Böyle bir sonuç klinik değerlendirmeye katkıda bulunabilir.

3.8. ÇDSM'nin İlk Geçiş Süresi Kesikli Dağılımı Fonksiyonu

CAV hastalarından elde edilen veriler ile Eşitlik 33'teki hesaplamaya göre durum (1), (2) ve (3)'teki ilk geçiş süresi fonksiyonuna ait kesikli değerler şu form kullanılarak elde edilmiştir:

Hastalısız (1) durumdaki $F_1(t)$ bekleme süresinin dağılım fonksiyonu,

$$F_1(t) = 1 - p_{11}(t),$$

hafif hasta (2) durumdan diğer durumlara ilk geçişin dağılım fonksiyonu,

$$F_2(t) = 1 - p_{22}(t),$$

orta ve şiddetli hasta (3) durumdan diğer durumlara ilk geçişin dağılım fonksiyonu,

$$F_3(t) = 1 - p_{33}(t)$$

formunda hesaplanarak $F_1(t), F_2(t), F_3(t)$ dağılım fonksiyonlarının 18 yıllık kesikli değerleri Tablo 4'deki gibi bulunmuştur.

Tablo 4. CAV hastalığı durumlarına ait ilk geçiş süresinin kesikli dağılım fonksiyonlarının değerleri

t	$F_1(t)$	$F_2(t)$	$F_3(t)$
0	0	0	0
1	0.131313	0.277027	0.236111
2	0.258821	0.57952	0.492962
3	0.423757	0.722921	0.538273
4	0.496639	0.840843	0.655846
5	0.611957	0.875668	0.759467
6	0.662148	0.886442	0.784002
7	0.705025	0.904924	0.838892
8	0.762688	0.916823	0.88092
9	0.798384	0.924509	0.911396
10	0.834918	0.933213	0.942465
11	0.861465	0.942155	0.945559
12	0.88771	0.949872	0.962689
13	0.899584	0.963025	0.965587
14	0.922446	0.968722	0.968227
15	0.935399	0.973873	0.970479
16	0.942892	0.978206	0.972411
17	0.954831	0.981849	0.988001
18	0.963647	0.984843	0.98958
19	1	1	1

$F_1(t)$ = hastalısız (1) durumundaki ilk geçiş süresi dağılım fonksiyonu, $S_2(t)$ = hafif hasta (2) durumundaki ilk geçiş süresi dağılım fonksiyonu, $S_3(t)$ = orta ve şiddetli hasta (3) durumundaki ilk geçiş süresi dağılım fonksiyonu

Tablo 4 incelendiğinde 5 ve daha az bir yıl içinde; Hastalısız (1) durumundan diğer herhangi bir duruma geçiş olasılığı,
 $F_1(5) = P(T \leq 5) = 0.6119570$,

hafif hasta (2) durumundan diğer herhangi bir duruma geçiş olasılığı,
 $F_2(5) = P(T \leq 5) = 0.8756680$,
 ve son olarak orta ve şiddetli hasta (3) durumundan

diğer herhangi bir duruma geçiş olasılığı,

$$F_3(5) = P(T \leq 5) = 0.759467$$

şeklinde bulunmuştur.

3.9. ÇDSM Parametrik Fonksiyonlarının Tahmini

CAV hastalığındaki (1), (2) ve (3) durumlarına ait kesikli sağkalım fonksiyonları $S_1(t)$, $S_2(t)$, $S_3(t)$ ile bu durumlara ilişkin ilk geçiş süresinin kesikli dağılım fonksiyonları $F_1(t)$, $F_2(t)$, $F_3(t)$ için, Weibull, log-normal ve gamma parametrik sürekli dağılımlar arasından en uygunu için üç ayrı yöntem başvurulmuş tahmin yapılmıştır. Birincisi, doğrusal olmayan en küçük kareler (Nonlinear Least Squares-NLS) yöntemi, ikincisi, iki dağılım arasındaki en iyi uyuma sahip R kare değeri bulma yöntemi ve üçüncüsü ise iki dağılım fonksiyonu arasındaki benzerliği ölçen Two-sample Kolmogorov-Smirnov testi yöntemidir.

NLS yönetimi R yazılımına entegre edilen nls kütüphanesi ile yapılmıştır. Bu kütüphaneye parametre olarak dağılım/yoğunluk fonksiyonu veriler yüklenir hesaplama sonucunda parametre (α, β gibi) tahmini bu parametre tahminine ilişkin standart hata, parametrenin test istatistiğinin p değerlerini sonuç olarak döner ve p

'nin en büyük değerine bakılır.

R yazılımındaki $ks.test(S_p(t), S(t))$ ve $ks.test(F_p(t), F(t))$ komutlarıyla iki dağılımın Two-sample Kolmogorov-Smirnov testinin D kritik değeri ve buna karşılık gelen p değeri döner ve p 'nin en büyük değerine bakılır. Düzeltilmiş R_{dzt}^2 değerlerinin büyük değerine bakılır. Bakılan bu üç en büyük değere sahip parametrik fonksiyon seçilir. Burada R_{dzt}^2 ölçütü doğrusal regresyon analizinde sık kullanılırken doğrusal olmayan bir fonksiyon için kullanıldığında bu ölçütün değeri negatif olarak çıkabilmektedir. Yani regresyon kareleri toplamı toplam kareler toplamından büyük çıkabilmektedir. Ancak R_{dzt}^2 'nin alacağı en büyük ilişki değeri 1 olmaktadır. Çalışmada $S_i(t)$ sağkalım fonksiyonu veya $F_i(t)$ dağılım fonksiyonunun yanıt ve açıklayıcı değişkenleri arasındaki R_{dzt}^2 ilişki değerleri 1'e çok yakın olduğundan ve model uyumu hakkında bir bilgi verdiğinden ilişki ölçütü olarak kullanılmasında sakınca görülmemiştir. Yukarıda açıklanan yöntemlere göre CAV hastalığına ait ÇDSM'nin yarı-Markov sağkalım fonksiyonlarına en uygun parametrik sağkalım fonksiyonları Tablo 5'te gösterildiği gibi bulunmuştur.

Tablo 5. Yarı-Markov sağkalım fonksiyonlarına en uygun parametrik sağkalım fonksiyon tahmini

	$E(T)$	$Var(T)$	σ_T	R_{dzt}^2	K-S
$S_1(t)$ - yarı-Markov	9.01	31.45	5.61		
$S_{1p}(t) \sim weibull(1.393, 9.913)$	9.04	43.24	6.58	0.996	D = 0.1, p = 1
$S_2(t)$ yarı-Markov	7.35	26.92	5.19		
$S_{2p}(t) \sim weibull(1.205, 7.496)$	7.04	34.50	5.87	0.999	D = 0.05, p = 1
$S_3(t)$ yarı-Markov	5.56	21.46	4.63		
$S_{3p}(t) \sim weibull(1.007, 5.198)$	5.18	26.52	5.15	0.998	D = 0.1, p = 1

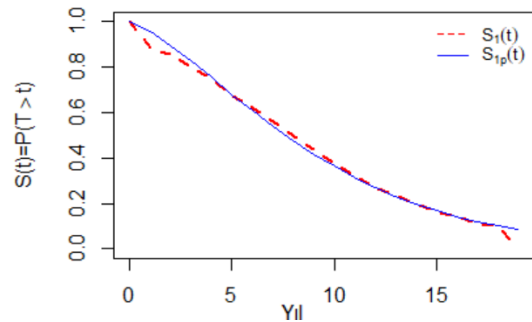
$E(T) = T$ rasgele değişkeninin beklenen değeri (ortalama sağkalım süresi), $Var(T) = T$ rasgele değişkenine ait varyans, $\sigma_T = T$ rasgele değişkeninin standart sapması, $S_i(t) = i$ durumundaki sağkalım fonksiyonu, $S_{ip}(t) = i$ durumundaki parametrik sağkalım tahmin fonksiyonu, K-S=Kolmogorov-Smirnov

Tablo 5'deki sağkalım fonksiyonlarını şu şekilde karşılaştırabiliriz:

1. " $S_1(t)$ - yarı-Markov:" sağkalım fonksiyonunun ortalama hayatta kalma süresi ($E(T)$) 9.01, varyansı ($Var(T)$) 31.45 ve standart sapması (σ_T) 5.61 olarak bulunmuştur.
2. " $S_{1p}(t) \sim weibull(1.393, 9.913)$:" $S_1(t)$ fonksiyonu için tahmin edilen bu parametrik sağkalım fonksiyonu için ise ortalama hayatta kalma süresi 9.04, varyansı 43.24 ve standart sapması 6.58 olarak bulunmuştur.

Kolmogorov-Smirnov testi sonuçlarına göre, D değeri 0.1 ve p değeri 1'e çok yakın bulunmuştur. Bu test, iki dağılım arasındaki benzerliği ölçmektedir. D değeri küçük ve p değeri büyük olduğunda, iki dağılım arasındaki benzerlik güçlüdür. Bu durumda, $S_{1p}(t) \sim weibull(1.393, 9.913)$ parametrik sağkalım fonksiyonu ile $S_1(t)$ -yarı-Markov sağkalım fonksiyonu arasında güçlü bir benzerlik olduğu söylenebilir. Ayrıca R_{dzt}^2 değeri 0.996 olarak elde edilmiştir, bu da $S_{1p}(t)$ parametrik sağkalım fonksiyonunun $S_1(t)$ - yarı-Markov sağkalım fonksiyonuna iyi bir uyum sağladığını

göstermektedir. Bu iki sağkalım fonksiyonun grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. CAV hastalığı parametrik sağkalım fonksiyonu karşılaştırma grafiği.

Hastaliksız (1) durumun $S_1(t)$ - yarı-Markov sağkalım fonksiyonu ile bu fonksiyona ilişkin $S_{1p}(t)$ parametrik sağkalım fonksiyonu oldukça uyumlu olduğu gözükmektedir. Böylece $S_{1p}(t)$ sağkalım fonksiyonu Hastaliksız (1) durumu için kullanılabilirliği söylenebilir. Benzer şekilde hafif hasta (2) ve orta ve şiddetli hasta (3) durumu için parametrik sağkalım fonksiyonları elde

edilmiştir (Kaya ve ark., 2022).

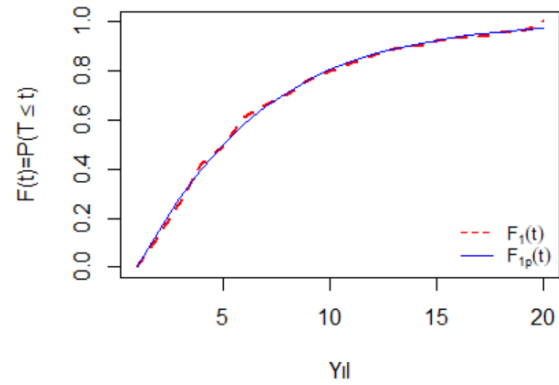
Yukarıda açıklanan yöntemlere göre CAV hastalığının ÇDSM'nin yarı-Markov ilk geçiş süresinin dağılım fonksiyonuna en uygun parametrik ve dağılım fonksiyonları Tablo 6'da gösterildiği gibi bulunmuştur.

Bu tabloya göre " $F_1(t)$ - yarı-Markov" dağılımının beklenen değeri 5.95, varyansı 22.70 ve standart sapması 4.76 olarak bulunurken, " $F_{1p}(t) \sim weibull(1.055, 5.661)$ " parametrik dağılımının beklenen değeri 5.54, varyansı 27.65 ve standart sapması 5.26 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, " $F_{1p}(t) \sim weibull(1.055, 5.661)$ " parametrik dağılımının " $F_1(t)$ - yarı-Markov" dağılımına iyi bir uyum sağladığını gösteren yüksek bir R_{dzt}^2 değeri (0.999) ve K-S testi sonucu ($D = 0.05, p = 1$) elde edilmiştir.

Bu bilgilere dayanarak $F_{1p}(t)$ parametrik dağılım fonksiyonu Hastaliksız (1) durumundaki ilk geçiş süresinin dağılım fonksiyonu yerine için kullanılabilir. Bu ilk geçiş süresine ait iki dağılım fonksiyonun grafiği Şekil 6'te gösterilmiştir.

Benzer şekilde hafif hasta (2) durumu için $F_{2p}(t)$ ve orta

ve şiddetli hasta (3) durumu için $F_{3p}(t)$ parametrik dağılım fonksiyonları elde edilmiştir (Kaya ve ark., 2022).



Şekil 6. CAV hastalığı parametrik ilk geçiş süresi dağılım fonksiyonu karşılaştırma grafiği

Tablo 6. Yarı-Markov ilk geçiş süresi fonksiyonlarına en uygun parametrik dağılım fonksiyon tahmini

	$E(T)$	$Var(T)$	σ_T	R_{dzt}^2	K-S
$F_1(t)$ -yarı-Markov	5.95	22.70	4.76	-	-
$F_{1p}(t) \sim weibull(1.055, 5.661)$	5.54	27.65	5.26	0.999	$D = 0.05, p = 1$
$F_2(t)$ -yarı-Markov	3.40	12.85	3.58		
$F_{2p}(t) \sim weibull(0.906, 2.506)$	2.62	8.42	2.90	0.992	$D = 0.3, p = 0.3291$
$F_3(t)$ yarı-Markov	4.20	13.99	3.74		
$F_{3p}(t) \sim weibull(0.940, 3.601)$	3.70	15.56	3.94	0.998	$D = 0.3, p = 0.3291$

$E(T)$: T rasgele değişkeninin beklenen değeri (ortalama sağkalım süresi), $Var(T)$: T rasgele değişkenine ait varyans, σ_T : T rasgele değişkeninin standart sapması, $F_1(t)$: i durumundaki ilk geçiş süresinin dağılım fonksiyonu, $F(t)$: i durumundaki ilk geçiş süresinin parametrik dağılım fonksiyonu,

4. Tartışma

Bu çalışmada ÇDSM'nin çözümlenmesi kesikli yarı-Markov sürecinde, durumlar arasındaki geçiş olasılıkları konvolüsyon yöntemiyle elde edilmiştir. Bu geçiş olasılıkları kullanılarak durumlar arasındaki geçişlere ilişkin sağkalım fonksiyonu, hazard fonksiyonu ve ilk geçiş sürelerinin dağılım fonksiyonları elde edilmiştir. Ayrıca, durumlar arası geçişleri etkileyebilecek faktörler arasında hastaların cinsiyeti, tanısı, yaşı ve donör yaşının da bulunduğu etkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla Cox regresyon analizi yapılmıştır.

Putter ve ark. (2006), meme kanserini ilerlemesini etkileyen faktörlerin (açıklayıcı değişkenlerin) etkisini çok durumlu bir modelde incelemişler ve bu faktörlerin geçişlere etkisini belirlemek için benzer bir yöntem kullanmışlardır.

Jackson (2021) tarafından geliştirilen çok durumlu modelde, bu çalışmadaki verilere ek olarak hiç durum değişikliği yapılmayan geçişlerin bilgileri de dikkate alındı. Bu yaklaşımla, hastaliksız (1) durumunda ortalama bekleme süresi 8.8 yıl, hafif hasta (2) durumunda ortalama bekleme süresi 2.2 yıl ve orta ve şiddetli hasta (3) durumunda ortalama bekleme süresi

1.8 yıl olarak hesaplandı. Bu çalışmada ise (1) durumunda 5.95 yıl, (2) durumunda 2.62 yıl ve (3) durumunda 3.70 yıl olarak bulundu. Bununla birlikte, Jackson (2021)'in çalışmasındaki üç duruma ait sağkalım fonksiyonları bu çalışmadaki sağkalım fonksiyonlarıyla oldukça benzerlik gösterdiği gözlemlendi.

Sonuç olarak, bu çalışma, ÇDSM alanında alternatif bir yaklaşım sunmaktadır. Elde edilen sonuçlar, hastaların beklenen sağkalım sürelerinin ve geçişlerin değerlendirilmesinde klinik uygulamalarda faydalı olabilecek bilgiler sağlamaktadır. Gelecekte, daha geniş örneklem ve detaylı analizlerle yapılan çalışmaların, bu alandaki bilgiyi derinleştireceği ve genel anlamda çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

5. Sonuçlar

Bu çalışmada, kalp nakli yapılan bireylerin koroner allogreft vaskülopati (CAV) hastalığına ilişkin çok durumlu sağkalım modeli (ÇDSM) kullanılarak, hastalığın farklı seviyeleri üzerinde analizler gerçekleştirilmiştir. CAV hastalığı dört durumdan oluşmaktadır: hastaliksız (1) durumu, hafif hasta (2) durumu, orta ve şiddetli hasta (3) durumu ve hastalık nedeniyle ölüm (4) durumu. Bu

durumlar arasındaki geçişler, yarı-Markov zinciri kullanılarak modellenmiştir. Modelin $P(t)$ olasılık geçiş matrisi konvolüsyon çarpımı yöntemi elde edilmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar, durumlar arasındaki sağkalım fonksiyonları, geçiş olasılıkları ve ilk geçiş sürelerinin farklı olduğunu göstermiştir. Zaman ilerledikçe hastalısız (1) durumda olan bireylerin sağ kalma olasılığının yüksek olduğu ve sağkalım süresinin daha uzun olduğu, orta ve şiddetli hasta (3) durumunda olan bireylerin ise sağ kalma olasılığının çok düşük olduğu tespit edilmiştir. Hafif hasta (2) durumunda sağ kalma olasılığı Kaplan-Meier ile elde edilen olasılıklara benzerdir. Bu bulgular, hastanın ortalama ömrünü artırma potansiyeli açısından klinik açıdan önemlidir.

Ayrıca hastaların cinsiyeti, tanısı, yaşı ve donör yaşının durumlardaki sağkalım sürelerine etkisini değerlendirmek amacıyla cox regresyon analizi yapılmıştır. Ancak araştırma sonucunda, bu açıklayıcı değişkenlerin (1) ve (3) durumlarındaki sağkalım sürelerine önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Daha fazla açıklayıcı değişkenin kullanılması durumunda, sağkalım sürelerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilirliği düşünülmektedir.

Çalışmada ayrıca ÇDSM'de durumlar arasındaki geçişlere ilişkin parametrik fonksiyonlar da elde edilmiştir. Hastalısız (1) durumundaki parametrik sağkalım fonksiyonu $S_{1p}(t) \sim weibull(1.393, 9.913)$ ve ilk geçiş süresinin parametrik dağılım fonksiyonu $F_{1p}(t) \sim weibull(1.055, 5.661)$ olarak elde edilmiştir. Hafif hasta (2) durumundaki parametrik sağkalım fonksiyonu $S_{2p}(t) \sim weibull(1.205, 7.496)$, ilk geçiş süresinin parametrik dağılım fonksiyonu $F_{2p}(t) \sim weibull(0.906, 2.506)$ olarak elde edilmiştir. Orta ve şiddetli hasta (3) durumundaki parametrik sağkalım fonksiyonu $S_{3p}(t) \sim weibull(1.007, 5.198)$, ilk geçiş süresinin parametrik dağılım fonksiyonu $F_{3p}(t) \sim weibull(0.940, 3.601)$ olarak elde edilmiştir.

Bu sonuçlar, CAV hastalığının farklı seviyelerindeki sağkalım fonksiyonları, ilk geçiş sürelerinin dağılımı ve ortalama bekleme sürelerinin farklı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, hastalığın ilerleyişinin ve hastaların sağ kalma sürelerinin seviyelere bağlı olarak değiştiğini ortaya koymaktadır. Çok Durumlu Sağkalım analizi, geleneksel sağkalım analizinden daha fazla bilgi sağlayarak klinik değerlendirmeye daha fazla katkıda bulunabilir. Bu çalışma, alanda çalışan araştırmacılara rehberlik etmek amacıyla önemli bir kaynak olabilir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	F.K	E.E	F.Ü
K	70	20	10
T	70	30	
Y	75	20	5
VTI	90	10	
VAY	80	15	5
KT	80	20	
YZ	80	15	5
KI	50	25	25
GR	80		20
PY	70	15	15

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi.

Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

Bu çalışmada hayvanlar ve insanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmadığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

Bilgilendirme ve Teşekkür Beyanı

Bu makale "Kesikli yarı-Markov geçiş olasılıklarının konvolüsyon yardımıyla hesaplanmasına dayalı çok durumlu bir sağkalım modeli ve bir uygulama" adlı doktora tezinden üretilmiştir.

Kaynaklar

- Allignol A, Schumacher M, Beyersmann J. 2011. Empirical transition matrix of multi-state models: the etm package. J Stat Software, 38: 1-15.
- Barbu V, Boussemart M, Limnios N. 2004. Discrete-time semi-Markov model for reliability and survival analysis. Commun Stat Theory Methods, 33(11): 2833-2868.
- Barbu VS, Limnios N. 2008. Reliability of semi-Markov systems in discrete time: Modeling and estimation. Handbook Perform Engin, 2008: 369-380.
- Barbu VS, Limnios N. 2009. Semi-Markov chains and hidden semi-Markov models toward applications: their use in reliability and DNA analysis. Springer Science Business Media, New York, USA, Vol. 191, pp: 226.
- Cook RJ, Lawless LF. 2018. Multistate Models for the Analysis of Life History Data (P. F. R. H. N. K. T. L. R. S. and W. W. F. Bunea Ed.). CRC Press, New York, USA, ISBN: 978-1-4987-1560-7, pp: 414.
- Dantony E, Elsensohn M. H, Dany A, Villar E, Couchoud C, Ecohard R. 2016. Estimating the parameters of multi-state models with time-dependent covariates through likelihood decomposition. Comput Biol Med, 69: 37-43.
- De Wreede LC, Fiocco M, Putter H. 2010. The mistate package for estimation and prediction in non-and semi-parametric multi-state and competing risks models. Comput Method Prog Biomed, 99(3): 261-274.

- Foucher Y, Mathieu E, Saint-Pierre P, Durand JF, Daurès JP. 2005. A semi-Markov model based on generalized Weibull distribution with an illustration for HIV disease. *Biometrical Journal: J Math Meth Biosci*, 47(6): 825-833.
- Grabski F. 2014. Semi-Markov processes: application in system reliability and maintenance. *J Polish Safety Reliabil Assoc*, 5: 135-147.
- Hougaard P, Dk P. 1999. Multi-state Models: A Review. In *Lifetime Data Anal*, 5: 239-264.
- Jackson C. 2011. Multi-state models for panel data: the msm package for R. *J Stat Software*, 38: 1-28.
- Jackson C. 2021. Multi-state modelling with R: the msm package <https://cran.r-project.org/web/packages/msm/vignettes/msm-manual.pdf> (erişim tarihi: 12 Mart 2022).
- Jia J, Barbera L, Sutradhar R. 2016. Using Markov multistate models to examine the progression of symptom severity among an ambulatory population of cancer patients: are certain symptoms better managed than others. *J Pain Symptom Manage*, 51(2):232-239.
- Kaya F, Efe E, Üçkardeş F. 2022. Kesikli yarı-Markov geçiş olasılıklarının konvolüsyon yardımıyla hesaplanmasına dayalı çok durumlu bir sağkalım modeli ve bir uygulama. Doktora tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, Türkiye, ss: 159.
- Król A, Saint-Pierre P. 2015. Semimarkov: An R package for parametric estimation in multi-state semi-markov models. *J Stat Software*, 66(6): 1-16.
- Küçükler A, Arda K, Özatik M. A, Küçükler Ş. A, Şener E. 2013. Kalp nakli alıcılarında allogreft vaskülopatinin bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 21(2): 294-299.
- Lisnianski A, Elmakias D, Laredo D, Ben Haim H. 2012. A multi-state Markov model for a short-term reliability analysis of a power generating unit. *Reliab Engin System Safety*, 98(1): 1-6.
- Önalın Ö. 1996. Hisse senedi fiyat değişimlerinin stokastik süreç olarak analizi. Doktora tezi, Marmara Üniversitesi, Sosyal Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, ss: 24.
- Pekalp M.H, Aydoğdu H, 2013. Sayma süreçlerine ilişkin trend testleri ve karşılaştırılmaları. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, ss: 130.
- Putter H, van Hage J, der de Bock GH, Elgalt R, van de Velde CJH. 2006. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *Biometrical J*, 48(3): 366-380. Competing risks and multistate models. *Clinical Cancer Research* 19(1) 12-21.
- Schmoor C, Schumacher M, Finke J, Beyersmann J. 2013. Competing risks and multistate models. *Cli Cancer Res*, 19(1): 12-21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1619.
- Xiong J, Fang Q, Chen J, Li Y, Li H, Li W, Zheng X. 2021. States transitions inference of postpartum depression based on multi-state markov model. *International J Environment Res Pub Health* 18(14).