

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı**

**TEKRARLI ÖLÇÜM VERİLERİNDE ÇOK
DEĞİŞKENLİ ÇÖZÜMLEME YÖNTEMLER
KULLANILARAK EN İYİ MODELİN KESTİRİMİ**

Anıl AKTAŞ SAMUR

Doktora Tezi

Antalya, 2013

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı**

**TEKRARLI ÖLÇÜM VERİLERİNDE ÇOK
DEĞİŞKENLİ ÇÖZÜMLEME YÖNTEMLER
KULLANILARAK EN İYİ MODELİN KESTİRİMİ**

Anıl AKTAŞ SAMUR

Doktora Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Osman SAKA

“Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir”

Antalya, 2013

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Tıp Bilişimi Doktora tezi olarak kabul edilmiştir./..../....

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Osman SAKA**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Ergun KARAAĞAOĞLU**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Levent DÖNMEZ**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Üye : **Yrd. Doç. Dr. K. Hakan GÜLKESEN**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Üye : **Yrd. Doç. Dr. Neşe ZAYİM**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/..../2013 tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL

Enstitü Müdürü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kurulu ve Akdeniz Üniversitesi Senato Kararı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 22/06/2000 tarih ve 02/09 sayılı enstitü kurul kararı ve 23/05/2003 tarih ve 04/44 sayılı senato kararı gereğince "Sağlık Bilimleri Enstitülerinde lisansüstü eğitim gören doktora öğrencilerinin tez savunma sınavına girebilmeleri için doktora bilim alanında SCI tarafından taranan dergilerde en az 1 yurtdışı yayın yapması gerektiği" ilkesi gereğince yapılan yayınların listesi aşığıdadır (Orijinalleri ekte sunulmuştur).

1. Gülkesen KH., Akman A., Yüce YK., Yılmaz E., **Samur AA.**, İşleyen F., Çakçak DS., Alpsoy E. Evaluation of JPEG and JPEG2000 compression algorithms for dermatological images. JEADV; 2010 Aug; 24(8):893-6.

ÖZET

Bilgi teknolojilerin gelişmesi ile birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da kompleks verilerin toplanması ve işlenmesi daha kolay ve hızlı yapılabilmektedir. Bu sayede her geçen gün daha fazla sağlık verisi toplanabilmekte ve toplanan bu veriler bilgisayar ortamında istatistiksel yöntemler ile analiz edilerek yeni bilgilere dönüştürülebilmektedir. Böylelikle istatistiğin klinik araştırmalarda kullanımını da hızla artmaktadır.

Klinik çalışmalarda, tekrarlı ölçümler deneklerin kendi içindeki ve denekler arasındaki farklılıklarının ortaya konulması açısından önemli verilerdir. Tekrarlı ölçümler, aynı bireylerden farklı zaman noktalarında elde edilen ilişkili verilerdir ve analizlerinde çok değişkenli istatistik yöntemleri kullanılmaktadır. Bu verilerin analizlerinde en sık kullanılan yöntemler Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi(GTD), Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Modelidir (GDKM). GDKM, aynı deneğin tekrarlı ölçümleri arasındaki ilişkiyi modellerken GTD, tüm deneklerin tekrarlı ölçümleri arasında ilişkiyi tanımlayan bir yöntemdir. Tekrarlı veriler için kullanılan bir başka yöntem de İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu (İDSÇF)' dur. İDSÇF, GTD' nin devamı olarak, boylamsal verilerin analizinde tahmin ve çıkarım için geliştirilmiş yeni bir yöntemdir.

Bu çalışmada, Anestezi ve Reanimasyon kliniğinden alınan, cevap değişkeninin iki durumlu ve tekrarlı olduğu bir veri seti kullanılmıştır. İlk aşamada veri setine uygulanan yöntemlerin sonuçları, sonraki aşamada ise birbirlerine göre parametre tahminlerinin etkinlikleri incelenmiştir. Son olarak Bootstrap yöntemi ile elde edilen parametre tahminlerin doğruluğu araştırılmıştır.

Kullanılan yöntemlerin bazı eksiklikleri olmasına rağmen, tekrarlı ölçümlerin analizinde kullanılabilecek en uygun yöntemlerdir. Çalışma, bilindiği kadarıyla GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır ve bulgular incelendiğinde, GTD ve İDSÇF yöntemleri birbirine yakın sonuçlar, GDKM yöntemine göre ise daha etkili sonuçlar vermektedir. Bootstrap ise yöntemlerin parametre tahminlerinin oldukça tutarlı olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Boylamsal Veriler, GTD, GDKM, İDSÇF, Bootstrap

ABSTRACT

Advances in information technologies enabled rapid and easy data collection and processing in almost every field, including medicine. By this means, gathering high quality health data is now becoming easier and the collected data is analyzed with statistical methods and transformed into new knowledge to be used to improve the level of health. This process increased the use of statistics in clinical studies.

In clinical studies, repeated observations or longitudinal data is very important to define the difference between and within subjects. Repeated observations are correlated data which is obtained from the same subject at different time points. Several statistical methods developed for longitudinal data. Most frequently used analysis methods for longitudinal are Generalized Estimating Equations (GEE) and Generalized Linear Mixed Effect Model (GLMM). GLMM allows to define the relationship within repeated observations of same subject while GEE focuses on describing the relationship between repeated observations of all subjects. Another method used for longitudinal data is Quadratic Inference Function (QIF). This method is extension of GEE and is a new statistical methodology developed for the estimation and inference in longitudinal data analysis.

In this study, a data set collected in Anesthesia and Reanimation Department that has a binary outcome variable and several other repeated variables are used. In the first step, the results collected with different methods applied are evaluated. In the second step, the parameter estimates of the methods were compared in terms of their efficiencies. As the last step, the validation of the parameter estimates of GEE, GLMM and QIF were calculated with Bootstrapping method were evaluated.

Although the methods used had their own limitations, they are the most appropriate approaches to analyze longitudinal data. To our knowledge, this is the first study to compare GEE, GLMM and QIF methods. The results showed that GEE and QIF methods provide similar outcomes and they are more efficient than GLMM. On the other hand, Bootstrapping showed that the parameter estimates of the methods are highly consistent.

Key Words: Longitudinal Data, GEE, GLMM, QIF, Bootstrap

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin yürütülmesinde danışmanım olan Prof. Dr. Osman SAKA' ya, çalışmanın analiz aşamasında yardımcı olan Harvard Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' ndan Prof. Dr. Nan LAIRD' e ve destekleri için bölüm hocalarımız Yrd. Doç. Dr. Kemal Hakan GÜLKESEN, Yrd. Doç. Dr. Uğur BİLGE ve Yrd. Doç. Dr. Neşe ZAYİM' e, klinik anlamda destek veren Doç. Dr. Murat YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Nesil ÇOŞKUNFIRAT ve Yrd. Doç. Dr. Hanife KARAKAYA KABUKÇU' ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca projenin başından itibaren her konuda desteklerini esirgemeyen oda arkadaşlarım Filiz İŞLEYEN, Selen BOZKURT ve Basak OĞUZ YOLCULAR' a, mesai arkadaşlarım Özgür TOSUN, Deniz ÖZEL ve Yılmaz Kemal YÜCE' ye ayrıca bölüm sekreterimiz Kardelen SEVİM' e teşekkür ederim.

Son olarak, böyle bir projede en büyük desteği veren değerli eşim ve çalışma arkadaşım Mehmet Kemal SAMUR' a ve her konuda desteklerini esirgemeyen ailelerimize çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Boylamsal (Longitudinal) Veriler	4
2.2. Parametre Tahmin Yöntemleri	5
2.2.1. En Küçük Kareler Yöntemi (EKK)	5
2.2.2. Genelleştirilmiş En Küçük Kareler Yöntemi (GEKK)	6
2.2.3. En Çok Olabilirlik (EÇOB) Tahmini	6
2.2.4. Sınırlı En Çok Olabilirlik (SEÇOB) Tahmini (Restricted Maximum Likelihood Estimation –REML)	7
2.2.5. Yarı-Olabilirlik Fonksiyonu (Quasi - Likelihood Function)	10
2.3. Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GDM)	11
2.3.1. Bağlantı Fonksiyonu	12
2.4. Marjinal Modeller	13
2.4.1. Sürekli Cevap Değişkeni İçin Marjinal Modeller	14
2.4.2. Sayılabilir Cevap Değişkeni İçin Marjinal Modeller	15
2.4.3. İki Durumlu Cevap Değişkeni İçin Marjinal Modeller	15
2.5. Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi (GTD)	16
2.5.1. Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi Yaklaşımı	17
2.5.2. İlişki Matrisi (Working Correlation Matrix)	18
2.5.2.1. Bağımsız İlişki	19
2.5.2.2. Değiştirilebilir İlişki	19
2.5.2.3. Yapısal Olmayan (Unstructured) İlişki	20
2.5.2.4. Sabit İlişki	21

2.5.2.5. Otoregresif (Autoregressive) İlişki AR(1)	21
2.5.2.6. Durağan (Stationary) İlişki	22
2.5.2.7. Durağan Olmayan (Nonstationary) İlişki	22
2.5.3. En İyi İlişki Yapısını Belirleme	23
2.5.4. Yayılım Parametresi	24
2.5.5. Algoritma	25
2.5.6. Kovaryans Parametresinin Kestirimi	25
2.6. İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu (İDSÇF)	26
2.6.1. İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu (İDSÇF) Yaklaşımı	26
2.6.2. İDSÇF İçin Hipotez Testi	29
2.6.3. İlişki Yapısının Belirlenmesi	30
2.7. Doğrusal Karma Etkili Model	30
2.8. Rastgele-Etkili Modeller	33
2.9. Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model (Generalized Linear Mixed Effects Models) (GDKM)	34
2.9.1. Sürekli Cevap Değişkeni İçin Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model	35
2.9.2. Sayılabilir Cevap Değişkeni İçin Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model	36
2.9.3. İki durumlu yani değişkeni için Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model	36
2.9.4. Regresyon Parametrelerin Yorumu	37
2.9.5. Tahmin ve Çıkarım	39
2.10. Yeniden Örnekleme Tekniği (Bootsrapping)	40
2.10.1. Bootstrap –Tahmin	40
2.11. Yöntem Karşılaştırılması İle İlgili Literatürde Yapılan Çalışmalar	42
2.12. Yöntemlerin karşılaştırılmasında kullanılan Asimptotik Göreli Etkinlik (AGE) (asymptotic relative efficiency)	43
GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Veri Seti	45
3.2. Veri Girişi	47
3.3. Analiz	49
BULGULAR	51
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler	51
4.2. Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi	52
4.3. Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model	54
4.4. İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu	55
4.5. Yöntem sonuçlarının karşılaştırılması	56
4.6. Bootstrap	56
TARTIŞMA	63
SONUÇLAR	69

KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	79
E K L E R	80
EK-1	
Veri Girişİ İçin Anestezi Formu	
EK-2	
Evaluation of JPEG and JPEG2000 Compression Algorithms for Dermatological Images	

SİMGELER VE KISALTMALAR

EKK	:	En Küçük Kareler
GEKK	:	Genelleştirilmiş En Küçük Kareler
EÇOB	:	En Çok Olabilirlik
SEÇOB	:	Sınırlı En Çok Olabilirlik
GDM	:	Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller
GDKM	:	Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Modeller
GTD	:	Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi
İDSÇF	:	İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu
QIC	:	Quasilikelihood under the indepedence model information Criterion
AIC	:	Akaike Bilgi Kriteri
BIC	:	Bayesian Bilgi Kriteri
GE	:	Görelî Etkinlik
AGE	:	Asimptotik Görelî Etkinlik
HKO	:	Hata Kareler Ortalaması
DKB	:	Diastolik Kan Basıncı
EKG	:	Elektrokardiyogram
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Bootstrap temel yaklaşımı	41
3.1. Zamana göre hipotansiyon durumu	47
3.2. Anestezi süresi için parçalı doğrusal modelin gösterimi	47

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo	Sayfa
3.1. Veri girişinin sembolik gösterimi	48
3.2. Çalışmada veri girişinin gösterimi	48
4.1. Anestezi ilaçların dozları ve yaşları için tanımlayıcı istatistikler	51
4.2. Zamana göre DKB ve Nabız için Tanımlayıcı istatistikler	51
4.3. Olguların Cinsiyet, Cerrahi bölüm, EKG ve operasyondaki pozisyon için dağılımları	52
4.4. Olgularda zamana göre hipotansiyon dağılımları	52
4.5. İlişki matrisleri ve QIC değerleri	53
4.6. Bağımsız ilişki yapısı altında ilişki matrisi	53
4.7. GTD yaklaşımının sonuçları	53
4.8. GDKM yaklaşımının sonuçları	54
4.9. İDSÇF yaklaşımı sonuçları	55
4.10. GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemleri için parametre kestirimleri ve standart hatalar	56
4.11. GTD yaklaşımının Bootstrap sonuçları	57
4.12. GDKM yaklaşımının Bootstrap sonuçları	58
4.13. İDSÇF yaklaşımının Bootstrap sonuçları	58
4.14. GTD ile GTD-Bootstrap yaklaşımının sonuçları	59
4.15. GDKM ile GDKM-Bootstrap yaklaşımının sonuçları	59
4.16. İDSÇF ile İDSÇF-Bootstrap yaklaşımının sonuçları	60

4.17. GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerine ilişkin Bootstrap parametre kestirimleri ve Bootstrap standart hatalar	61
4.18. GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerine ilişkin bias değerleri	62
5.1. Orijinal veri setine uygulanan GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerin tahmin ve p-değerleri	65
5.2. GTD, İDSÇF ve GDKM yöntemleri için Orijinal ve Bootstrap tahmin değerleri	67
5.3. GTD, İDSÇF ve GDKM yöntemleri için bias değerleri	68

GİRİŞ

Bilgi teknolojilerindeki gelişim son yıllarda hızla artmaktadır. Tüm alanlarda olduğu gibi sağlık alanında da bilişim teknolojilerinin kullanılmasıyla, bilgi tabanlı tıbbi karar verme (kanıta dayalı tıp) ön plana çıkmakta ve bilimsel çalışmalarda önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle bilgisayar donanım ve yazılım uygulamaları olmak üzere bilgisayar destekli bilgi sistemlerin kullanılması ile birlikte, verilerin işlenmesi [1], saklanması ve çözümlenmesi daha kolay ve daha hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Günümüzde daha fazla sağlık verisi toplanabilmekte ve bu veriler farklı istatistiksel yöntemlerin bilgisayar ortamında uygulanması yoluyla çözümlenerek bilinen tıbbi bilgilere katkıda bulunmakta ya da yeni bilgiler üretilmektedir. Böylelikle istatistiğin daha karmaşık modellerinin araştırmalarda kullanımı hızla artmaktadır. Tanının konulmasında, hangi tedavi yöntemlerinin uygulanacağına, tedavi yönteminin etkin olup olmadığına, tedavi yönteminin süreç aşamasına yani ne zaman başlayıp ne zaman kesileceğine karar vermede istatistiksel yöntemlerden yararlanılabilir.

İstatistiksel yöntemlerin kullanılması için verinin yapısı önemlidir. Verinin çözümlenmesinde normal dağılım varsayımı ve değişkenlerin bağımsızlığı ya da bağımlılığı temel varsayımlardandır. Birçok epidemiyolojik ya da gözlemsel çalışmalarda değişkenlerin bağımsızlığı ve normal dağılım varsayımı her durumda sağlanmayabilir. Normal dağılım varsayımı sayılabilir verilerde, nitel verilerde (hasta ya da değil) ya da uç değerlerin bulunduğu veri setlerinde, değişkenlerin bağımsızlığı ise aynı hastalardan farklı zamanlarda alınan ölçümler ya da birden fazla tedavi gören hastalar da sağlanmaz [2, 3]. Standart istatistiksel yöntemler, Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GDM) gibi, bağımsızlık varsayımının sağlanmadığı durumlarda kullanılmaz. GDM, ilişkili verilerin modellenmesinde kullanılan bir algoritmadır. Olabilirlik temelli model olan GDM, bireylerin ya da gözlemlerin bağımsızlığı varsayımını temel alır. Fakat bazen bu varsayım gerçekleşmediğinde GDM yetersiz kalmaktadır. Özellikle boylamsal (longitudinal) veriler içeren klinik denemelerde ilişkili verilerin var olması bu alanlarda ilişkili verilerinin analizlerine olan ilgiyi de artırmıştır.

Klinik çalışmaların tanı ve tedavi sürecinde, tekrarlı denemeler ya da ölçümler yani boylamsal veriler önemli bir aşamadır. Tüm alanlarda kullanılmasının yanında klinik çalışmalarda daha yaygın olarak kullanılması deneklerin kendi içinde ve denekler arası farklılıkların ortaya konması açısından da önem taşımaktadır. Boylamsal çalışmalarda, cevap değişkenin tekrarlı gözlemleri ve değişken seti genellikle bireylerden elde edilir. Çünkü tekrarlı ölçümler, aynı bireylerden farklı zaman aralıklarında elde edilen ilişkili verilerdir. Bu nedenle bu denekler arasındaki bağımlılık durumu, doğru ve tutarlı bir çıkarım yapabilmek için hesaba katılması gereken bir

noktadır [4]. Bu ölçümlerin analizinde kullanılan birçok istatistiksel yöntem geliştirilmiştir.

Bu yöntemlerden biri ve tekrarlı ölçümlerde çok kullanılan istatistiksel bir yöntem olan Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi (GTD) (Generalized Estimating Equations-GEE) yöntemidir. GTD; boylamsal, ilişkili ve kümelenmiş verilerde kullanılan ve genelleştirilmiş doğrusal modellerin uzantısı olan bir yöntemdir [5-7]. Bağımlı değişkenin ikili ya da sayılabilir olması durumunda tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen bağımlı değişkenin sürekli olması durumunda da kullanılabilir [3, 8]. Bu yöntem ile bağımsız değişkenlerin bir fonksiyonu olan beklenen değerler karakterize edilir. Deneysel varyans tahmin edicisini kullanarak genelleştirilmiş doğrusal regresyon modelinde gözlemler arası ilişkileri hesaplar [8]. Kümeler içinde bağımlılığı izleyerek regresyon modeli oluşturularak tahmin yapmaya yardımcı bir yöntemdir [6, 9].

Boylamsal verilerin analizinde kullanılan başka bir yaklaşım Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model (GDKM)' dir. Bu yöntem GDM' nin uzantısıdır. Bu yaklaşım cevap değişkeni arasındaki korelasyonların ortaya çıkarılmasında etkilidir. Bu durum verideki korelasyonları modelleyerek ya da doğrusal kestirim ile rastgele etkileri ya da gizli rastgele değişkenleri kullanarak sağlar. Boylamsal çalışmalarda GDKM yaklaşımının temel noktası, denekler arasındaki farklılıkların ortaya çıkarılmasında kullanılan regresyon parametreleridir [10, 11].

Çalışmada kullanılan bir diğer yöntemde ; İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu (İDSCF) (Quadratic Inference functions-QIF)' dur. Bu yöntem, ilişkili ve kümelenmiş gözlemler için kullanışlı bir yöntemdir. Yarı olabilirlik sonuç çıkarım fonksiyonu olarak da belirtilebilir. Etkili ve tutarlı regresyon parametreleri verir. Çıkarım fonksiyonu oldukça yeni bir yöntemdir [12]. Marjinal genelleştirilmiş doğrusal fonksiyonlarda regresyon parametreleri tahmin etmek için kullanılır. Korelasyon yapısı bilinmediğinde bile tutarlı korelasyon parametreleri tahmin eder [13, 14].

Çalışmada ayrıca analizlerden elde edilen parametre tahminlerinin doğruluğunu belirlemek için kullanılan yöntem yeniden örnekleme yöntemidir (Bootstrap). Bu yöntem, istatistiksel tahminler için doğruluğun ölçüsünü belirleyen veri tabanlı bir simülasyon yöntemidir[15]. Bu yöntem de dağılım varsayımına gerek yoktur. Bootstrap, örnekleme ortalama ve standart hatalarının hesaplanması ve ayrıca güven aralıklarının oluşturulması amacıyla geliştirilmiştir. Diğer yeniden örnekleme yöntemlerine göre daha kolay ve güvenilir sonuçlar ortaya koyduğu belirtilmektedir [16, 17]. Bootstrap yönteminde amaç, gözlenen örneklem verilerinden yerine koyarak örnek çekerek tahminin standart hatasını minimuma indirerek popülasyon parametrelerinin tahmin edildiği sonuçlar ortaya koyar.

Bu çalışmanın amacı, veriler boylamsal olduğunda, özellikle cevap değişkeni kategorik (iki durumlu ya da sayılabilir veri) olduğunda yukarıda belirtilen yöntemleri kullanarak, çalışmadaki veriler için yöntemlere ilişkin regresyon parametrelerinin elde edilmesi, parametreler açısından yöntemlerin birbirlerine göre etkinliklerinin

araştırılmasıdır. Kullanılan yöntemlerin parametrelerinin karşılaştırılmasında görelî etkinlik değerlerine bakarak hangi yöntemin daha etkin sonuç verdiği belirlenecektir. Ayrıca planlanan tez projesinde spinal anestezi sürecinde toplanan nabız, sistolik kan basıncı ve benzeri verilerin tüm operasyon sürecinde hipotansiyon gelişme durumu ile ilişkisinin incelenmesi de hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Boylamsal (Longitudinal) Veriler

Boylamsal veriler, aynı bireyin farklı zamanlarda alınan ölçümleri olarak tanımlanır. Diğer bir ifade ile zamana göre değişim gösteren çalışmalardır [18, 19].

Y_{ij} : j-inci durumda ($j = 1, 2, \dots, n$) i-inci birey için ($i = 1, 2, \dots, N$) cevap değişkeni olsun. Aynı bireyden n tane cevap değişkeninin tekrarlı ölçümü olsun. Bu ifade aşağıdaki gibi gösterilir.

$$Y_i = \begin{pmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \\ \vdots \\ Y_{in} \end{pmatrix} = (Y_{i1} \quad Y_{i2} \quad \dots \quad Y_{in})'$$

Boylamsal çalışmalarda temel hedef, zamanla değişim gösteren yanıtı ve değişimde etki gösteren faktörleri tanımlayabilmektir [20]. Boylamsal çalışmalar, ortak faktörlere göre zaman içinde cevap değişkeninde değişim ile ilgilenir. Cevap değişkeni izlendiğinde, cevap değişkeninde ki değişim bireye ilişkin ortak faktörlerin fonksiyonu olarak bireyden bireye değişkenlik gösterir. Bu nedenle cevap değişkeninin ortalaması ya da beklenen değeri aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\mu_{ij} = E(Y_{ij})$$

Boylamsal verilerde, aynı bireyden alınan tekrarlı ölçümler tam olarak ilişkilidir. n tekrarlı ölçüm için varyans ve kovaryans şeklinde iki boyutu bulunur öyle ki boylamsal veri için varyans-kovaryans matrisi aşağıdaki gibidir:

$$Cov \begin{pmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \\ \vdots \\ Y_{in} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Var(Y_{i1}) & Cov(Y_{i1}, Y_{i2}) & \dots & Cov(Y_{i1}, Y_{in}) \\ Cov(Y_{i2}, Y_{i1}) & Var(Y_{i2}) & \dots & Cov(Y_{i2}, Y_{in}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Cov(Y_{in}, Y_{i1}) & Cov(Y_{in}, Y_{i2}) & \dots & Var(Y_{in}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \dots & \sigma_{1n} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & \dots & \sigma_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{n1} & \sigma_{n2} & \dots & \sigma_{nn} \end{pmatrix}$$

Bireylerin belirli özelliklerinin, bir zaman aralığı içinde, ikiden çok kez ölçüldüğü çalışmalar oldukça yaygındır. Özellikle klinik çalışmalar, insan ve hayvanların gözlemlendiği çalışmalar bu tip verilere örnek gösterilebilir. Deneğe ilişkin ölçümler farklı zamanlarda olabilir. Bu nedenle verilerin toplanması oldukça zaman alıcıdır. Fakat boylamsal veriler, bilimsel olarak daha etkili ve daha güçlü sonuçlar ortaya koyar [7].

Boylamsal verilerin çözümlenmesi için bazı yaklaşımlar bulunmaktadır. İlk olarak, kolay bir yaklaşım kullanılır. Bu yaklaşım için tekrarlı ölçümler arasındaki ilişki göz ardı edilir ve geleneksel doğrusal regresyon çözümlenmesi kullanılır. Fakat burada bir tehlike bulunmaktadır. Varyansın çok büyük olması ve varsayımların sağlanamaması yanlış test sonuçlarına, etkisiz parametre kestirimlerine ve yanlış çıkarımlara neden olur. Bu nedenle tekrarlı ölçümler arasındaki ilişki değerlerini göz önüne alan yaklaşımlar gerekebilir [7]. Bunlar, marjinal modeller ve rastgele etkili modellerdir. Bunların dışında koşullu modeller ve farklı tekniklerde geliştirilmiştir. Bu modellerin temelinde yatan bazı yöntemler bulunmaktadır.

2.2. Parametre Tahmin Yöntemleri

2.2.1. En Küçük Kareler Yöntemi (EKK)

Regresyon çözümlenmeleri için parametre kestirim yöntemlerinden biri en küçük kareler (EKK) kestirimidir . Standart doğrusal model için aşağıdaki şekildedir [21]:

$$y = X\beta + \varepsilon$$

y ; $n \times 1$ boyutlu cevap değişkeni

X ; $n \times k$ boyutlu bağımsız değişkenlerin matrisi

β ; $k \times 1$ boyutlu regresyon parametresi

$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2 I_n)$; $n \times 1$ boyutlu hata vektörü birbirlerinden bağımsız

β' nin EKK tahmin edicisi;

$$\hat{\beta} = (X'X)^{-1}X'y$$

Kovaryans matrisi de;

$$Cov(\hat{\beta}) = \sigma^2(X'X)^{-1}$$

Hatalar ilişkili olduğunda, geleneksel EKK yöntemi yetersiz kalmaktadır [22].

2.2.2. Genelleştirilmiş En Küçük Kareler Yöntemi (GEKK)

Genelleştirilmiş en küçük kareler yöntemi (GEKK), EKK yönteminin uzantısıdır ve ilişkili veriler için hatalar arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir [23]. Hatalar ilişkili olduğunda EKK yöntemine göre daha etkili tahminler ortaya koyar [22].

$$y = X\beta + \varepsilon$$

y ; $n \times 1$ boyutlu cevap değişkeni

X ; $n \times k$ boyutlu bağımsız değişkenlerin matrisi

β ; $k \times 1$ boyutlu regresyon parametresi

$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \Sigma)$; $n \times n$ boyutlu hata matrisi simetrik ve pozitif tanımlı

β ' nin GEKK tahmin edicisi ve tahminin kovaryansı aşağıdaki gibidir [20-22]:

$$\hat{\beta} = (X'\Sigma^{-1}X)^{-1}X'\Sigma^{-1}y$$

$$Cov(\hat{\beta}) = (X'\Sigma^{-1}X)^{-1}$$

2.2.3. En Çok Olabilirlik (EÇOB) Tahmini

En çok olabilirlik (EÇOB) tahmini basit bir verinin olabilirlik fonksiyonu olarak bilinen bir matematiksel ifadedir. Bir veri setinin olabilirliği, olasılık dağılım modeli verildiğinde veri setinin elde edilen olasılığıdır. Bu model bilinmeyen parametreleri de içerir. Olabilirliği maksimum yapan parametrelerin bu değerleri En çok olabilirlik tahmini olarak bilinmektedir. Yani, olabilirlik fonksiyonunu maksimum yapan değer (örneğin bir fonksiyonu), parametre için en çok olabilirlik tahmin edicisidir. Genellikle, olabilirlik fonksiyonunun maksimize edilmesi yerine, fonksiyonun logaritması (log-olabilirlik) maksimize edilir [24].

Aynı bireyden alınan n_i tekrarlı ölçümden dolayı bağımsızlık varsayımı bozulur. Tekrarlı ölçümlerde β ' nin EÇOB tahminini bulmak için Σ_i bilindiği varsayılın. β ' nin EÇOB tahminini elde etmek için log-olabilirlik fonksiyonu maksimize edilir. $Y_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{in_i})'$ çok değişkenli normal dağılıma sahip olduğu varsayılın. Log-olabilirlik fonksiyonu [20, 25];

$$l = -\frac{K}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log|\Sigma_i| - \frac{1}{2} \left\{ \sum_{i=1}^N (y_i - X_i\beta)' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i\beta) \right\}$$

K toplam gözlem sayısıdır. β için log-olabilirliği maksimum yapan değer, yukarıdaki eşitliğin son kısmını yani aşağıdaki değeri minimum yapan değerdir:

$$\sum_{i=1}^N (y_i - X_i\beta)' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i\beta)$$

Bu ifadeyi minimum yapan değer, β nin GEKK tahmin edicisidir.

$$\hat{\beta} = \left\{ \sum_{i=1}^N (X_i' \Sigma_i^{-1} X_i) \right\}^{-1} \sum_{i=1}^N (X_i' \Sigma_i^{-1} y_i)$$

Σ_i (ya da θ) bilinmesi çoğu durumda zor olduğu için tahmin edilir. Σ_i tahmin edicisi β nin EÇOB tahmin edicisi gibi log-olabilirliğin maksimize olması ile elde edilir. Σ_i nin tahmin edicisi $\hat{\Sigma}_i$ şeklinde ifade edildiğinde β nin EÇOB tahmin edicisi aşağıdaki gibidir:

$$\hat{\beta} = \left\{ \sum_{i=1}^N (X_i' \hat{\Sigma}_i^{-1} X_i) \right\}^{-1} \sum_{i=1}^N (X_i' \hat{\Sigma}_i^{-1} y_i)$$

2.2.4. Sınırlı En Çok Olabilirlik (SEÇOB) Tahmini (Restricted Maximum

Likelihood Estimation –REML)

Sınırlı en çok olabilirlik (SEÇOB) tahmini 1962 yılında Thompson tarafından önerilmiş, 1971 yılında Patterson ve Thompson tarafından tanımlanmıştır. EÇOB tahmininin bir türüdür. GDM' de varyans bileşenlerini tahmin etmede kullanılır. Bu tahmin orijinal veri vektörlerini kullanmak yerine gözlemlerin doğrusal kombinasyonları üzerinde çalışır [26].

Σ_i (ya da θ) ve β için EÇOB tahmini log-olabilirlik üzerinden maksimize yapılarak elde edilmektedir;

$$l = -\frac{K}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log|\Sigma_i| - \frac{1}{2} \left\{ \sum_{i=1}^N (y_i - X_i\beta)' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i\beta) \right\}$$

n farklı durumda verilerin tekrarlı olduğu bir kesitsel çalışmada gözlemlerin birbirinden bağımsız ve varyans sabit olarak kabul edildiğinde yani, σ^2 , olarak belirlendiğinde β ve σ^2 için EÇOB tahminleri aşağıdaki ifadenin maksimum yapılması ile elde edilir;

$$-\frac{K}{2} \log(2\pi\sigma^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n (y_{ij} - X'_{ij}\beta)^2 / \sigma^2$$

β ve σ^2 için EÇOB tahminleri ;

$$\hat{\beta} = \left\{ \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n (X_{ij}X'_{ij}) \right\}^{-1} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n (X_{ij}y_{ij})$$

$$\hat{\sigma}^2 = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n (Y_{ij} - X'_{ij}\hat{\beta})^2 / K \quad K = n \times N$$

$$E(\hat{\sigma}^2) = \left(\frac{K-p}{K} \right) \sigma^2$$

p , β ' nin boyutudur. σ^2 nin EÇOB tahmini küçük örneklerde yanlıdır ve σ^2 değerini olduğundan daha az tahminler. Bu nedenle K yerine $K-p$ ifadesi kullanarak yansız bir tahmin elde edilir ve aşağıdaki eşitlik elde edilir:

$$\hat{\sigma}^2 = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n (Y_{ij} - X'_{ij}\hat{\beta})^2 / (K - p)$$

Bu tahmin edici, σ^2 'nin SEÇOB tahminidir. Bağımsız gözlemlerde olan yanlışlık problemi, ilişkili verilerde Σ_i 'nin tahmini için de sorun olmaktadır. SEÇOB tahminin altında yatan temel fikirde, β 'nin tahmini için kullanılan kısımdan Σ_i 'nin tahmini için kullanılan bölümü ayırmaktır. Yani, Σ_i 'nin SEÇOB tahmininde temel durum, sadece Σ_i ifadesinin bulunduğu bölümü belirlemek için olabilirlikten β ifadesinin bulunduğu bölüm ayrılır. Bu durumda sınırlı olabilirliği elde etmek için tek mümkün yol β 'ya bağlı olmayan bir dağılımdan gelen gözlemlerin doğrusal kombinasyonunun bir setini veriye dönüştürmektir. Σ_i 'nin tahmini için veri olarak EKK yöntemi ile elde edilen β 'nin tahmininden kalan artıklar kullanılabilir. Bu artıkların olabilirlik fonksiyonu β 'ya değil sadece Σ_i 'ye bağlıdır. Bu nedenle log-olabilirlik fonksiyonunu;

$$-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log |\Sigma_i| - \frac{1}{2} \left\{ \sum_{i=1}^N (y_i - X_i \hat{\beta})' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i \hat{\beta}) \right\}$$

maksimum yapmak yerine SEÇOB aşağıdaki düzenlenmiş log-olabilirlik maksimum yapar.

$$-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \log |\Sigma_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (y_i - X_i \hat{\beta})' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i \hat{\beta}) - \frac{1}{2} \log \left| \sum_{i=1}^N (X_i' \Sigma_i^{-1} X_i) \right|$$

Bu artık ya da sınırlı olabilirlik fonksiyonu maksimum yapıldığında, $\Sigma_i(\theta)$ 'nin tahmini elde edilmiş olur. SEÇOB log-olabilirlik fonksiyonunda ek terim determinant terimi içermektedir:

$$-\frac{1}{2} \log \left| \sum_{i=1}^N (X_i' \Sigma_i^{-1} X_i) \right| = \frac{1}{2} \log \left| \left(\sum_{i=1}^N (X_i' \Sigma_i^{-1} X_i) \right)^{-1} \right| = \log |Cov(\hat{\beta})|^{\frac{1}{2}}$$

Sonuçta SEÇOB, olabilirliği $\hat{\beta}$ 'nin genelleştirilmiş varyansının kare kökü gibi bir faktörle çarpar. Bu durumda $\hat{\sigma}^2$ 'nin paydasındaki düzeltme ile benzerdir [20]. SEÇOB tahmini kullanıldığında, β 'nin GEKK tahmini elde edilir:

$$\hat{\beta} = \left\{ \sum_{i=1}^N (X_i' \hat{\Sigma}_i^{-1} X_i) \right\}^{-1} \sum_{i=1}^N (X_i' \hat{\Sigma}_i^{-1} y_i)$$

$\hat{\Sigma}$, Σ' nin SEÇOB tahminidir.

2.2.5. Yarı-Olabilirlik Fonksiyonu (Quasi - Likelihood Function)

Z_1, \dots, Z_n ; μ_i beklenen değere ve $V(\mu_i)$ varyansa sahip olsun. Burada V bilinen fonksiyon olmak üzere her bir gözlem için yarı-olabilirlik fonksiyonu $K(z_i; \mu_i)$ ile tanımlanırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir [27, 28]:

$$\frac{\partial K(z_i, \mu_i)}{\partial \mu_i} = \frac{z_i - \mu_i}{V(\mu_i)}$$

$$K(z_i, \mu_i) = \int \frac{z_i - \mu'_i}{V(\mu'_i)} d\mu'_i + f(z_i)$$

Kestirim yöntemlerinden biri olan yarı-olabilirlik fonksiyonu, olabilirlik fonksiyonu ile benzerlik gösterir. μ ; β_1, \dots, β_p parametrelerin bir fonksiyonu olsun. Bu durumda kestirimler aşağıdaki eşitlikler yardımıyla elde edilir [27]:

$$E \left(\frac{\partial K}{\partial \beta_j} \right) = 0$$

$$\hat{V}(\hat{\beta}) = E \left(\frac{\partial K}{\partial \beta_i} \frac{\partial K}{\partial \beta_j} \right) = -E \left(\frac{\partial^2 K}{\partial \beta_i \partial \beta_j} \right) = \frac{1}{V(\mu)} \frac{\partial \mu}{\partial \beta_i} \frac{\partial \mu}{\partial \beta_j}$$

Yarı-olabilirlik tahmini, ortalama ve varyans arasındaki ilişkiyi modelleyen bir fonksiyondur. Parametre tahminleri aşağıdaki fonksiyon ile modellenir [29].

$$\sum_{i=1}^N \frac{(y_i - \mu_i) x_{ij}}{V(\mu_{ij})} \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \eta_i} \right) = 0 \quad j = 1, 2, \dots, t$$

Yarı-olabilirlik kestirimi, değişkenliğin fazla olduğu ve ortalamasının küçük olduğu durumlarda çok iyi çalışır. İlişkili veriler için de ikinci dereceden bir en iyileşme sağlamaktadır.

2.3. Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GDM)

Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GDM), üstel aileden gelen tek değişkenli veriler için regresyon modeli oluşturmada kullanılan standart bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Olabilirlik temelli model olan GDM, bireylerin ya da gözlemlerin bağımsızlığı varsayımını temel alır. Bağımlı değişkenin dağılımı üstel aileden olduğunda, bağlantı fonksiyonu ve bağımsız değişkenler belirlendiğinde, GDM tanımlanmış olur [30, 31].

GDM' i oluşturan üç bileşen bulunmaktadır. Bunlar rastgele bileşen, sistematik bileşen ve bağlantı fonksiyonudur. Rastgele bileşen (random component), bağımlı değişkeni ve bağımlı değişkenin olasılık dağılımını tanımlamaktadır. Sistematik bileşen (systematic component), bağımsız değişkenlerin doğrusal fonksiyonu ile belirlenir. Bağlantı ise rastgele bileşenin beklenen değeri ile sistematik bileşen arasındaki fonksiyonel ilişki olarak tanımlanmaktadır [20, 29, 32, 33].

N genişliğinde bir örneklem için (y_1, \dots, y_n) üstel aileden gelen bir dağılıma (Normal, Poisson, ...vb.) sahip birbirinden bağımsız gözlemler olduğunda GDM' in rastgele bileşeni, Y bağımlı değişken için aşağıdaki gibi bir olasılık yoğunluk fonksiyonu olarak tanımlanır [29, 32]:

$$f(y_i; \theta_i) = a(\theta_i)b(y_i)\exp [y_iQ(\theta_i)]$$

Poisson, Binom dağılımı gibi birçok önemli dağılım yukarıdaki eşitlik formunda yazılabilmektedir. Burada θ_i , bağımsız değişkenin ($i = 1, 2, \dots, N$) değerlerine göre değerler alırken, $Q(\theta_i)$ terimi doğal parametre (natural parameter) olarak adlandırılır [29, 32].

Genelleştirilmiş Doğrusal Modellerin sistematik bileşeni, ($i = 1, 2, \dots, N$) (olmak üzere aşağıdaki gibidir [34]:

$$\eta_i = x_i\beta$$

Bağımsız değişkenlerin bu doğrusal kombinasyonu, doğrusal kestirim olarak da adlandırılmaktadır. Genellikle tüm i 'ler için tek bir $x_{ij} = 1$ değeri modelde sabit terim (çoğu zaman Z ile gösterilir) olarak bulunur [32].

Doğrusal kestirim (η_i) ile ilişkili olarak y_i ' nin beklenen değerini tanımlayan g bağlantı “link” fonksiyonu aşağıdadır [7, 35].

$$g(\mu_i) = g(E[Y_i]) = x_i\beta$$

GDM' nin özelliklerinden birisi, doğrusal olmayan modelleri bağlantı fonksiyonu yardımıyla doğrusal modellere dönüştürebilmesidir. Örneğin, $g(\cdot)$ bağlantı fonksiyonunun uygun seçimi ile negatif binom, geometrik, binom, poisson, gamma, ters-Gauss, normal dağılımlar doğrusal model biçiminde yazılabilir [8].

2.3.1. Bağlantı Fonksiyonu

Cevap değişkenin beklenen değeri μ , açıklayıcı değişken x ve bilinmeyen parametre vektörü β olmak üzere, i -inci gözlemin beklenen değeri monoton bir bağlantı fonksiyonu olan g içinde bir doğrusal kestirim ile ilişkilidir. Bu ifade aşağıdadır [36]:

$$g(\mu_i) = x_i'\beta$$

Her dağılım için kullanılan bağlantı fonksiyonları da farklılık gösterir. Dağılımlar ve dağılımlara karşılık gelen bağlantı fonksiyonları aşağıdaki gibidir [37-39].

• Normal	Özdeşlik	$X\beta = \mu$
• Poisson	Logaritmik	$X\beta = \ln(\mu)$
• Binom	Logit	$X\beta = \ln(\mu/(1 - \mu))$
• Bernoulli	Logit	$X\beta = \ln(\mu/(1 - \mu))$
• Negatif Binom	Logaritmik	$X\beta = \ln(\mu)$
• Geometrik	Logaritmik	$X\beta = \ln(\mu)$
• Üstel	Ters	$X\beta = \mu^{-1}$
• Gamma	Ters	$X\beta = \mu^{-1}$
• Ters Normal	Güç	$X\beta = \mu^{-2}$
• Çok değişkenli	Logit	$X\beta = \ln(\mu/(1 - \mu))$

GDM' deki varsayımlardan biri gözlemlerin bağımsız olarak dağılmasıdır. Fakat bazen bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Boylamsal çalışmalarda, farklı zaman noktalarında aynı denekten alınan çoklu değerlendirmeler kullanılır ve deneğin vermiş olduğu yanıtlar birbiriyle ilişkilidir. Bu durumda GDM yetersiz kalmaktadır. Bu tür veriler için bazı modeller önerilmektedir. Bunların çoğu lojistik bağlantı fonksiyonu ile GDM' in bir parçası olan lojistik regresyonun uzantısı olan yöntemlerdir. Bu yöntemler;

GDM' in uzantısı olarak ifade edilen Marjinal Modeller, Rastgele etkili modeller ve Geçiş modellerdir [20, 40]. Bu tez projesi kapsamında Marjinal Modeller, Rastgele etkili modeller açıklanacaktır.

2.4. Marjinal Modeller

Boylamsal çalışmalardan temel iki yaklaşımdan biri kitle-ortalama modeller olarak da bilinen marjinal modellerdir. Marjinal ifadesi, diğer cevap değişkenleri ya da rastgele etki olmadan sadece değişken koşulu ile ortalama cevabın modellendiğini vurgulamaktadır [41].

Bu model yaklaşımı, bireyler üzerinden marjinal etkilerin ortalamasına odaklanır. Diğer bir ifade ile deneklerin ya da kümelerin tümü üzerinden aynı ortak faktörü içeren gözlemler için yanıtın ortalamasını modeller [42].

Y_{ij} ; i -inci ($i = 1, 2, \dots, K$) denegin j -inci ($j = 1, 2, \dots, n_i$) yanıtına ilişkin iki durumlu (hasta, hasta değil gibi) cevap değişkeni olsun. X_{ij} ; $1 \times p$ boyutlu ortak faktörlerin oluşturduğu matris olsun. Marjinal model yani kitle ortalama model aşağıdaki gibidir:

$$\text{logit} (E (Y_{ij} | X_{ij})) = \text{logit} (P (Y_{ij} = 1 | X_{ij})) = X'_{ij} \beta$$

Marjinal model, tüm denekler için Y cevap değişkeni ve X ortak faktörleri içeren matris arasındaki ilişkinin aynı olduğunu varsayar [40]. Tekrarlı ölçümler için ortalama etki ile tekrarlı ölçümler arası bağımlılığı belirtir. Marjinal model, tekrarlı ölçümlerin kovaryans yapısı ile elde edilir. Tekrarlı ölçümlere ilişkin kovaryans, tekrarlanan ölçümlerin tümüne ilişkin ortalama kullanılarak kestirilir. Marjinal modeller, gözlemler için dağılım varsayımı gerektirmez, sadece ortalama cevap değişkeni için bir regresyon modelidir. Yani, marjinal modeller cevap değişkeninin dağılımı hakkında varsayımlar yapmadan, sadece ortalama cevap değişkeni hakkındaki varsayımlara bağlı kalarak boylamsal cevapların çeşitli türlerinin analizinde birleşik yöntemler sağlar [20].

Boylamsal veri için marjinal model üç kısımda ifade edilmektedir:

- Her cevabın koşullu beklenen değeri, $E(Y_{ij} | X_{ij}) = \mu_{ij}$ olmak üzere bir bağlantı fonksiyonu ile değişkenlere bağlıdır;

$$\eta_{ij} = X'_{ij} \beta$$

β , $p \times 1$ boyutlu regresyon parametreleridir.

- Her Y_{ij} için varyans , değişkenler verildiğinde, ortalamaya bağlıdır:

$$Var(Y_{ij}|X_{ij}) = \phi v(\mu_{ij})$$

$v(\mu_{ij})$ bilinen varyans fonksiyonu, ϕ tahmin edilen ya da bilinen ölçek parametresidir.

- Tekrarlı cevaplar arasında deneğin kendi içinde koşullu ilişkisi, değişkenler verildiğinde, ilişki parametresinin (α) bir fonksiyonu olduğu varsayılır.

2.4.1. Sürekli Cevap Değişkeni İçin Marjinal Modeller

Y_{ij} sürekli bir cevap değişkeni olmak üzere, ortak faktörlerin zamana göre ortalama cevap değişkenlerindeki değişim ile ilgilensin. Y_{ij} ; üç kısımda belirlenir:

- Y_{ij} ' nin ortalaması, birim bağlantı fonksiyonu tarafından ortak faktörlerle ilişkilidir. Yani;

$$\mu_{ij} = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta$$

- Ortak faktörlerin etkisi verildiğinde her Y_{ij} ' nin varyansı, ϕ ' dir ve ortalama cevap değişkenine bağlı değildir.

$$Var(Y_{ij}|X_{ij}) = \phi v(\mu_{ij}) = \phi$$

Burada $\phi v(\mu_{ij}) = 1$ ve ϕ ölçek parametresidir. Eğer boylamsal tasarımlar zamana göre dengeli ise, j-inci durumda ayrı bir ölçek parametresi ϕ_j tahmin edilir.

- Tekrarlı cevap değişkenlerin vektörü arasındaki bireylerin kendi içindeki ilişkileri birinci sıradan otoregresif (Autoregressive) korelasyon ile modellenir. Yani,

$$Corr(Y_{ij}, Y_{jk}) = \alpha^{|k-j|} \quad 0 \leq \alpha \leq 1$$

Sürekli cevap değişkeni için marjinal model, boylamsal veri için doğrusal regresyonun özel bir halidir [20].

2.4.2. Sayılabilir Cevap Değişkeni İçin Marjinal Modeller

Y_{ij} sayılabilir bir cevap değişkeni olmak üzere, ortak faktörler için beklenen değerdeki değişimi ile ilgilenilsin. Sayılabilir veriler genellikle logaritmik bağlantı fonksiyonu ve Poisson varyans fonksiyonu kullanarak, Poisson rasgele değişken olarak modellenir. Bu durumda Y_{ij} için marjinal model aşağıdaki üç şekilde ifade edilir:

- Y_{ij} 'nin ortalaması, log bağlantı fonksiyonu tarafından ortak faktörlerle ilişkilidir. Yani;

$$\log(\mu_{ij}) = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta$$

Ortak faktörlerin etkisi verildiğinde ortalama cevap değişkenine bağlıdır.

$$\text{Var}(Y_{ij}) = \phi\mu_{ij}$$

ϕ , zamana göre değişmez ölçek parametresidir ve tahmin edilir.

- Tekrarlı cevap değişkenlerin vektörü arasındaki bireylerin kendi içindeki ilişkileri yapısal olmayan ikili korelasyon ile modellenir. Yani,

$$\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{jk}) = \alpha_{jk}$$

Burada dengeli boylamsal bir tasarım olduğu varsayılır ve α parametre vektörü cevap değişkenleri arasındaki ikili korelasyonları gösterir.

Marjinal model, Poisson varyans fonksiyonu ile log-doğrusal regresyon model altında belirlenmiştir. Denek için korelasyon yapısal olmayan ikili korelasyon yapıları ile belirlenmiştir. Diğer bağlantı ve varyans fonksiyonu seçenekleri de kullanılabilir [20].

2.4.3. İki Durumlu Cevap Değişkeni İçin Marjinal Modeller

Y_{ij} iki durumlu bir cevap değişkeni olmak üzere, 0 (hata) ve 1 (başarı) değerleri gibi, ortak faktörler için beklenen değerdeki değişimi ile ilgilenilsin.

$$E(Y_{ij}) = \Pr(Y_{ij} = 1)$$

İki durumlu cevap değişkeni, her Y_{ij} nin dağılımı Bernoulli ve başarı olasılığı da logit ya da probit bağlantı fonksiyonu kullanılarak modellenir. Bernoulli dağılımında

varyans fonksiyonu, ortalamanın bir fonksiyonudur. Bu durumda Y_{ij} için marjinal model aşağıdaki üç şekilde ifade edilir [43]:

- Y_{ij} ' nin ortalaması, başarı olasılığı, logit bağlantı fonksiyonu tarafından ortak faktörlerle ilişkilidir. Yani;

$$\log[(\mu_{ij}) / (1 - \mu_{ij})] = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta$$

- Y_{ij} ' nin varyansı, ortak faktörlerin etkisi verildiğinde ortalama cevap değişkenine bağlıdır. $\phi = 1$ olmak üzere,

$$Var(Y_{ij}) = \mu_{ij}(1 - \mu_{ij})$$

- Tekrarlı cevap değişkenler açısından bireylerin kendi cevapları içindeki ilişkileri yapısal olmayan ikili log odds oranı ile modellenir. Yani,

$$\log(OR(Y_{ij}, Y_{jk})) = \alpha_{jk}$$

$$OR(Y_j, Y_k) = \left[\frac{(\Pr(Y_j = 1, Y_k = 1) \Pr(Y_j = 0, Y_k = 0))}{(\Pr(Y_j = 1, Y_k = 0) \Pr(Y_j = 0, Y_k = 1))} \right]$$

Marjinal model, Bernoulli varsayımı ile lojistik regresyon modeli altında belirlenir. $Var(Y_{ij}) = \mu_{ij}(1 - \mu_{ij})$ ve yapısal olmayan ilişki ikili korelasyon yerine ikili log odds oranı ile belirlenir [20, 40].

Marjinal modelleri kullanan ya da içeren birçok yöntem bulunmaktadır. Ancak bu çalışma içinde kullanılan yöntemlerden ikisi incelenecektir. Bunlarda biri günümüzde de, marjinal modeller için, en popüler yöntemlerden biri Liang ve Zeger (1986) tarafından ortaya atılan GTD' dir [44]. Diğer marjinal modelleri kullanan yöntem ise İDSÇF' dur [45].

2.5. Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi (GTD)

Bazı verilerin çözümlenmeleri için her zaman gerekli varsayımlar sağlanamayabilir. Çoğu analizlerin yapılabilmesi için özellikle verilerin dağılımlarının bilinmesi gereklidir. Marjinal modellerde cevap değişkeni sayılabilir olduğunda ortak çok değişkenli dağılımının belirlenmesi için uygun bir durum olmaz. Bu nedenle en çok

olabilirlik tahminine alternatif bir yaklaşım gerekir. GTD yaklaşımı tahmin denklemlerini temel alır ve ilişkili cevap değişkenleri sayılabilir ya da sürekli olduğunda genel ve birleşik yaklaşımlar ortaya koyar. GTD, GDM için genel olabilirlik denklemlerinin uzantısıdır ve bu yaklaşım altında yatan temel fikir cevap değişkenleri vektörünün kovaryans matrisini içinde barındıran GDM' nin genelleştirilmesidir [7, 30].

GTD ile ilgili bazı tanımlar verilmektedir. Bunlardan birkaçı aşağıda belirtilmiştir:

- GTD, ilişkili verilerin regresyon modelini oluşturmak için parametrelerin kestirim yöntemi olarak açıklanır.
- Boylamsal verilerin çözümlemesi için yarı-olabilirlik yönteminin çok daha genişletilmiş ifadesidir.
- İlişkili gözlemler için genelleştirilmiş doğrusal modellerin kullanılmasını sağlar ve oldukça çok kullanım alanına sahiptir.

GTD çözümlemesi, cevap değişkeninin kesikli, ikili ya da kategorik veri tipinde olması (mümkünse binom ya da Poisson dağılım ailesinden) durumunda daha çok kullanılırken, cevap değişkenlerin sürekli veri tipi için de uygulanabilmektedir [3, 41, 44].

GTD yaklaşımında, dağılım varsayımı olmadan da regresyon parametrelerin tahmini sağlanabilmektedir. Deneklerin tekrarlı denemelerinin kendi içindeki ilişki yapısının ve deneklerden alınan ölçümlerin ortalamasının modellenmesinde oldukça esnek bir yöntemdir [46].

GTD üç temel özelliği ile ifade edilmektedir. Bunlardan ilki, boylamsal çalışmalarda en çok olabilirlik tahmin edicisi ile karşılaştırıldığında GTD' nin β tahmin edicisi daha etkilidir. İkincisi, Y_i ' nin kovaryansı hatalı tahmin edilmiş olsa da β tutarlı bir tahmin edicidir. Üçüncüsü de, β ' nin standart hataları deneysel ya da 'sandwich' tahmin edici kullanılarak elde edilir [47].

2.5.1. Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi Yaklaşımı

Y_{ij} , ($j = 1, \dots, n_i$), $i = 1, \dots, K$ olmak üzere i -inci denekteki j -inci ölçümü gösterebilir. i -inci denek üzerinde n_i tane ölçüm alınsın ve bu durumda toplam ölçüm, K denek üzerinden $\sum_{i=1}^K n_i$ tanedir [8, 30].

İlişkili veriler, bağımsız gözlemlerde olduğu gibi aynı bağlantı fonksiyonu ve doğrusal kestirim bileşimi kullanılarak modellenir. Bağımsız durumlardaki gibi varyans fonksiyonu da tanımlanır ancak farklı olarak ilişkili ölçümlerin kovaryans yapısı modellenmelidir.

i -inci denekteki ölçüm vektörleri ve ortalamaları sırasıyla $Y = [Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{in_i}]'$, $\mu = [\mu_{i1}, \mu_{i2}, \dots, \mu_{in_i}]'$ olsun. V , Y ' nin kovaryans matrisi olsun.

i -inci denekteki j -inci ölçüm için bağımsız ya da açıklanan değişken vektörü, $X_{ij} = [x_{ij1}, x_{ij2}, \dots, x_{ijp}]'$ ile gösterilsin. İlişkili veriler için $p \times 1$ 'lik regresyon parametresi β' nın kestirimi, aşağıdaki eşitlikten elde edilir [48, 49]:

$$S(\beta) = \sum_{i=1}^K \frac{\partial \mu'_i}{\partial \beta} V_i^{-1} (Y_i - \mu_i(\beta)) = 0$$

$$g(\mu_{ij}) = x'_{ij} \beta$$

g bağlantı fonksiyonu olmak üzere i -inci denek için regresyon parametrelerinin ortalamaya göre kısmi türevlerini gösteren $p \times n_i$ 'lik matris aşağıdaki şekilde ifade edilmiştir [7]:

$$\frac{\partial \mu'_i}{\partial \beta} = \begin{bmatrix} \frac{x_{i11}}{g'(\mu_{i1})} & \dots & \frac{x_{in_i1}}{g'(\mu_{in_i})} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{x_{i1p}}{g'(\mu_{i1})} & \dots & \frac{x_{in_ip}}{g'(\mu_{in_i})} \end{bmatrix}$$

2.5.2. İlişki Matrisi (Working Correlation Matrix)

$R(\alpha)$; α parametre vektörleri tarafından belirlenen ilişki matrisi olsun. Y 'nin kovaryans matrisi aşağıdaki gibi modellenir:

$$V_i = \Phi A_i^{1/2} R(\alpha) A_i^{1/2}$$

Φ , yayılım parametresi, A_i j -inci köşegen elemanları $v(\mu_{ij})$ olan $n_i \times n_i$ köşegen matris olmak üzere eğer $R(\alpha)$, Y 'nin doğru ilişki matrisi ise, V 'de Y 'nin doğru kovaryans matrisidir [7, 32, 50-53]. İlişki matrisi genellikle bilinmez, bu nedenle kestirim yoluna gidilir. Pearson artıklarının uygun fonksiyonları ile β parametre vektörünün değerleri kullanılarak kestirilir. Artıklar aşağıdaki gibi ifade edilir [7, 54]:

$$e_{ij} = \frac{y_{ij} - \mu_{ij}}{\sqrt{v(\mu_{ij})}}$$

İlişki matrisinin her zaman doğru ilişki yapısını göstermesi beklenemez, ancak doğru belirlenirse, kestirimlerin kesinliği artmaktadır [55]. Eğer ilişki matrisi $R_0 = I$ yani *birim* matris olarak belirlenirse, GTD, bağımsız eşitlik kestirimlerine indirgenir [30]. Tekrarlı ölçümlerin arasındaki ilişki yapısının belirlenmesinde bağımsız, sabit, değiştirilebilir, otopregresif, yapısal olmayan, sabit, durağan ve durağan olmayan ilişki matrisleri kullanılmaktadır [48, 55].

2.5.2.1. Bağımsız İlişki

Gözlemlerin farklı deneklerden alındığı ve gözlemler arasında hiçbir ilişki olmadığı durumdur. Yani bir deneğe ait tüm gözlemler bağımsızdır [7, 8, 30, 50]. İlişki matrisi yapısı aşağıdaki gibidir:

$$R = I = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & & 0 \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

2.5.2.2. Değiştirilebilir İlişki

İlişki matrisinin en basit formudur ve bu yapı, bir küme içindeki gözlemler arasında sabit bir ilişkiyi göstermektedir[56]. Bu ilişki de α ile gösterilmektedir. Değiştirilebilir ilişki matrisi yapısı aşağıdaki gibidir [7, 8, 30, 50]:

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha & \alpha & \dots & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha & & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 & & \alpha \\ \vdots & \vdots & & \ddots & \vdots \\ \alpha & \alpha & \alpha & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

$$R_{jk} = \begin{cases} 1 & j = k \\ \alpha & j \neq k \end{cases}$$

Bu ifade, aynı deneğe ilişkin gözlemlerin zamana bağlı olmadığı veri setleri için geçerlidir. Bu modelde gözlemler arası ilişki sabittir (α). Değiştirilebilir ilişki yapısı, Pearson artıklar kullanılarak hesaplanabilir. Artıkların kullanılmasıyla elde edilen α 'nın kestirimi ise aşağıdadır:

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{(N^* - p)\phi} \sum_{i=1}^K \sum_{j \neq k} e_{ij} e_{jk}$$

$$N^* = \sum_{i=1}^K n_i(n_i - 1)$$

2.5.2.3.Yapısal Olmayan (Unstructured) İlişki

Bu ilişki yapısında varsayım; aynı deneğin tüm gözlemlerinin ilişkili olmasıdır. İki değişken arasındaki ilişki, α_{ij} ile gösterilmektedir ve bilinmeyen parametre sayısı $n(n-1)/2$ tanedir [7]. Yapısal olmayan ilişki yapısı aşağıdaki gibidir [7, 8, 50]:

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha_{1,2} & \alpha_{1,3} & \dots & \alpha_{1,n} \\ \alpha_{1,2} & 1 & \alpha_{2,3} & \dots & \alpha_{2,n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \alpha_{1,n-1} & \alpha_{2,n-1} & \dots & 1 & \alpha_{n-1,n} \\ \alpha_{1,n} & \alpha_{2,n} & \dots & \alpha_{n-1,n} & 1 \end{bmatrix}$$

α , Pearson artıkların (e_{ij}, e_{jk}) kullanımı ile kestirilebilir.

$$R_{jk} = \begin{cases} 1 & j = k \\ \alpha_{jk} & j \neq k \end{cases}$$

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{(K - p)\phi} \sum_{i=1}^K e_{ij} e_{jk}$$

2.5.2.4. Sabit İlişki

Sabit ilişki matrisi aşağıda verildiği gibidir [7, 8, 50]:

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & r_{1,2} & \dots & r_{1,n} \\ r_{1,2} & 1 & \dots & r_{2,n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ r_{1,n} & r_{2,n} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$
$$R_{jk} = \begin{cases} 1 & j = k \\ r_{jk} & j \neq k \end{cases}$$

2.5.2.5. Otoregresif (Autoregressive) İlişki AR(1)

Küme içindeki tekrarlı gözlemler doğal bir sıra içindeyken gözlemler arasındaki ilişkinin zamana bağımlı olması halinde kullanılır [7, 56]. Otoregresif ilişki matrisi [7, 8, 50]:

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha^1 & \alpha^2 & \dots & \alpha^{n-1} \\ \alpha^1 & 1 & \alpha^1 & \dots & \alpha^{n-2} \\ \alpha^2 & \alpha^1 & 1 & \dots & \alpha^{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha^{n-1} & \alpha^{n-2} & \alpha^{n-3} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

şeklinde belirtilmiştir. İlişki ve ilişki katsayısı aşağıdaki gibidir:

$$\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{i,j+t}) = \alpha^t \quad t = 0, 1, 2, \dots, n_i - j$$

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{(K_1 - p)\phi} \sum_{i=1}^K \sum_{j \leq n_i - 1} e_{ij} e_{i,j+1}$$

$$K_1 = \sum_{i=1}^K (n_i - 1)$$

2.5.2.6. Durağan (Stationary) İlişki

Durağan ilişki, m-bağımlı olarak da adlandırılmaktadır. Otoregresif zaman serisine alternatif olarak, bazı küçük zaman aralıklarında örneğin k gibi bir zaman aralığında ilişkinin varlığı için kullanılabilir. Bu durumda, ilişkili olabilecek gözlemler için en büyük zaman aralığı belirlenir [7]. Durağan ilişki matrisi aşağıdaki gibidir [7, 8, 30, 50]:

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha_1 & \alpha_2 & \dots & \alpha_{t-1} \\ \alpha_1 & 1 & \alpha_1 & \dots & \alpha_{t-2} \\ \alpha_2 & \alpha_1 & 1 & \dots & \alpha_{t-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{t-1} & \alpha_{t-2} & \alpha_{t-3} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

$$\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{i,j+t}) = \begin{cases} 1 & t = 0 \\ \alpha_t & t = 1, 2, \dots, m \\ 0 & t > m \end{cases}$$

$$\hat{\alpha}_t = \frac{1}{(K_t - p)\phi} \sum_{i=1}^K \sum_{j \leq n_i - t} e_{ij} e_{i,j+1}$$

$$K_t = \sum_{i=1}^K (n_i - t)$$

2.5.2.7. Durağan Olmayan (Nonstationary) İlişki

Durağan ilişkide olduğu gibi bir g aralığında, ilişkinin varlığı için kullanılır. Durağan ilişkiden farkı ise köşegenlerin altındaki ilişki katsayılarının sabit olmadığı varsayımını taşır [7]. Durağan olmayan ilişki matrisi aşağıda belirtildiği gibidir:

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \alpha_1 & \alpha_2 & \dots & \alpha_{t-1} \\ \alpha_1 & 1 & \alpha_1 & \dots & \alpha_{t-2} \\ \alpha_2 & \alpha_1 & 1 & \dots & \alpha_{t-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{t-1} & \alpha_{t-2} & \alpha_{t-3} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

$$\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{i,j+t}) = \alpha^t \quad t = 0, 1, 2, \dots, n_i - j$$

$$\hat{\alpha} = \frac{\sum_{i=1}^n n_i}{\sum_{i=1}^n \sum_{t=1}^{n_i} e_{i,t}^2 / n_i} G$$

$$G = \begin{pmatrix} g_{1,1} e_{i,1}^2 & g_{1,2} e_{i,1} e_{i,2} & \cdots & g_{1,n_i} e_{i,1} e_{i,n_i} \\ g_{2,1} e_{i,2} e_{i,1} & g_{2,2} e_{i,2}^2 & \cdots & g_{2,n_i} e_{i,2} e_{i,n_i} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ g_{n_i,1} e_{i,n_i} e_{i,1} & g_{n_i,2} e_{i,n_i} e_{i,2} & \cdots & g_{n_i,n_i} e_{i,n_i}^2 \end{pmatrix}$$

$$g_{u,v} = \left(\sum_{i=1}^n I(i, u, v) \right)^{-1}$$

$$I(i, u, v) = \begin{cases} 1 & u, v \in i - \text{inci kume} \\ 0 & \text{d. h} \end{cases}$$

2.5.3. En İyi İlişki Yapısını Belirleme

Genelleştirilmiş eşitlik kestiriminde değişkenlere ilişkin katsayıları kestirebilmek için ilişki yapısının belirlenmesi gerekmektedir. Farklı ilişki yapıları bulunmaktadır. Bu ilişki yapıları içinden en doğru ilişkinin belirlenmesi gerekir. Olabilirlik temelli modeller için model yapısının uygunluğunda kullanılan ölçütlerden biri de Akaike Bilgi Ölçütüdür (AIC). AIC ölçütü aşağıdaki gibidir:

$$AIC = -2L + 2p$$

L ; log-olabilirliği, p ; model parametrelerinin sayısını göstermektedir. Amaç, yarı-olabilirlik modeller için bu ölçütü genelleştirmektir. Bu kesimde yarı-olabilirlik ifadesi Q ile ifade edilecektir. AIC, genelleştirilince yeni ölçüt olarak bağımsız model altında yarı-olabilirlik bilgi ölçütü (QIC: *quasilikelihood under the independence model information criterion*) tanımlanmıştır. Modeller için yarı-olabilirlik aşağıdadır [7]:

$$Q(y; \mu) = \int \frac{y - \mu^*}{V(\mu^*)} d\mu^*$$

Yarı-olabilirlik, bağımsızlık varsayımı altında ($R = I$) hesaplanır. $QIC(R)$ ifadesi aşağıdadır:

$$QIC(R) = -2Q(g^{-1}(x\beta_R)) + 2\text{trace}(A_I^{-1}V_{MS,R})$$

Yukarıdaki eşitliğin sağ tarafında bulunan;

- $Q(y; g^{-1}(x\beta_R))$, R ilişki yapısı için modelden hesaplanan yarı-olabilirliğin değerini göstermektedir. Yarı-olabilirlik için μ yerine $\hat{\mu} = g^{-1}(x\beta_R)$ kullanılmaktadır. $g^{-1}(\cdot)$ model için bağlantı fonksiyonunu göstermektedir.
- $V_{MS,R}$, R ilişki yapısı için modelden elde edilen “sandwich” varyans kestirimini belirtmektedir.
- A_I bağımsız modelden elde edilen varyans matrisini ifade etmektedir.

İlişki yapılarından uygun olanı QIC ölçütüne göre belirlenir. AIC ölçütünde en küçük değer anlamlı olduğundan QIC ölçütü için de en küçük değerli ilişki yapısı en uygun olanıdır. İlişki yapısının belirlenmesinde göz önüne alınacak ifadeler aşağıda belirtilmiştir:

- Eğer kümelerin örneklem genişliği küçük ve veri tam ise, yapısal olmayan ilişki yapısı kullanılabilir.
- Eğer kümelerdeki gözlemler aynı örneklem birimlerinden çok fazla alınmışsa zamana bağlı bir yapı kullanılabilir.
- Eğer gözlemler kümelenmiş (zamana bağlı değilse) ise değiştirilebilir ilişki yapısı kullanılabilir.
- Eğer kümelerin sayısı az ise, bağımsız model uygundur, ancak hipotez testi ve katsayıların yorumu için “sandwich” varyans kestirimini hesaplamak gerekir.
- Eğer birden fazla ilişki yapısı uyumlu ise, QIC kullanılarak en iyi ilişki yapısı seçilebilir [7].

2.5.4. Yayılım Parametresi

Yayılm parametresi \emptyset 'nin kestirimi aşağıdaki gibidir:

$$\hat{\emptyset} = \frac{1}{N-p} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^{n_i} e_{ij}^2 \quad N = \sum_{i=1}^K n_i$$

N toplam ölçüm sayısı ve p 'de parametre sayısı olmak üzere GTD' nin uygulanmasında izlenen bir algoritma yapısı bulunmaktadır [7].

2.5.5. Algoritma

GTD' nde modelin elde edilebilmesi için belli bir algoritma bulunmaktadır. Bu algoritma olabilirlik kullanan bir yöntem değildir, bu nedenle olabilirlik çıkarımlar GTD' de mümkün değildir. Algoritma yapısı şu şekildedir [30, 57]:

- Bağımsızlık varsayımı altında genelleştirilmiş doğrusal modeller kullanılarak ilk β 'lar hesaplanır.
- İlişki matrisi R , hesaplanır. Sonra standartlaştırılmış artıklar hesaplanır.
- Kovaryans, aşağıdaki eşitlik yardımıyla kestirilir:

$$V_i = \Phi A_i^{1/2} R(\alpha) A_i^{1/2}$$

- β 'lar

$$\beta_{r+1} = \beta_r + \left[\sum_{i=1}^K \frac{d\mu'}{d\beta} V_i^{-1} \frac{d\mu}{d\beta} \right]^{-1} \left[\sum_{i=1}^K \frac{d\mu'}{d\beta} V_i^{-1} (Y_i - \mu_i) \right]$$

eşitliği ile yinelenir.

- Adımlar, 2-inci ve 4-inci adımlar arasında belli bir noktada birleşinceye kadar tekrarlanır.

2.5.6. Kovaryans Parametresinin Kestirimi

Zeger ve Liang (1986), ilişki matrisinin belirlenmesi sırasında β 'nın kestirim değerlerini bulmak için kovaryans parametresine ilişkin bazı yaklaşımlar önermişlerdir. Çünkü kovaryans parametresinin tam olarak belirlenememe durumu söz konusudur. Bu yaklaşımlar; deneysel ve model temelli kestirimlerdir [8, 50].

$Cov(\hat{\beta})$ ' nin model temelli kestirimi aşağıdadır [58] :

$$\sum_m (\hat{\beta}) = I_0^{-1}$$
$$I_0^{-1} = \sum_{i=1}^K \frac{d\mu'_i}{d\beta} V_i^{-1} \frac{d\mu_i}{d\beta}$$

Bu eşitlik, β 'nın en çok olabilirlik kestiricisinin kovaryans kestirimi olarak GDM' de, çok sık kullanılan Fisher bilgi matrisinin tersidir. Eğer model ve ilişki matrisi doğru olarak belirtilirse $\hat{\beta}$ 'nin kovaryans matrisi tutarlı bir kestirimdir [3].

$\hat{\beta}$ 'nin kovaryans matrisinin deneysel (*robust, sandwich*) kestirimi aşağıdadır [58]:

$$\sum_e = I_0^{-1} I_1 I_0^{-1}$$

$$I_1 = \sum_{i=1}^K \sum_{i=1}^K \frac{d\mu_i'}{d\beta} V_i^{-1} Cov(Y_i) V_i^{-1} \frac{d\mu_i}{d\beta}$$

İlişki matrisi hatalı olarak belirtilse bile, $\hat{\beta}$ 'nin kovaryans matrisinin kestirimi tutarlılık özelliğini korur [44]. Bu nedenle uygulamalarda, deneysel kovaryans matrisi daha çok tercih edilir.

Biyometri, epidemiyoloji, sosyal bilimler ve ekonomi alanlarında bazı varsayımlara, özellikle değişkenlerin bağımsızlığına ve değişkenlerin dağılımına ulaşmak mümkün olmayabilir. Örneğin, sayılabilir veriler ya da ikili veriler (hasta olan ya da olmayan insanların sayısı gibi) normal dağılım göstermezler. Cevap değişkenlerin bağımsızlığı da verilmez. Birden fazla tedavi gören tek bir hastadan alınan farklı ölçümler buna örnek olarak gösterilebilir [3].

Bağımsızlık varsayımları, aynı bireye ilişkin tekrarlı ölçümler kullanıldığında bozulur. Bağımlılığın ve tekrarlı gözlemler arasındaki ilişki yapısının belirlenebildiği durumlar için GTD önerilmiştir.

2.6. İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu (İDSÇF)

İkinci dereceden sonuç çıkarım fonksiyonu (İDSÇF), marjinal modelleri kullanarak boylamsal verilerin analizinde ve kestiriminde kullanılan yeni geliştirilen bir istatistiksel yöntemdir. Bu yöntem, popüler olan GTD' ne alternatif bir yaklaşımdır ve model seçimi, uyum iyiliği testi ve sağlamlık (robustness) gibi özelliklere sahiptir [45]. İDSÇF' nun temelinde yatan asıl etken, hipotez testleri için bir çıkarım fonksiyonu oluşturmak ve GTD' nin etkinliğini geliştirmektir. İDSÇF' da GTD gibi kitle-ortalama model için kullanılmaktadır ve olabilirlik fonksiyonun ilk iki momentini belirler.

2.6.1. İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu (İDSÇF) Yaklaşımı

$(i = 1, \dots, N)$ denek için $(j = 1, \dots, n_i)$ zamanlarda kaydedilen zamanı göstermek üzere y_{ij} cevap değişkeni, x_{ij} ; $q \times 1$ ' lik ortak değişken vektörü olsun. Aynı

denekten alınan gözlemlerin bağımlı, deneklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsayalım. GTD' de marjinal ortalama μ_{ij} , g bağlantı fonksiyonu üzerinden, $g(\mu_{ij}) = x'_{ij}$, ortalamanın bir fonksiyonudur ve y_{ij} için varyans değişkeni, ϕ yayılım parametresi olmak üzere $var(y_{ij}) = \phi V(\mu_{ij})$, ortalamanın bir fonksiyonudur. GTD' de eşitlik aşağıdaki gibidir:

$$\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} \right)' V_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0$$

Üstteki denklemdaki $(\partial \mu_i / \partial \beta) = \hat{\mu}_i$ ifadesi $n_i \times q$ lik bir matristir.

$$V_i = \phi A_i^{1/2} R(\alpha) A_i^{1/2}$$

olmak üzere A_i , marjinal varyans $var(y_{ij})$ ' nin köşegen matrisi ve $R_i(\alpha)$, ilişki matrisidir. İDSCF için, R ilişki matrisinin tersi çekildiğinde aşağıdaki ifade elde edilir [45, 59, 60]:

$$R^{-1} \approx \sum_{i=0}^k a_i M_i \approx a_0 I + a_1 M_1 + \dots + a_k M_k$$

M_0 ; birim (identity) matris, (M_1, \dots, M_k) bileşenleri 0 ve 1 den oluşan temel matris ve (a_0, \dots, a_k) bilinmeyen katsayılardır. Örnek olarak eğer ilişki matrisi, R, değiştirilebilir olursa M_1 , köşegenleri 0 ve diğer elemanları 1 olan matris olmak üzere aşağıdaki eşitlik elde edilir:

$$R^{-1} = a_0 I + a_1 M_1$$

Eğer ilişki matrisi, R, AR(1) olursa M_1^* matrisi alt köşegenleri 1, diğerleri sıfır olan matris, M_2^* matrisi ise köşegenlerin iki köşe bileşeni 1, diğer elemanları sıfır olan matris olmak üzere aşağıdaki gibidir [45, 59, 60]:

$$R^{-1} = a_0^* I + a_1^* M_1^* + a_2^* M_2^*$$

Bu durumda uygun ilişki matrisini belirlemek zorlaştığında, bazı çalışma korelasyonlarından temel matris birleşimi ile oluşturulan hibrit çalışma korelasyonu seçilebilir [45].

$$R^{-1} \approx \sum_{i=0}^k a_i M_i \approx a_0 I + a_1 M_1 + \dots + a_k M_k$$

$$\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} \right)' V_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0$$

İlk eşitlikteki ifade ikinci eşitlikte ki ifadenin yerine yazıldığında aşağıdaki tahmin eşitliği elde edilir:

$$\bar{g}_n(\beta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N g_i(\beta) = \frac{1}{N} \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^N \dot{\mu}' A_i^{-1} (y_i - \mu_i) \\ \sum_{i=1}^N (\dot{\mu})' A_i^{-1/2} M_1 A_i^{-1/2} (y_i - \mu_i) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^N (\dot{\mu})' A_i^{-1/2} M_k A_i^{-1/2} (y_i - \mu_i) \end{bmatrix}$$

Bu eşitliğin avantajı, doğrusal katsayılar olan ve sıkıntı (nuisance) parametreler olarak belirlenen (a_0, \dots, a_k) ' nin tahminine gerek duyulmamasıdır. Bu eşitlikte çok fazla bilinmeyen parametre olduğu için β parametresinin tahmini, her bileşeni sıfıra eşitlemek yerine \bar{g}_N ifadesini mümkün olduğu kadar sıfıra yaklaştırmak yani ikinci dereceden fonksiyonu minimize etmek ile mümkündür [45, 59, 60]. Bu ifade de aşağıdaki eşitlikteki gibidir:

$$\hat{\beta} = \underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \bar{g}_N' \Omega^{-1} \bar{g}_N$$

Ω ifadesi g_i ' nin varyansdır, yani, $\Omega = \operatorname{var}(g_i)$ ve N denek için bağımsız ve özdeş olarak dağıldığı varsayılır. Kovaryans, Ω , genelde bilinmez, bu nedenle

$$\bar{C}_N = \sum_{i=1}^N g_i g_i'$$

eşitlik yardımıyla tahmin edilir ve \bar{C}_N eşitliği, $N \geq \dim(g_i)$ için tersi alınabilir. Bu durumda ikinci dereceden fonksiyon aşağıdaki eşitlikteki gibidir:

$$Q_N(\beta) = N \bar{g}'_N \bar{C}_N^{-1} \bar{g}_N$$

Bu fonksiyona, Qu ve ark. (2000) tarafından İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım fonksiyonu (İDSÇF) adı verilir. Çünkü bu fonksiyon, β ' nin testi için sonuç fonksiyonunu vermektedir [45, 60].

İDSÇF, GTD gibi yarı-olabilirlik sonuç çıkarım fonksiyonudur. İlişki yapısı doğru olarak belirlenmese bile regresyon katsayıları için tutarlı bir tahmini verir. İlişki yapısı doğru belirlendiğinde regresyon katsayılarının tahmini daha tutarlı olacaktır. Çıkarım fonksiyonun yansızlık varsayımı ile ilgili olarak ilk momentin geçerliliği için uyum iyiliği testini verir. Uç değerler ya da sorunlu verilerin bir kısmına karşı sağlamdır (robust). İDSÇF, $-2 * \log$ olabilirliğe benzerdir bu nedenle Akaike Bilgi kriteri AIC ya da Bayes Bilgi kriteri (BIC) gibi bazı model seçme kriterlerinin tanımlanmasına olanak sağlar [14].

2.6.2. İDSÇF İçin Hipotez Testi

İDSÇF, çıkarım fonksiyonu olarak adlandırılır çünkü bu fonksiyon; $-2 * \log - olabilirlik$ ile benzerdir ve olabilirlik oran testi ile benzer özelliklere sahiptir. Örneğin; $H_0: \beta = \beta_0$ hipotezini test etmek için $q = \dim(\beta)$ serbestlik derecesi ile asimptotik Ki-kare dağılım gösteren $Q(\beta_0) - Q(\hat{\beta})$ test istatistiği kullanılmaktadır. β regresyon parametresi (ψ, λ) şeklinde parçalanırsa; ψ , p boyutlu ilgilenilen regresyon parametresi, λ ise q-p boyutlu sıkıntı parametresidir. Özel bir durum olarak $\beta = \psi$ ve λ parametresi olmadığında p=q olur. $H_0: \psi = \psi_0$ hipotezini test etmek için önerilen test istatistiği;

$$\tilde{\lambda} = \underset{\lambda}{\operatorname{argmin}} Q(\psi_0, \lambda) \text{ ve } (\hat{\psi}, \hat{\lambda}) = \underset{(\psi, \lambda)}{\operatorname{argmin}} Q(\psi, \lambda) \text{ olmak üzere}$$

$$Q(\psi_0, \tilde{\lambda}) - Q(\hat{\psi}, \hat{\lambda})$$

şeklindedir.

2.6.3. İlişki Yapısının Belirlenmesi

Marjinal model verinin uyumu için kullanıldığında, model seçimi ile ilgili iki temel görev, ilişki yapısının ve ortak faktör seçiminin belirlenmesidir. Ortak faktörlerin belirlenmesinde oldukça sık kullanılan AIC ve BIC gibi geleneksel seçim kriterleri, olabilirlik fonksiyonlarının tam olarak belirlenememesi nedeniyle marjinal model yaklaşımında yetersiz kalabilmektedir. Pan, AIC kriterinin uzantısı olarak, QIC önermiştir. QIC, amaç fonksiyonu olarak bağımsız modelin yarı-olabilirliğini kullanır bu nedenle verideki sıralı korelasyonları göz ardı eder. Tersine, İDSÇF yaklaşımı model seçimi ölçümü içinde verinin korelasyonunu hesaba kattığı için AIC ve BIC uzantısını kullanmaktadır. Öyle ki kriterlerin benzer asimptotik özellikleri nedeniyle QIF amaç fonksiyonu, $-2 * \log - olabilirlik$ fonksiyonunu değiştirmiş olur [45].

Bazı benzetim çalışmalarında, ortak faktör seçiminde AIC ve BIC, QIC' den daha iyi sonuç verdiği belirtilirken, farklı bir başka benzetim çalışmasında da AIC ve BIC, korelasyon yapısının seçimi için yeterli olmadığını ve AR(1) ile değiştirebilir korelasyon seçimi için daha fazla eğilim gösterdiği bulunmuştur. Bu durumun üstesinden gelmek için, Song ve arkadaşları yeni bir seçim kriteri ortaya atmışlardır. Bu kriter, Godambe Bilgi (Sandwich Kovaryans) matrisinin (ilk gösterimi $J = D'\Sigma^{-1}D$) (TGI) izini temel olan bir kriterdir. Bu kriter aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir:

$$TGI = trace (J_2 - J_1)$$

Ters matrisler, J_1^{-1} ve J_2^{-1} , ayrı korelasyon yapıları altında iki analizden çıkartılan asimptotik Kovaryans matrislerdir. Yarı-olabilirlik yapısında,

$$AIC = -2QL(\beta) + 2trace(D^{-1}\Sigma)$$

Bu eşitlikteki ilk ifade regresyon katsayılarına bağlıdır, bu ifade diğer adıyla QIC'dir. Bu kriter korelasyon yapısının seçimini içerir. İDSÇF' da D matrisi kare matris olmadığı için tersi alınmaz. Bu nedenle J matrisinin tersi kullanılarak ifade $J^{-1} = trace((D'\Sigma^{-1}D)^{-1})$ biçiminde değiştirilir. En küçük trace (J^{-1}), iyi modeli yansıtır. Büyük değerler ile daha iyi model uyumunun belirlenmesi açısından ve ayrıca hesaplama kolaylığı nedeniyle de eş değer bir ölçüt olan $trace (J)$ kullanılır [45].

İDSÇF için korelasyon yapısının belirlenmesinde AIC ya da BIC yerine TGI yapısının kullanılması önerilmektedir. Korelasyon yapısı hatalı belirlense bile, İDSÇF regresyon katsayıları için tutarlı bir tahmin üretmektedir [45, 59, 60].

2.7. Doğrusal Karma Etkili Model

Doğrusal Karma Etkili model bir GDM' in uzantısıdır ve hem sabit hem de rastgele etkileri içinde bulundurur. Standart GDM üç kısımdan oluşur:

- Dağılım varsayımı
- Sistemantik bileşen
- Bağlantı fonksiyonu

Doğrusal Karma etkili modelde her bir Y_{ij} ' nin koşullu dağılımının, b_i vektörü rastgele etki ve $Var(Y_{ij}|b_i) = \sigma^2$ olmak üzere, normal dağılıma sahip olduğu varsayılır. Ayrıca rastgele etki b_i çok değişkenli normal dağılıma sahip, b_i vektörü verildiğinde Y_{ij} ' nin birbirlerinden bağımsız olduğu varsayılır. Bu şekilde Y_{ij} ' nin dağılım varsayımları sağlanmış olur [61].

Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması doğrusal tahmin edicinin üzerinden hem sabit hem de rastgele etkiye bağlı olduğu varsayılır. Doğrusal tahmin edici aşağıdaki şekilde belirtilir:

$$\eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

Doğrusal kestirim, hem popülasyon (sabit) hem de deneğe-özgü (rastgele) etkileri içinde barındırır. Bu sistemantik bileşeni tanımlar.

Bağlantı fonksiyonu, Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması ile ilişkilidir,

$$E(Y_{ij}|b_i) = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

Burada bağlantı,

$$\eta_{ij} = g\{E(Y_{ij}|b_i)\} = E(Y_{ij}|b_i)$$

$$E(Y_{ij}|b_i) = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

Doğrusal karma etkili modelde, j-inci durumda i-inci deneğin cevabı deneğe-özgü etki ($Z'_{ij}b_i$) ve deneğin kendi içinde ölçüm hatası (e_{ij})' nin de etkisiyle popülasyon ortalamasından ($X'_{ij}\beta$) farklı olduğu varsayılır. Deneğin kendi içinde ölçüm hatası bağımsız olarak sıfır ortalamalı, σ^2 varyanslı normal dağılıma sahiptir. $e_i \sim N(0, R_i)$ ve $R_i = \sigma^2 I_{n_i}$ olmak üzere, $R_i = Cov(e_i)$ herhangi bireyin ortalama cevap profilini temel alan gözlemler arasındaki kovaryansı tanımlar. Ayrıca $b_i, b_i \sim N(0, G)$, bağımsız olarak

bir bireyden diğeriine değiştiği varsayılır. Matris ve vektör formatı ile göstermek gerekirse, doğrusal karma etkili model [47, 62];

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + e_i$$

regresyon parametreleri β , bütün bireyleri için aynı olduğu varsayılır ve deneğe-özgü regresyon katsayıları b_i vektörleri, i-inci bireyin ortalama cevap profilinin tüm popülasyon eğiliminden nasıl saptığını ifade eder.

Doğrusal karma etkili modelin belirgin bir özelliği de, hem koşullu ortalama (herhangi bir birey için)

$$E(Y_i|b_i) = X_i\beta + Z_ib_i$$

hem de marjinal ortalama (popülasyon için) yani tüm bireyler üzerinden ortalama

$$E(Y_i) = X_i\beta$$

olarak basit ifadeler ortaya koyar [20, 63]. Böylece β regresyon parametreleri zamana göre ortalama cevap değişimlerinin nasıl olduğu ve bu değişimlerin değişkenler ile nasıl ilişkili olduğu yönünden popülasyon ortalamalı yorumlara ulaşır.

Cevap değişkenlerinin koşullu kovaryansı, b_i rastgele etki verildiğinde, köşegen matris olduğu varsayılır;

$$Cov(Y_i|b_i) = Cov(e_i) = R_i = \sigma^2 I_{n_i}$$

Diğer taraftan, cevapların marjinal kovaryansları aşağıdaki gibidir [20, 57, 63]:

$$\begin{aligned} Cov(Y_i) &= Cov(Z_ib_i) + Cov(e_i) \\ &= Z_i G Z_i' + R_i \\ &= Z_i G Z_i' + \sigma^2 I_{n_i} \end{aligned}$$

Doğrusal karma etkili modelde $b_i \sim N(0, G)$ ve $e_i \sim N(0, R_i)$ bağımsız çok değişkenli normal dağılım varsayımı ile β parametrelerin tahmini EÇOB tahminidir [62-65]. β ' nin EÇOB tahmini, aynı zamanda GEKK tahminidir ve tekrarlı ölçümler

arasındaki kovaryanslara bağlıdır. Varyans-kovaryans parametresinin tahmini de SEÇOB kullanılarak tahmin edilir. β' nin EÇOB tahmini;

$$\hat{\beta} = (\sum X_i' \hat{V}_i^{-1} X_i) \sum X_i' \hat{V}_i^{-1} y_i$$

$$V_i = var(y_i) = Z_i G Z_i' + R_i$$

SEÇOB tahmin edicileri V_i' nin tahmininde kullanılır [62].

2.8. Rastgele-Etkili Modeller

Rastgele etkili modeller, genelleştirilmiş doğrusal karma etkili modeller (generalized linear mixed effects models) ya da çok aşamalı modeller ya da koşullu modeller olarak adlandırılır. Koşullu modeller terimini, bazı yazarlar sadece koşullu en çok olabilirlik tahmin edicisi için kullanmaktadırlar [40].

Y_{ij} ; i-inci ($i = 1, \dots, K$) deneğin j-inci ($j = 1, \dots, n_i$) yanıtına ilişkin iki durumlu (hasta, hasta değil gibi) cevap değişkeni olsun. X_{ij} ; $1 \times p$ boyutlu ortak faktörlerin oluşturduğu matris olsun. Rastgele etkili model, Y cevap değişkeni ile X ortak faktörü arasındaki ilişkinin denekler arasında farklı olduğunu belirtir. Buna göre, rastgele etkili model aşağıdaki gibi yazılır:

$$\text{logit} (E (Y_{ij} | X_{ij}, U_i)) = X_{ij}' (\beta^* + U_i) = X_{ij}' \beta^* + X_{ij}' U_i$$

ya da

$$\text{logit} (E(Y_{ij} | X_{ij}, Z_{ij}, U_i) = X_{ij}' \beta^* + Z_{ij}' U_i$$

Bu modelde, rastgele etki U_i sıfır ortalamalı ve D varyanslı normal dağılım varsayımı ile bir denekten diğerine bağımsız olarak değişkenlik gösterir. Z_{ij} , X_{ij} ' nin alt vektörüdür yani, rasgele etki sadece ortak faktörlerin ve sabit terimin bir kısmı için uygulanır. Varyans, D, bireyler arasındaki açıklanmayan değişkenliğinin uzantısını gösterir ve tahmin edilmek zorundadır [40]. Rasgele etkili modellerdeki β^* katsayısı ile marjinal modeldeki β katsayıları birbirlerinden farklıdır. β^* regresyon katsayısı, herhangi bir birey için dönüştürülmüş ortalama cevap içindeki değişim üzerinden denek belirli yorumu içerir. Yani, β^* in herhangi bir bileşenini yorumlamak için, U_i sabit tutulduğunda ilişkili ortak faktördeki bir birimlik değişim düşünülmelidir [20].

2.9. Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model (Generalized Linear Mixed Effects Models) (GDKM)

Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model (GDKM), sürekli değişkenler için kullanılan Doğrusal Karma Etkili Modelin uzantısıdır. Sıradan doğrusal modellerde, parametreler sabit etki olarak belirtilir. Değişkenlerin tüm düzeylerine bu uygulama yapılır. Aynı birey üzerinden tekrarlı ölçümler tarafından paylaşılan gözlenemeyen gizli değişkenler rastgele etki olarak tanımlanır. GDKM’ de ortalama cevap hem gözlenen değişkenlere hem de gözlenmeyen rastgele etkilere bağlıdır [47, 66]. GDKM, son yıllarda dikkat çekmeye başlayan bir yöntemdir. “Genelleştirilmiş (Generalized)” ifadesi cevap değişkeninin normal dağılım göstermeyen durumlar için ifade edilirken, “karma (mixed)” ifadesi de sabit etkiye ek olarak rastgele etkinin de modelde bulunmasını ifade eder [10, 20, 67, 68].

GDKM, temel üç bileşenden oluşur :

- Her Y_{ij} ’ nin koşullu dağılımı, $q \times 1$ vektörü rastgele etki (bireye-özü) b_i verildiğinde, koşullu ortalamasının bir fonksiyonu $E(Y_{ij} | b_i)$ ve $v(\cdot)$ bilinen varyans fonksiyonu olmak üzere $Var(Y_{ij} | b_i) = var(E(Y_{ij} | b_i))\emptyset$ üstel aileden dağılıma sahip olduğu varsayılır. Rastgele etki, b_i verildiğinde Y_{ij} ’ nin bir diğer cevap değişkeninden bağımsız olduğu varsayılır. Bu durum da koşullu bağımsızlık olarak tanımlanır.
- Y_{ij} ’ nin koşullu ortalaması aşağıdaki doğrusal kestirimi üzerinden, $g(\cdot)$ bilinen bağlantı fonksiyonu olmak üzere, sabit ve rastgele etkiye bağlıdır.

$$\eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

$$g\{E(Y_{ij} | b_i)\} = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

- Rastgele etki, b_i , bir bireyden diğerine bağımsız olarak değiştiği varsayılır ve G rastgele etki için $q \times q$ kovaryans matrisi olmak üzere $b_i \sim N(0, G)$ dir.

GDKM’ nin bu belirtilen üç tanımlaması tamamen Y_{ij} ’ nin ortak dağılımını belirler. Y_{ij} ’ nin dağılım durumuna göre bu üç bileşen farklı modellerle belirlenir.

2.9.1. Sürekli Cevap Değişkeni İçin Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model

Y_{ij} ' nin sürekli bir cevap değişkeni olduğunu ve bağımsız değişkenler ile zamana göre ortalama cevaptaki değişimler ile ilişkili olduğunu varsayalım. Y_{ij} ' nin doğrusal karma etkili modeli için

- Y_{ij} normal dağılıma sahip birbirinden bağımsız cevap değişkeni ve b_i , rastgele etki vektörü koşulu ile varyans aşağıdaki gibidir:

$$\text{Var}(Y_{ij}|b_i) = \sigma^2, (\sigma = \sigma^2),$$

- Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması aşağıdaki doğrusal kestirimi üzerinden, sabit ve rastgele etkiye bağlıdır.

$$\eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

$$X'_{ij} = Z'_{ij} = (1, t_{ij}) \text{ ile}$$

$$E(Y_{ij}|b_i) = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

$$= \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + b_{1i} + b_{2i} t_{ij}$$

$$= (\beta_1 + b_{1i}) + (\beta_2 + b_{2i}) t_{ij}$$

yani, Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması birim bağlantı fonksiyonu tarafından doğrusal kestirimi ile ilişkilidir,

$$\eta_{ij} = g\{E(Y_{ij}|b_i)\} = E(Y_{ij}|b_i)$$

- Rastgele etkiler sıfır ortalamalı ve 2×2 kovaryans matrisi G ile iki değişkenli normal dağılıma sahip olduğu varsayılır.

Bu tanımlamada GDKM, basit bir rastgele sabit ve eğim modeli ve doğrusal karma etkili modelin özel bir halidir.

2.9.2. Sayılabilir Cevap Değişkeni İçin Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili

Model

Y_{ij} ' nin sayılabilir bir cevap değişkeni olduğu varsayalım. Y_{ij} ' nin genelleştirilmiş doğrusal karma etkili modeli için

- Y_{ij} , poisson dağılıma sahip birbirinden bağımsız cevap değişkeni ve b_i , rastgele etki vektörü koşulu ile varyans aşağıdaki gibidir:

$$\text{Var}(Y_{ij}|b_i) = E(Y_{ij}|b_i), (\phi = 1)$$

- Y_{ij} nin koşullu ortalaması aşağıdaki doğrusal kestirimi üzerinden, sabit ve rastgele etkiye bağlıdır.

$$\eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

$$X'_{ij} = Z'_{ij} = (1, t_{ij}) \text{ ile}$$

$$\log\{(E(Y_{ij} = 1|b_i))\} = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

yani, Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması log bağlantı fonksiyonu tarafından doğrusal kestirim ile ilişkilidir. Bu da log- doğrusal karma etkili modelin bir örneğidir.

- Rastgele etkiler sıfır ortalamalı ve 2×2 kovaryans matrisi G ile iki değişkenli normal dağılıma sahip olduğu varsayılır.

Bu tanımlamada model, sabit ve eğimlerin rastgele değiştiği log- doğrusal karma etkili modeldir.

2.9.3. İki durumlu yani değişkeni için Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili

Model

Y_{ij} ' nin 0 ya da 1 değeri alan iki durumlu bir cevap değişkeni olduğu varsayalım. Y_{ij} ' nin genelleştirilmiş doğrusal karma etkili modeli için

- Y_{ij} , bernoulli dağılıma sahip birbirinden bağımsız cevap değişkeni ve b_i , tek rastgele etki vektörü koşulu ile varyans aşağıdaki gibidir:

$$Var(Y_{ij}|b_i) = E(Y_{ij}|b_i) (1 - E(Y_{ij}|b_i)), (\phi = 1)$$

- Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması aşağıdaki doğrusal kestirim üzerinden, sabit ve rastgele etkiye bağlıdır.

$$\eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i = X'_{ij}\beta + b_i$$

tüm $(i = 1, \dots, N)$ ve $(j = 1, \dots, n_i)$ için $Z_{ij} = 1$

$$\log \left\{ \frac{\Pr(Y_{ij} = 1|b_i)}{\Pr(Y_{ij} = 0|b_i)} \right\} = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i$$

yani, Y_{ij} ' nin koşullu ortalaması logit bağlantı fonksiyonu tarafından doğrusal kestirim ile ilişkilidir.

- Tek rastgele etki b_i , sıfır ortalamalı ve g_{11} varyanslı tek değişkenli normal dağılıma sahip olduğu varsayılır.

Bu model, sabitlerin rastgele değişimi ile basit lojistik regresyon modeline bir örnektir. Cevap değişkenlerinin üç farklı durumu için belirtilen durumlar cevap değişkeninin türüne göre üç bileşenin nasıl belirlendiğini göstermektedir.

2.9.4. Regresyon Parametrelerin Yorumu

GDKM' de regresyon katsayılarının yorumu önemlidir. Regresyon parametreleri, β , marjinal modeldeki regresyon parametrelerinin yorumundan oldukça farklıdır. GDKM' de regresyon katsayıları deneğe - özgüdür. Yani, regresyon katsayıları, bir belirli deneğin ortalama cevaplarının değişkenlere etkisini gösterir.

Regresyon parametreleri, β rastgele etki ve diğer değişkenler sabit tutulduğunda cevap değişkeninin beklenen değerinde ki değişimleri ifade eder [20, 47]. Lojistik modelde,

$$\text{logit} \left(E(Y_{ij}|b_i) \right) = \log \left(\frac{\Pr(Y_{ij}=1|b_i)}{\Pr(Y_{ij}=0|b_i)} \right) = \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_{1p} X_{ijp} + b_i \quad b_i \sim N(0, \sigma^2)$$

β' nin herhangi bir bileşeni (β_k) için yorumu, ilişkili olan değişkeninde (X_{ijk}) bir birim değişime karşılık belirli bir bireyin *log – odds*' daki değişimi şeklindedir.

$X_{ijk} = x$ değeri aldığı anda pozitif cevabın *log – odds* şu şekildedir:

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{Pr(Y_{ij} = 1 | b_i, X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x, \dots, X_{ijp})}{Pr(Y_{ij} = 0 | b_i, X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x, \dots, X_{ijp})} \right] \\ = b_i + \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_k x + \dots + \beta_{1p} X_{ijp} \end{aligned}$$

X_{ijk} zamana göre değişim gösteriyorsa bireyin kendi içindeki değişimleri, β_k deneğe- özgü olarak yorumlanır. Yani, β_k , bireye ait değişkenler sabit tutulduğunda, X_{ijk} ' daki bir birim değişime karşılık bireyin *log – odds*' daki değişimi olarak ifade edilir.

X_{ijk} zamandan bağımsız ise, değişkenin değerindeki değişim X_{ijk} ' nin i- indeksindeki değişim ile ifade edilir ($X_{i'jk}$).

X_{ijk} , x değerini aldığı anda pozitif cevabın log odds;

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{Pr(Y_{ij} = 1 | b_i, X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x, \dots, X_{ijp})}{Pr(Y_{ij} = 0 | b_i, X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x, \dots, X_{ijp})} \right] \\ = b_i + \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_k x + \dots + \beta_{1p} X_{ijp} \end{aligned}$$

$X_{i'jk}$, $x + 1$ değerini aldığı anda ise,

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{Pr(Y_{i'j} = 1 | b_{i'}, X_{i'j1}, \dots, X_{i'jk} = x, \dots, X_{i'jp})}{Pr(Y_{i'j} = 0 | b_{i'}, X_{i'j1}, \dots, X_{i'jk} = x, \dots, X_{i'jp})} \right] \\ = b_{i'} + \beta_1 X_{i'j1} + \dots + \beta_k (x + 1) + \dots + \beta_{1p} X_{i'jp} \end{aligned}$$

k-ıncı değişken hariç benzer değişkenler için iki deneğin *log – odds* değerleri arasındaki fark $\beta_k + (b_i - b_{i'})$ dir. Bu durumda iki deneğin gözlenemeyen rastgele etkileri eşit düşünerek yorumlanır. Yani, gözlenemeyen rastgele etkiler eşit olan iki farklı bireye karşılık *log – odds'* larda bir zıtlık durumu (tedavi- plasebo ya da var-yok gibi) söz konusudur.

2.9.5.Tahmin ve Çıkarım

GDKM' de hem cevap değişkeni vektörünün hem de rastgele etki vektörünün ortak dağılımlarının tamamen belirli olması istenir. Bu nedenle olabilirlik fonksiyonu üzerinden tahmin ve çıkarım yapılır.

GDKM' nin üç temel özelliği dikkate alındığında, Y_i ve b_i için ortak olasılık fonksiyonu koşullu bağımsızlık varsayımı altında aşağıdaki gibidir:

$$f(Y_i, b_i) = f(Y_i|b_i)f(b_i)$$

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

$f(Y_{ij}|b_i)$ üstel aileden bir dağılıma, $f(b_i)$ sıfır ortalama ve G kovaryans matrisi ile çok değişkenli normal dağılıma sahip olarak varsayalım. β ve G ile ilgili çıkarım, marjinal ya da birleşik olabilirlik fonksiyonu gözlenemeyen rastgele etkinin, b_i , dağılımı üzerinden ortalaması ya da integrali ile elde edilir;

$$L(\beta, \emptyset, G) = \prod_{i=1}^N \int f(Y_i|b_i)f(b_i)db_i$$

β , G, \emptyset değerlerinin en çok olabilirlik tahminleri bu olabilirlik fonksiyonunu maksimum yapan β , G, \emptyset değerlerdir. Ancak bu denklemlerin çözümü kolay olmadığından olabilirlik fonksiyonunu maksimum yapacak sayısal integrasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler, v_k ağırlıklar, w_k değerlendirme noktası olarak seçildiğinde ağırlıklı ortalama olarak marjinal olabilirlik fonksiyonu için yaklaşık sonuç çıkarır :

$$L(\beta, \emptyset, G) \approx \prod_{i=1}^N \sum_{k=1}^K f(Y_i|b_i = v_k) w_k$$

β , G, \emptyset değerlerinin EÇOB tahminleri dikkate alındığında, b_i rastgele etki için kestirim aşağıdaki gibidir:

$$\hat{b}_i = E(b_i | Y_i; \hat{\beta}, \hat{\phi}, \hat{G})$$

Yani, i-inci denek için kestirilen rastgele etki, Y_i verildiğinde b_i nin koşullu ortalaması olarak basitçe tahmin edilir [20].

2.10. Yeniden Örnekleme Tekniği (Bootsrapping)

Bootstrap, istatistiksel tahmin sonuçlarının doğruluğunun belirlenmesinde kullanılan veri tabanlı bir simülasyon yöntemi olarak tanımlanabilir. Bu yöntem, yeniden örnekleme tekniği olan Jackknife yöntemine alternatif olarak 1979 yılında Efron tarafından ortaya atılmıştır. Matematiksel olarak çok büyük hesaplamalar içeren Bootstrap yöntemi, bir istatistik için teorik olarak anlamlı bir testin nasıl yapıldığının bilinmediği duruma ilişkin bir sebebe dayanır ve örneklem ortalama ve standart hatalarının hesaplanması ve güven aralıklarının oluşturulması amacıyla geliştirilmiştir [15].

Örnekleme verilerinin yeniden örnekleme mantığına dayanan bu yaklaşımda; örneklemin elde edildiği popülasyonun dağılımı konusunda bir bilgi varsa bu durumda Parametrik Bootstrap, eğer parametrik varsayımlar sağlanmıyorsa bu durumda ise Parametrik olmayan Bootstrap kullanılır.

Bootstrap yaklaşımı, verinin dağılım varsayımı ile ilgili olarak esnek bir yöntemdir. Bu durum yeniden örnekleme yöntemlerinin çoğunluğu için geçerlidir. Özellikle popülasyonun dağılımı ile ilgili bilgiyi örneklem dağılımı üzerinden ifade eder. Bu çoğu yönteme göre bir avantajdır. Ancak hesaplamaların çok zaman alması yöntemin dezavantajıdır. Efron, Tibshirani ve Wu sonuçların güvenilirliği, regresyon katsayılarının güven aralığının elde edilmesi açısından verinin bootstrap yeniden örnekleme için en azından 1000 tekrar yapılması gerektiği belirtilmektedir [69].

Bootstrap yöntemi ilk olarak temel ortalama, ortanca ya da ortalamasının standart hatası gibi parametrelerin belirlenmesi üzerine kurulu olmasına rağmen, Efron ve Tibshirani regresyon parametreleri gibi daha kompleks parametreler için kullanımını da ortaya çıkarmışlardır [15]. Son yıllarda, araştırmacılar veriler ilişkili olduğunda da regresyon parametrelerinin tahmin edilmesinde yeniden örnekleme yöntemi Bootstrap de kullanılmaktadır.

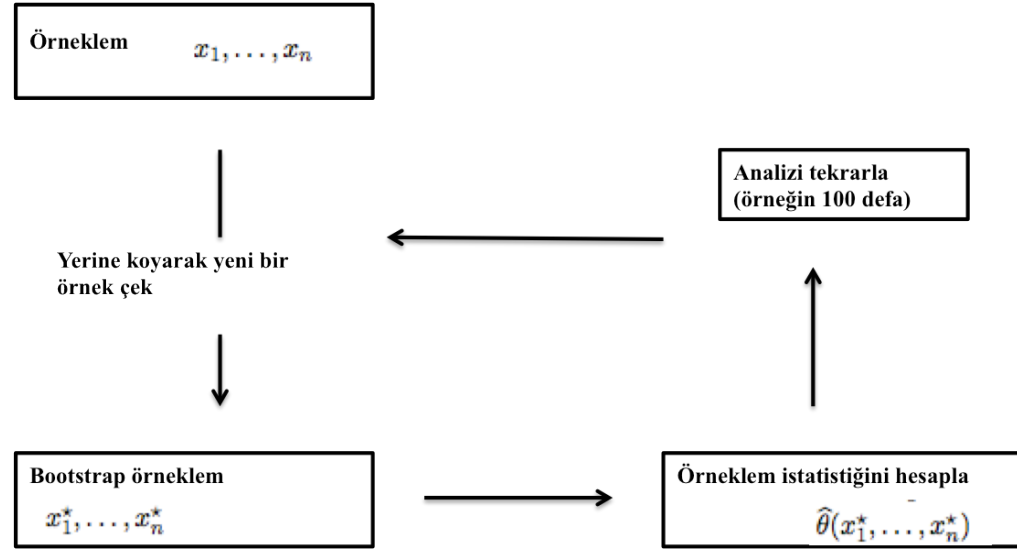
2.10.1. Bootstrap –Tahmin

Genel olarak, bootstrap tekniğinde parametre tahmini için aşağıdaki yol izlenir [15, 70, 71]:

- Orijinal örneklemden yerine koyarak belirli bir tekrar sayısında rasgele örnek çekilir. Bu bootstrap örneklem olarak adlandırılır.

- Bootstrap örneklem kullanılarak parametreler tahmin edilir. Örneğin, doğrusal regresyon ile ilgili bir problem de, regresyon parametresi en küçük kareler yöntemi kullanılarak elde edilir.
- Adım 1 ve adım 2 çoğu kez tekrarlanır.

Bootstrap için temel yaklaşım Şekil 3.1' de su şekilde gösterilmektedir:



Şekil 2.1. Bootstrap temel yaklaşımı

Bootstrap tekrar sayısının belirlenmesi için araştırmacıların bir kısmı, basit regresyon parametrelerin doğru ve tutarlı tahmini için en azından 200 tekrar, dağılım fonksiyonun bilinmesi durumunda 1000-2000 tekrar önerirken, bu durumun genellikle bilgisayara ve zamana bağlı olarak değiştiğini ifade etmektedirler [69, 72]. Bazı araştırmacılar standart hataların tahmini için en azından 100-200 tekrar Bootstrap örnekleme olması gerektiğini belirtirken, güven aralığı tahmini için bu durumun 1000-2000 tekrar ile daha güvenilir tahminler ortaya koyduğunu belirtmektedirler [15, 71]. Efron ve Tibshirani regresyon katsayılarının ve standart hataların tahmini için 50 tekrarın yeterli sayı olduğunu, 200 tekrardan fazlasının standart hata tahmini için nadiren kullanılabileceğini belirtmişlerdir [15, 73].

Kullanılan yöntemeye göre, regresyon parametresinin Bootstrap tahmininin ortalaması regresyon parametresinin tahmini, regresyon parametresinin Bootstrap tahmininin varyansı, regresyon parametresinin varyansının tahminini verir. Örneğin doğrusal regresyon da, β_1 için Bootstrap tahmininin ortalaması, β_1 'in tahminini, $(\hat{\beta}_1)$, verir. $var(\hat{\beta}_1)$ ' in tahmini, β_1 ' in varyansının Bootstrap tahminidir [70].

2.11. Yöntem Karşılaştırılması İle İlgili Literatürde Yapılan Çalışmalar

Literatürde boylamsal çalışmalarda tahmin yöntemlerini kullanarak birbirlerinden nasıl farklı olduklarını gösteren ve ilişkili verilerde parametre tahminleri için kullanılan farklı istatistik yöntemleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunların sayısı çok fazla olmamakla beraber çalışmaların bazıları şunlardır:

Feng ve arkadaşlarının 1996 yılında yapmış oldukları simülasyon çalışmasında [74], Normal hataya sahip sürekli bir değişken için dört farklı yöntemi karşılaştırmışlardır. Kullanılan yöntemler, EÇOB, GTD, çok aşamalı model (multilevel modelling) ve bootstrapping yöntemidir. Bootstrap yönteminin, etkinlik ve doğruluk bakımından aşamalı model kadar iyi bir sonuç verdiğini bulmuşlardır. Model varsayımları doğru olduğunda EÇOB ve çok aşamalı modelin birbirine yakın sonuçlar verdiğini belirtmektedirler. Veri dengeli olduğunda EÇOB ve Bootstrap yöntemlerinin performanslarının birbirine yakın olduğunu, dengeli olmayan veride Bootstrap yönteminin zayıf kaldığını göstermişlerdir. Sonuç olarak, çok aşamalı modelinin EÇOB ile benzer performans gösterdiğini, GTD ve Bootstrapping yöntemlerine göre daha üstün olduğunu vurgulamışlardır.

Omar ve arkadaşlarının 1999 yılında yapmış olduğu çalışmada [5], cevap değişkenin sürekli olduğu tekrarlı ölçüm verisinin analizinde özet istatistikleri, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi ve Çok aşamalı model yöntemi (multilevel modelling) olmak üzere 4 farklı yöntem kullanmışlardır. Çalışmanın amacını bu yöntemlerin klinik bir veriye uygulanabilirliğini göstermek olarak belirtmişlerdir. Yöntemler 240 astımlı çocuğun tedavisi ile ilgili bir veri setine uygulanmış ve sonuçları direkt karşılaştırılmıştır. Özet istatistiklerini birincil analiz olarak gözlemlerin ortalamasını almak için kullanmışlardır. Diğer yöntemlerin, tedavinin etkisinin standart hatası ve tahmini için benzer sonuçlar gösterdiğini ancak bu yöntemlerin varyans yapısı ile ilgili olarak daha az etkili tahminler ürettiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, çok aşamalı model yönteminin GTD yaklaşımına göre daha etkili sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Carriere ve Bouyer 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada [40], iki durumlu tekrarlı cevap değişkenini modelleyerek marjinal model ile rastgele etkili modeli karşılaştırmışlardır. Çok merkezli olarak yapılan çalışmada 6 yıl boyunca 75 yaş ve üzeri bayanların hareketlerinde engellilik durumu ile ilgili veriler toplanmış, zamana göre bayanların hareketlerindeki değişikliklerin belirlenmesi için 2 yöntem uygulanmıştır. Bu yöntemler marjinal model olan GTD yöntemi ile rastgele etkili model olan GDKM yöntemidir. Çalışmada, sonuçların her iki yöntem için benzer sonuçlar vermesine rağmen, tahmin edilen parametrelerin farklı olduğu belirtilmektedir. Ancak sonuçta rastgele etkili modelin, kullanmış oldukları veri için daha uygun bir model olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

2008 yılında Oduyungbo ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir çalışmada [12], GTD yöntemi ile İDSCF yöntemi karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan veriler

Çocuk ve Gençlik Ulusal Boylamsal Anketi (National Longitudinal Survey of Children and Youth (NLSCY)) veri tabanı kullanılarak elde edilmiştir. GTD ve İDSÇF yöntemleri kullanılarak iki durumlu tekrarlı cevap değişkeni olan hiperaktivite -dikkat eksikliği durumu ve bazı temel faktörler arasındaki ilişki modellenmiştir. Çalışmanın amacı, İDSÇF yönteminin uygulanması ve bu iki yöntemin; model secimi, farklı çalışma korelasyon matrisleri sonuçlarının duyarlılığı ve parametre tahminlerinin etkinliği amacıyla karşılaştırılmasıdır. Oduyungbo ve arkadaşları, GTD ve İDSÇF yöntemlerinden elde edilen parametreleri karşılaştırmışlar ve sonuç olarak İDSÇF yönteminden elde edilen parametreler, farklı korelasyon matrisleri kullanılarak GTD yönteminden elde edilen parametrelerden daha etkili bulmuştur. Ayrıca İDSÇF yönteminin model seçimi için daha kullanışlı sonuçlar ortaya koyduğunu belirtmişlerdir.

2009 yılında Koper ve Manseau tarafından tıp alanı dışında yapılan bir çalışmada [75], kaynak seçim fonksiyonu (KSF) (resource selection function) geliştirmek için ormanda yaşayan ren geyikleri üzerine bir veri kullanılarak GTD ve GDKM yöntemleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma, yöntemlerin deneysel ve model temelli standart hatalarının etkileri üzerinden olmuştur. Farklı veri setleri üzerinden bu yöntemlere ilişkin deneysel ve model temelli standart hataları karşılaştırdıklarında, KSF için deneysel standart hata tahminlerinin her iki yöntem için daha doğru sonuçlar verdiğini bulmuşlardır.

Pardo ve Perez tarafından 2011 yılında endüstri alanında yapılmış bir çalışmada ise, İspanya' daki ekonomik krizin ev satışlarında düşüşe neden olduğu ve bu ev fiyatlarındaki değişimi analiz etmek için iki yöntem, GTD ve GDKM, kullanılmıştır. Çalışmanın amacı, 2005 yılından 2010 yılına kadar ortalama ev fiyatlarındaki değişimin analizi için bu iki yöntemi karşılaştırmaktır. Sonuçta, GDKM yöntemi GTD yöntemden elde edilen artık değerlere göre daha çok değişkenlik göstermesine rağmen, daha iyi tahminler ortaya koyduğu bulunmuştur. Her iki yöntemde boylamsal veriler için dağılım normal olmadığında geleneksel yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verdiklerini belirtmişlerdir.

2.12. Yöntemlerin karşılaştırılmasında kullanılan Asimptotik Göreli Etkinlik

(AGE) (asymptotic relative efficiency)

İstatistiksel parametre tahmininde en büyük problemlerden biri hangi yöntemin, testin ya da parametrenin diğerlerine göre daha tutarlı sonuç verdiğinin bilinmemesidir. Nokta tahmininde, X_1, X_2, \dots, X_n verisinin bir fonksiyonu olan $\hat{\theta}$ tahmin edicisi, θ parametresini tahmin etmek için kullanılır. İki tahmin edicinin kalitesini karşılaştırmak için hata kareler ortalaması (HKO) (mean square error=MSE) oranları incelenir [76].

$$MSE(\hat{\theta}) = E \left((\hat{\theta}(X_1, X_2, \dots, X_n) - \theta)^2 \right) = Bias^2(\hat{\theta}) + Var(\hat{\theta})$$

$$GE(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) = \frac{HKO(\hat{\theta}_2)}{HKO(\hat{\theta}_1)}$$

Yukarıda ki eşitlik, GE olarak tanımlanır [76, 77]. Eğer her iki tahmin edici yansız ise bu eşitlik varyansların oranına eşit olur ki buna da görelî etkinlik (GE) denir. Yani iki yansız tahmin edici $\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2$ olmak üzere GE;

$$GE(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) = \frac{Var(\hat{\theta}_2)}{Var(\hat{\theta}_1)}$$

Büyük örneklerde aynı hipotez altında farklı testlerin karşılaştırılması için Asimptotik Görelî etkinlik (AGE) ifadesi kullanılır. AGE, iki istatistik arasındaki eğimlerin karelerinin oranıdır.

$$AGE(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{Var(\hat{\theta}_2)}{Var(\hat{\theta}_1)}$$

Eğer bu eşitliğin oranı 1 den büyük ise, θ_1 tahmin edicisi θ_2 tahmin edicisinden asimptotik olarak daha etkilidir. Eğer oran 1 den küçük ise, θ_2 tahmin edicisi θ_1 tahmin edicisinden asimptotik olarak daha etkilidir [78, 79]. Daha genel bir ifade ile AGE, iki test için aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$AGE(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) = \frac{T(\hat{\theta}_2)}{T(\hat{\theta}_1)}$$

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde ilk olarak çalışmada kullanılacak veri seti ile ilgili bilgiler verilecektir. Daha sonra veriye ilişkin veri girişi tanımlanacak, en son kısımda da verinin analizi ile açıklamalarda bulunulacaktır.

3.1. Veri Seti

Bu çalışmanın amacı, veriler boylamsal olduğunda, özellikle cevap değişkeni kategorik (iki durumlu ya da sayılabilir veri) olduğunda marjinal modeller olan GTD ve İDSÇF ile rastgele etkili model olan GDKM çok değişkenli istatistik yöntemleri kullanarak, veri seti için yöntemlere ilişkin regresyon parametrelerinin elde edilmesi, parametreler açısından yöntemlerin birbirlerine göre etkinliklerinin belirlenmesidir. Ayrıca planlanan tez projesinde spinal anestezi sürecinde toplanan nabız, sistolik kan basıncı ve benzeri verilerin tüm operasyon sürecinde hipotansiyon gelişme durumu ile ilişkisinin incelenmesi de hedeflenmektedir.

Bu çalışmada olgular, Ocak 2008 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından kabul edilen bireylerdir. Çalışmada, bu dönem aralığında 386 olgunun kaydı bulunmaktadır. Kayıtlarda 18 yaş altı bireyler bulunduğundan bu hastalar çalışma dışı bırakılmış, hasta sayısı 375 olarak belirlenmiştir. 375 olguya ait anestezi formları kullanılarak veriler elde edilmiştir. Anestezi formu ek-1 de verilmiştir.

Hipotansiyon, spinal anestezi süresince beklenen bir durumdur [80]. Son bulgulara göre spinal anestezi sırasında hipotansiyon insidansı %15-%33 aralığında değişmektedir [81-83]. Bazı çalışmalar, anestezi alan bireylerde operasyon sırasında gelişen hipotansiyonun hastalığa ya da ölüme neden olabileceğini belirtmektedir. Hipotansiyon oluşumuna neden olan faktörlerin belirlendiği çalışmalara göre yaş, cinsiyet, anestezi ilaçları ve dozları gibi bazı risk faktörleri bulunmaktadır [82, 83].

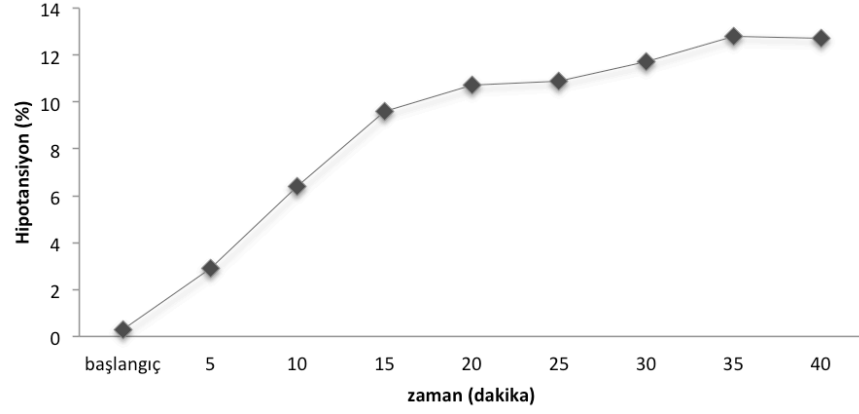
Çalışmada, ikili durumlu bağımlı değişken hipotansiyon durumudur. Ancak literatürde hipotansiyonun kabul edilen belirli bir tanımı bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hipotansiyonun tanımı çok değişkendir. En yaygın kullanılan tanımlardan biri sistolik kan basıncının (SKB) 100 mmHg'nin altında olması ya da SKB başlangıç değerinin (BD) % 80' nin altında olmasıdır [84, 85]. Bu çalışmada da bu tanımlama kullanılarak hipotansiyon durumu belirlenmiştir. Bağımlı değişken hipotansiyon değişkeni aşağıdaki gibi belirlenmiştir;

$$\text{Hipotansiyon} = \begin{cases} 1 \text{ (var)}, & \text{eğer } SKB < 100 \text{ ya da } SKB < (\text{başlangıç } SKB) * 0.8 \\ 0 \text{ (yok)}, & \text{eğer } SKB \geq 100 \text{ ya da } SKB > (\text{başlangıç } SKB) * 0.8 \end{cases}$$

Hipotansiyonu etkilediği düşünülen ve çalışmada bağımsız değişkenler olarak alınan değişkenler;

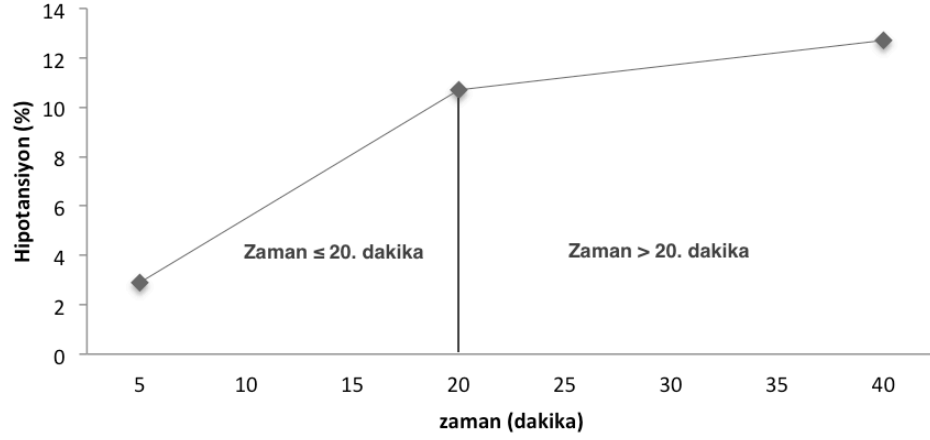
- **Hastanın yaşı** (yıl)
- **Hastanın cinsiyeti**: Erkek ya da Bayan
- **Cerrahi bölüm**: Hastaların geçirdiği cerrahi operasyona göre ameliyatı yapan bölümler anabilim dallarına göre genel cerrahi, üroloji, kadın doğum gruplanarak 3 farklı kategoride toplandı ve analizde bu şekilde kullanıldı.
- **Hastanın cerrahi operasyon boyunca bulunduğu pozisyon**: Litotomi ya da supin. Litotomi pozisyonu hastanın sırt üstü yatıp bacakların havada olduğu genelde doğum pozisyonu olarak ifade edilmektedir. Supin pozisyonun da hasta sırt üstü yatar, başının altına yastık koyularak desteklenir.
- **Başlangıç hipotansiyon durumu**; anestezi sürecinin başlangıç anında hastada hipotansiyon olma ve olmama durumları farklılık göstermektedir. Bu nedenle de başlangıç anındaki hipotansiyon durumu, sabit tutmak amacıyla bağımsız değişken olarak çalışmada yer almaktadır.
- **Diastolik kan basıncı (DKB)**; hastalardan anestezi süresince her beş dakika da bir ölçülen DKB değerleri
- **DKB başlangıç değeri**
- **Nabız değeri**; hastalardan anestezi süresince her beş dakika da bir ölçülen nabız değerleri
- **Nabız başlangıç değeri**
- **Marcain-heavy doz miktarı**; Cerrahi operasyon sırasında spinal anestezi alan bireylerde hipotansiyon gelişimini etkileyen faktörlerden birinin de anestezi ilaçlarının dozları ve kullanılan ilaçlar olduğu belirtilmektedir.
- **Chirocaine doz miktarı**
- **Fentanyl doz miktarı**
- **Dormicum doz miktarı**
- **Elektrokardiogram (EKG)**: normal ve anormal

Çalışmada bu değişkenlerin dışında bağımsız değişken olarak dahil edilen bir de zaman değişkeni bulunmaktadır. Çalışmada spinal anestezi alan hastaların operasyonda kalma süreleri birbirlerinden oldukça farklıdır. Spinal anestezi süresince en kritik nokta, enjeksiyondan sonraki ilk 10 ile 20 dakika olarak belirtilmiştir [86, 87]. Bu nedenle zaman değişkeni anestezi başlangıcından itibaren beşer dakika aralıklarla maksimum 40 dakika olarak belirlenmiştir. Ancak bu süre içerisinde şekil 3.1' de görüldüğü gibi bağımlı değişken olan hipotansiyon oluşumu doğrusal olarak ilerlemekte ve her zaman aralığında farklı eğimler göstermektedir.



Şekil 3.1. Zamana Göre Hipotansiyon Durumu

Bu nedenle zaman, anestezi süresi içinde bir düğüm noktası belirlenerek ve iki parçalı doğrusal model (two-piece linear model) kullanılarak oluşturulmuştur [88].



Şekil 3.2. Anestezi Süresi İçin Parçalı Doğrusal Modelin Gösterimi

Şekil 3.2' deki görüldüğü üzere çalışmada 20. Dakika düğüm noktası olarak belirlenmiştir. Zaman değişkeni, ($Zaman \leq 20. Dakika$) ve ($Zaman > 20. dakika$) olarak farklı eğimlere sahip iki ayrı bağımsız değişken olarak tanımlanmış ve analize bu şekilde dahil edilmiştir.

3.2. Veri Girişi

Boylamsal verilere ilişkin yöntemlerin uygulanabilmesi için veri girişi önemlidir. Tüm değişkenler için sembolik olarak veri girişi Tablo 3.1' de ki gibidir:

Tablo 3.1. Veri girişinin sembolik gösterimi

Cevap değişkeni	Zaman	Bağımsız değişken (I=1,2,...,p)	Zamana bağlı değişken (I=1,2,...,p)
y_{i0}	z_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}
y_{i1}	z_{i1}	x_{i0I}	t_{i1I}
y_{i2}	z_{i2}	x_{i0I}	t_{i2I}
y_{i3}	z_{i3}	x_{i0I}	t_{i3I}
y_{i4}	z_{i4}	x_{i0I}	t_{i4I}
y_{i5}	z_{i5}	x_{i0I}	t_{i5I}
y_{i6}	z_{i6}	x_{i0I}	t_{i6I}
y_{i7}	z_{i7}	x_{i0I}	t_{i7I}
y_{i8}	z_{i8}	x_{i0I}	t_{i8I}

Çalışmada hipotansiyon başlangıç değerleri çalışmaya bağımsız değişken olarak dahil edilmiştir. Ayrıca zaman değişkeni de iki farklı bağımsız değişken olarak belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmada veri girişi Tablo 3.2’ de verildiği gibi değiştirilmiştir. Fazla değişken olduğu için tümünü burada göstermek yerine Tablo 3.2’ de sembolik bir gösterim verilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışmada veri girişinin gösterimi

Hipotansiyon	Zaman \leq 20. dakika	Zaman $>$ 20. dakika	Başlangıç anındaki hipotansiyon	Bağımsız değişken (I=1,2,...,9)	Zamana bağlı DKB ve Nabız için başlangıç değerleri	Zamana bağlı DKB ve Nabız
y_{i1}	z_{i1} (5.Dakika)	0	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i1I}
y_{i2}	z_{i2} (10.Dakika)	0	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i2I}
y_{i3}	z_{i3} (15.Dakika)	0	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i3I}
y_{i4}	z_{i4} (20.Dakika)	0	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i4I}
y_{i5}	0	z_{i5} (25.Dakika)	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i5I}
y_{i6}	0	z_{i6} (30.Dakika)	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i6I}
y_{i7}	0	z_{i7} (35.Dakika)	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i7I}
y_{i8}	0	z_{i8} (40.Dakika)	y_{i0}	x_{i0I}	t_{i0I}	t_{i8I}

3.3. Analiz

Çalışmada öncelikle hasta verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler elde edilmiştir. Daha sonra veri setine uygulanacak GTD, GDKM, İDSÇF çok değişkenli istatistik yöntemleri için değişkenlere ilişkin parametre kestirimleri elde edilmiştir. Sonrasında da tahminlerin doğruluğu için orijinal hasta verisinden tekrar veri üretilmiştir. Bunlar için SAS for Windows version 9.2 (TS Level 2M3) istatistik paket programı kullanıldı. SAS programının seçilmesinin nedeni üç yöntemden İDSÇF yönteminin sadece bu programda analiz edilebiliyor olmasıdır. GTD ve GLMM yöntemlerinin analizi, farklı programlama dillerinde mümkün olmasına rağmen programlamadan kaynaklı farklılıkları ortadan kaldırmak için SAS programı seçilmiştir.

Kullanılan yöntemlerden biri olan GTD yönteminde ilişki matrisinin seçimi ve parametre kestirimleri için SAS paket programında GENMOD prosedürü kullanıldı. GENMOD prosedürü uygun bir bağıntı fonksiyonu ve cevap değişkenin dağılım fonksiyonunun seçilmesi ile GTD için kullanılmaktadır. Diğer bir yöntem GDKM için GTD yönteminde belirlenen ilişki matrisi kullanılarak GLIMMIX prosedürü ile parametre kestirimleri elde edildi. GLIMMIX prosedürü, cevap değişkenin normal dağılıma uymasının zorunlu olmadığı, ilişkili verilerin modellenmesi için geliştirilmiş bir prosedürdür. Verilerin analizinde kullanılan İDSÇF yöntemi için SAS programında geliştirilmiş makro QIF version 0.2 kullanıldı. Bu makro GDM için ya da popülasyon ortalamalı modeller için geliştirilen bir programdır. Son olarak da Bootstrap yöntemi için orijinal 375 hasta verisinden yerine koyarak örnekleme ile yani çekilen hastaların tekrar çekilme olasılığı ile her birinde 375 hasta verisi olmak üzere 100 defa sayı türetildi. Daha sonra bu üretilen 100 veri setine SAS paket programı kullanılarak GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemleri tekrar uygulandı ve bu yöntemlerden elde edilen parametre kestirimlerinin ortalamaları ve standart hataları alınarak bootstrap parametre kestirimleri ve standart hatalar elde edildi.

Çalışmada kullanılan hasta verisine ait GTD, GDKM, İDSÇF için sırasıyla SAS program komutları aşağıda verilmiştir:

GTD Yöntemi İçin Kullanılan SAS Program Komutu:

```
proc genmod data=Sasuser.datanew0805 descend;  
class id operat position sex EKG hypotbase/param=ref ref=first;  
model hypotension=timebefore timeafter hypotbase age sex operat position EKG DAP  
Pulse DAPbase Pbase MHy chi fent dormi /link= logit d=bin;  
repeated subject=id /type=ind covb corrw;  
run;
```

GDKM Yöntemi İçin Kullanılan SAS Program Komutu:

```
proc glimmix data=Sasuser.datanew0805 METHOD=QUAD(QPOINTS=3)
              NOCLPRINT;
class id operation posit gender ECG hypobase;
model hypotension(event='1')=timebefore timeafter hypobase age gender operation posit
      ECG DAP Pulse DAPbase Pbase MHy chi fent dormi /solution CL link = logit
              dist = binary;
random intercept timebefore timeafter/subject = id GCORR SOLUTION;
run;
```

İDSÇF Yöntemi İçin Kullanılan SAS Program Komutu:

```
%qif (data=Sasuser.datanew0805, yvar=hypotension, xvar=timebefore timeafter
      hypotbase age sex operation2 operation3 position EKG DAP Pulse DAPbase Pbase
      MHy chi fent dormi, id=id, dist=bin, corr=ind, descend= Y, print=Y,
      outpar=par2, outqif=qif2, outcov=cov2, outres=binres);
run;
```

Bir sonraki bölümde veri setine uygulanan GTD, GDKM ve İDSÇF yaklaşımlarının sonuçları verilecek ve orijinal veriden üretilen veri seti için Bootstrap yaklaşımının sonuçları verilerek yöntemlerin birbirlerine göre etkinlikleri değerlendirilecektir.

BULGULAR

Çalışmanın bu bölümü dört kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda örnekleme ilişkin tanımlayıcı istatistikler, ikinci kısımda kullanılan yöntemlerin sonuçları verilecektir. Sonraki kısımda yöntemlerden elde edilen sonuçlar karşılaştırılacak ve en son kısımda da bootstrap tahminleri verilecektir.

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

Ocak 2008 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından kabul edilen 375 olguya ait veriler anestezi formları kullanılarak elde edilmiştir. Bu olguların yaş ve kullandıkları ilaç miktarlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1’ de verilmiştir.

Tablo 4.1. Anestezi ilaçların dozları ve yaşları için tanımlayıcı istatistikler

	Minimum	Ortanca	ÇG	Ortalama	SS	Maksimum
Marcaïn-heavy	0	9	12	7.11	6.18	25
Chirocaine	0	0	13	5.29	7.89	75
Dormicum	0	1	1	0.82	1.00	8
Fentanyl	0	0	0.05	0.03	0.06	0.20
Yaş	18	48	35	48.81	18.91	91

ÇG=Çeyreklikler arası genişlik

Çalışmada 375 olguya ait veriler maksimum 40 dakika boyunca izlenmiş ve her 5 dakika da bir, olguların DKB ve nabız değerleri kaydedilmiştir. Bu değerlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.2’ de verilmiştir.

Tablo 4.2. Zamana göre DKB ve nabız için tanımlayıcı istatistikler

	DKB		Nabız	
	Ortalama ±SS	Ortanca (IR)	Ortalama ±SS	Ortanca (IR)
Başlangıç	83.82±14.06	80(20)	87.54±15.93	85(22)
5. dakika	78.58±13.36	78(20)	84.11±14.92	80(20)
10. dakika	76.18±13.56	75(20)	82.46±14.37	80(22)
15. dakika	75.65±13.45	75(20)	81.57±14.28	80(20)
20. dakika	75.24±12.98	75(20)	80.94±14.40	80(20)
25. dakika	75.08±12.54	75(18)	80.53±14.40	80(20)
30. dakika	74.50±12.21	75(15)	79.99±13.98	80(20)
35. dakika	74.19±12.08	75(15)	79.53±13.76	80(20)
40. dakika	73.49±12.12	75(15)	78.94±13.67	78(20)

Çalışmaya katılan olguların cinsiyet, cerrahi bölüm, EKG ve ameliyat sırasındaki pozisyonlarına ilişkin dağılımları Tablo 4.3’ de verilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların Cinsiyet, Cerrahi Bölüm, EKG ve Operasyondaki Pozisyon için Dağılımları

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Bayan	165	56
Erkek	210	44
Cerrahi bölüm		
Kadın doğum	144	38.40
Üroloji	165	44
Genel cerrahi	66	17.60
EKG		
Normal	366	97.60
Normal değil	9	2.40
Pozisyon		
Litotomi	157	41.90
Supin	218	58.10

Çalışmada olguların 40 dakika boyunca hipotansiyon dağılımları Tablo 4.4’ de verilmiştir.

Tablo 4.4. Olgularda zamana göre hipotansiyon dağılımları

	Sayı	Yüzde
Başlangıç	1	0.30
5. dakika	11	2.90
10. dakika	24	6.40
15. dakika	36	9.60
20. dakika	40	10.70
25. dakika	41	10.90
30. dakika	44	11.70
35. dakika	48	12.80
40. dakika	44	11.70

Olgulardaki hipotansiyon dağılımlarına bakıldığında başlangıç anında sadece bir tane hasta da hipotansiyon olduğu görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak yetersiz olmasına rağmen klinik olarak anesteziye başlama zamanı önemli olduğu için analizler bu dağılımlara göre yapılmıştır.

4.2. Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi

Çalışmada 375 olgu bulunmaktadır. Her hasta için 8 farklı zamanda ölçüm alındığından. çalışmada toplamda 3000 gözlem yer almaktadır. Veriler için öncelikle QIC ölçütü kullanılarak en uygun ilişki yapısı belirlenmiştir. İlişki yapısına ilişkin sonuçlar Tablo 4.5’ de verilmektedir.

Tablo 4.5. İlişki matrisleri ve QIC değerleri

İlişki yapısı	QIC
Bağımsız ilişki	1436.21
Değiştirilebilir ilişki	1754.78
Otoregresif ilişki	1476.61

İlişki matrislerinden bu üç tanesi için sonuç alındığı için bu ilişkilere ilişkin QIC sonuçlarına bakılmıştır. En küçük QIC değeri, en iyi ilişki yapısını belirlediği için çalışmada bağımsız ilişki yapısı kullanılmıştır. Bu yapı tablo 4. 6' da verilmiştir.

Tablo 4.6. Bağımsız ilişki yapısı altında ilişki matrisi

	5.dakika	10.dakika	15.dakika	20.dakika	25.dakika	30.dakika	35.dakika	40.dakika
5.dakika	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
10.dakika	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
15.dakika	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
20.dakika	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
25.dakika	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
30.dakika	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
35.dakika	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000
40.dakika	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000

Bu ilişki yapısı kullanılarak elde edilen GTD yaklaşımının sonuçları Tablo 4.7' da verilmektedir.

Tablo 4.7. GTD yaklaşımının sonuçları

Değişken	Tahmin(β)	Standart Hata	p -değeri
Sabit	-2.5641	1.8623	0.1686
Zaman \leq 20. dakika	0.0402	0.0158	0.0111
Zaman $>$ 20. dakika	0.0227	0.0079	0.0039
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869	0.4720	<0.0001
Yas (yıl)	0.0248	0.0097	0.0107
Cinsiyet (Bayan)	0.2015	0.5796	0.7281
Operasyon (Üroloji)	0.0873	0.4374	0.8418
Operasyon (Kadın Doğum)	0.8285	0.8200	0.3123
Pozisyon (Supin)	0.3914	0.3986	0.3261
EKG (Normal)	0.0985	0.5657	0.8617
DKB	-0.1706	0.0172	<0.0001
Nabız	0.0097	0.0140	0.4904
Başlangıç DKB	0.1085	0.0142	<0.0001
Başlangıç Nabız	-0.0039	0.0159	0.8041
Marcain-Heavy	0.0086	0.0316	0.7859
Chirocaine	-0.0328	0.0268	0.2214
Fentanyl	-2.0443	2.4342	0.4010
Dormicum	0.2749	0.1362	0.0435

GTD yaklaşımı sonucuna göre başlangıç anında hipotansiyonu olma, bireylerin yaşları, DKB ve başlangıç anındaki DKB, operasyon sırasında almış olduğu Dormicum dozu ve 20.dakika öncesinde ve sonrasındaki zaman model için anlamlı değişkenlerdir. 5. Dakikadan 20. Dakikanın sonuna kadar olgularda hipotansiyon görülme riski 1.07 kat artmaktadır. Aynı şekilde 20. Dakikadan sonra da hipotansiyon görülme olasılığı artmaya devam etmektedir. Hastaların yaşları, anestezi sırasında verilen Dormicum dozu ve başlangıç anındaki DKB arttıkça hastalarda hipotansiyon görülme riski de artmaktadır. Başlangıç anında hipotansiyonu olma olgularda hipotansiyon görülme riskini 11.16 kat arttırırken, DKB artışı hipotansiyon görülme riskini azaltmaktadır.

4.3. Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili Model

Çalışmada 375 olgudan elde edilen 3000 gözleme uygulanan Genelleştirilmiş Doğrusal Karma Etkili model sonuçları bağımsız ilişki yapısı kullanılarak elde edildi. GDKM yaklaşımına ilişkin parametre tahminleri Tablo 4.8' de verildi.

Tablo 4.8. GDKM yaklaşımının sonuçları

Değişken	Tahmin(β)	Standart Hata	p -değeri
Sabit	-3.2955	2.8836	0.2538
Zaman \leq 20 dakika	0.0636	0.0288	0.0278
Zaman $>$ 20 dakika	0.0138	0.0163	0.3994
Başlangıç hipotansiyon (var)	2.4127	2.8358	0.3950
Yas (yıl)	0.0251	0.0195	0.1980
Cinsiyet (Bayan)	0.7168	1.0339	0.4882
Operasyon (Üroloji)	1.4281	1.1960	0.2326
Operasyon (Kadın Doğum)	0.2518	0.8299	0.7616
Pozisyon (Supin)	0.2502	0.5720	0.6619
EKG (Normal)	-0.6819	1.4192	0.6309
DKB	-0.2698	0.0249	<0.0001
Nabız	0.0126	0.0197	0.5224
Başlangıç DKB	0.1646	0.0227	<0.0001
Başlangıç Nabız	0.0023	0.0206	0.9109
Marcaïn-Heavy	0.0066	0.0686	0.9232
Chirocaine	-0.0600	0.0594	0.3122
Fentanyl	-2.2051	4.0155	0.5830
Dormicum	0.5275	0.2095	0.0119

GDKM yaklaşımı sonucuna göre DKB ve başlangıç anındaki DKB, operasyon sırasında almış olduğu Dormicum dozu ve 20.dakika öncesinde zaman model için anlamlı değişkenlerdir. 5. Dakikadan 20. Dakikanın sonuna kadar bir hastada hipotansiyon görülme riski 1.07 kat daha fazladır. Anestezi sırasında verilen Dormicum dozu arttıkça bir hastada hipotansiyon görülme riski 1.69 kat ve başlangıç anındaki DKB

arttikça bir hastada hipotansiyon görölme riski 1.18 kat artmaktadır. DKB da artış hipotansiyon görölme riskini azaltmaktadır.

4.4. İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu

Çalışmada 375 olgudan elde edilen 3000 gözleme uygulanan İkinci Dereceden Sonuç Çıkarım Fonksiyonu yaklaşımı sonuçları bağımsız ilişki yapısı kullanılarak elde edildi. Bu yaklaşım, bağımsız ilişki yapısı kullanıldığında GTD denklemi ile benzer sonuçları vermektedir [12, 59]. İDSÇF yaklaşımına ilişkin parametre tahminleri Tablo 4.9’ da verildi.

Tablo 4.9. İDSÇF yaklaşımı sonuçları

Değişken	Tahmin(β)	Standart Hata	p -değeri
Sabit	-2.3284	1.9927	0.2426
Zaman \leq 20 dakika	0.0402	0.0158	0.0112
Zaman $>$ 20 dakika	0.0227	0.0079	0.0040
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869	0.6468	0.0021
Yas (yıl)	0.0248	0.0097	0.0108
Cinsiyet (Bayan)	0.2015	0.5795	0.7281
Operasyon (Üroloji)	-0.7412	0.7131	0.2986
Operasyon (Kadın Doğum)	-0.8285	0.8193	0.3119
Pozisyon (Supin)	0.1957	0.1993	0.3261
EKG (Normal)	0.0985	0.5660	0.8618
DKB	-0.1706	0.0170	<0.0001
Nabız	0.0097	0.0138	0.4843
Başlangıç DKB	0.1085	0.0137	<0.0001
Başlangıç Nabız	-0.0039	0.0158	0.8030
Marcaïn-Heavy	0.0086	0.0316	0.7857
Chirocaine	-0.0328	0.0268	0.2219
Fentanyl	-2.0443	2.1479	0.3412
Dormicum	0.2749	0.1361	0.0433

İDSÇF yaklaşımı sonucu ile GTD yaklaşımı sonuçları benzerdir. İDSÇF yaklaşımı sonucuna göre başlangıç anında hipotansiyonu olma, bireylerin yaşları, DKB ve başlangıç anındaki DKB, operasyon sırasında almış olduğu Dormicum dozu ve 20.dakika öncesinde ve sonrasındaki zaman model için anlamlı değişkenlerdir. Hastalarda 5. Dakikadan 20. Dakikanın sonuna kadar ve aynı şekilde 20. Dakikadan sonra da hipotansiyon görölme riski artmaya devam etmektedir. Hastaların yaşları, anestezi sırasında verilen Dormicum dozu ve başlangıç anındaki DKB arttikça hastalarda hipotansiyon görölme riski de artmaktadır. Başlangıç anında hipotansiyonu olma hipotansiyon görölme riskini arttırırken, DKB da hipotansiyon görölme riskini azaltmaktadır.

4.5. Yöntem sonuçlarının karşılaştırılması

Bu üç yöntemin birlikte parametre kestirimleri ve standart hataları Tablo 4.10' da verilmektedir.

Tablo 4.10. GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemleri için parametre kestirimleri ve standart hatalar

	GTD	GDKM	İDSÇF
Değişken	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)
Sabit	-2.5641 (1.8623)	-3.2955 (2.8836)	-2.3284 (1.9927)
Zaman ≤ 20 dakika	0.0402 (0.0158)	0.0636 (0.0288)	0.0402 (0.0158)
Zaman > 20 dakika	0.0227 (0.0079)	0.0138 (0.0163)	0.0227 (0.0079)
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869 (0.4720)	2.4127 (2.8358)	1.9869 (0.6468)
Yas (yıl)	0.0248 (0.0097)	0.0251 (0.0195)	0.0248 (0.0097)
Cinsiyet (Bayan)	0.2015 (0.5796)	0.7168 (1.0339)	0.2015 (0.5795)
Operasyon (Üroloji)	0.0873 (0.4374)	1.4281 (1.1960)	-0.7412 (0.7131)
Operasyon (Kadın Doğum)	0.8285 (0.8200)	0.2518 (0.8299)	-0.8285 (0.8193)
Pozisyon (Supin)	0.3914 (0.3986)	0.2502 (0.5720)	0.1957 (0.1993)
EKG (Normal)	0.0985 (0.5657)	-0.6819 (1.4192)	0.0985 (0.5660)
DKB	-0.1706 (0.0172)	-0.2698 (0.0249)	-0.1706 (0.0170)
Nabız	0.0097 (0.0140)	0.0126 (0.0197)	0.0097 (0.0138)
Başlangıç DKB	0.1085 (0.0142)	0.1646 (0.0227)	0.1085 (0.0137)
Başlangıç Nabız	-0.0039 (0.0159)	0.0023 (0.0206)	-0.0039 (0.0158)
Marcain-Heavy	0.0086 (0.0316)	0.0066 (0.0686)	0.0086 (0.0316)
Chirocaine	-0.0328 (0.0268)	-0.0600 (0.0594)	-0.0328 (0.0268)
Fentanyl	-2.0443 (2.4342)	-2.2051 (4.0155)	-2.0443 (2.1479)
Dormicum	0.2749 (0.1362)	0.5275 (0.2095)	0.2749 (0.1361)

Yöntemlerin parametre kestirimlerine bakıldığında GTD ve İDSÇF parametre kestirimlerinin oldukça benzer olduğu görülmektedir. Ancak GDKM yaklaşımının parametre kestirimleri diğer iki yönteme göre farklılık göstermektedir. Bu üç yöntemi etkinliklerine göre karşılaştırmak için GE değerlerine bakılmış ve aşağıdaki değerler elde edilmiştir:

$$GE(GTD, GDKM)=3.3637 \quad GE(GTD, İDSÇF)=0.9631 \quad GE(İDSÇF, GDKM)= 3.4923$$

Veri seti için GTD yöntemi GDKM yöntemine göre daha etkin bulunurken, İDSÇF yaklaşımı her iki yönteme göre daha etkin bulunmuştur. Sonuç olarak veri seti için kullanılan üç yöntem arasında İDSÇF yaklaşımı hem GTD hem de GDKM yöntemine göre daha etkili parametre tahminleri ortaya koymaktadır.

4.6. Bootstrap

Çalışmada 375 olguya ait veriden yerine koyarak örnekleme yöntemi ile her birinde 375 hasta verisi olmak üzere 100 defa sayı türetildi. Bu türetilen 100 tekrardan elde edilen verilere GTD, GDKM ve İDSÇF uygulandı. Bu yöntemlerden elde edilen

parametre kestirimlerinin ortalamaları ve standart hataları belirlenerek yeni kestirimler elde edildi. Bu yöntemlere ilişkin sonuçlar sırasıyla Tablo 4.11, Tablo 4.12 ve Tablo 4.13' de verildi.

Tablo 4.11. GTD yaklaşımının Bootstrap sonuçları

Değişken	Tahmin(β)	Standart Hata
Sabit	-2.5928	2.0347
Zaman \leq 20 dakika	0.0419	0.0153
Zaman $>$ 20 dakika	0.0231	0.0072
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9979	0.5031
Yas (yıl)	0.0266	0.0109
Cinsiyet (Bayan)	0.2108	0.6422
Operasyon (Üroloji)	0.2058	0.5062
Operasyon (Kadın Doğum)	1.0384	0.8167
Pozisyon (Supin)	0.4247	0.4210
EKG (Normal)	0.1777	0.6218
DKB	-0.1769	0.0186
Nabız	0.0088	0.0145
Başlangıç DKB	0.1114	0.0157
Başlangıç Nabız	-0.0059	0.0161
Marcaïn-Heavy	0.0155	0.0313
Chirocaine	-0.0357	0.0307
Fentanyl	-2.0490	2.4191
Dormicum	0.2730	0.1641

Tablo 4.12. GDKM yaklaşımının Bootstrap sonuçları

Değişken	Tahmin(β)	Standart Hata
Sabit	-3.5432	2.0695
Zaman \leq 20 dakika	0.0519	0.0404
Zaman $>$ 20 dakika	-0.0238	0.0461
Başlangıç hipotansiyon (var)	3.1271	0.7222
Yas (yıl)	0.0162	0.0187
Cinsiyet (Bayan)	1.0627	0.8986
Operasyon (Üroloji)	1.7822	0.9654
Operasyon (Kadın Doğum)	0.6808	0.8402
Pozisyon (Supin)	0.0727	0.8141
EKG (Normal)	-1.1794	1.0909
DKB	-0.2847	0.0459
Nabız	0.0255	0.0349
Başlangıç DKB	0.1700	0.0350
Başlangıç Nabız	-0.0062	0.0340
Marcain-Heavy	0.0198	0.0518
Chirocaine	-0.0742	0.0458
Fentanyl	-2.3313	2.4570
Dormicum	0.5066	0.2400

Tablo 4.13. İDSÇF yaklaşımının Bootstrap sonuçları

Değişken	Tahmin(β)	Standart Hata
Sabit	-2.2049	2.3052
Zaman \leq 20 dakika	0.0421	0.0152
Zaman $>$ 20 dakika	0.0232	0.0072
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.3586	1.0240
Yas (yıl)	0.0267	0.0108
Cinsiyet (Bayan)	0.2121	0.6431
Operasyon (Üroloji)	-0.8361	0.6422
Operasyon (Kadın Doğum)	-1.0344	0.8196
Pozisyon (Supin)	0.2134	0.2115
EKG (Normal)	0.1769	0.6224
DKB	-0.1768	0.0186
Nabız	0.0087	0.0142
Başlangıç DKB	0.1114	0.0157
Başlangıç Nabız	-0.0058	0.0160
Marcain-Heavy	0.0149	0.0314
Chirocaine	-0.0357	0.0307
Fentanyl	-2.0879	2.4139
Dormicum	0.2720	0.1644

Orijinal veri ve bootstrap örnekleme için yöntemlere ilişkin parametre tahminlerinin ve standart hatalarının her bir yöntem için gösterildiği sonuçlar Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Tablo 4.16' da verilmiştir.

Tablo 4.14. GTD ile GTD-Bootstrap yaklaşımının sonuçları

Değişken	GTD	GTD-Bootstrap	Bias
	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)	
Sabit	-2.5641 (1.8623)	-2.5928 (2.0347)	0.0287
Zaman ≤ 20 dakika	0.0402 (0.0158)	0.0419 (0.0153)	-0.0017
Zaman > 20 dakika	0.0227 (0.0079)	0.0231 (0.0072)	-0.0004
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869 (0.4720)	1.9979 (0.5031)	-0.0110
Yas (yıl)	0.0248 (0.0097)	0.0266 (0.0109)	-0.0018
Cinsiyet (Bayan)	0.2015 (0.5796)	0.2108 (0.6422)	-0.0093
Operasyon (Üroloji)	0.0873 (0.4374)	0.2058 (0.5062)	-0.1185
Operasyon (Kadın Doğum)	0.8285 (0.8200)	1.0384 (0.8167)	-0.2099
Pozisyon (Supin)	0.3914 (0.3986)	0.4247 (0.4210)	-0.0333
EKG (Normal)	0.0985 (0.5657)	0.1777 (0.6218)	-0.0792
DKB	-0.1706 (0.0172)	-0.1769 (0.0186)	0.0063
Nabız	0.0097 (0.014)	0.0088 (0.0145)	0.0009
Başlangıç DKB	0.1085 (0.0142)	0.1114 (0.0157)	-0.0029
Başlangıç Nabız	-0.0039 (0.0159)	-0.0059 (0.0161)	0.0020
Marcain-Heavy	0.0086 (0.0316)	0.0155 (0.0313)	-0.0069
Chirocaine	-0.0328 (0.0268)	-0.0357 (0.0307)	0.0029
Fentanyl	-2.0443 (2.4342)	-2.0490 (2.4191)	0.0047
Dormicum	0.2749 (0.1362)	0.2730 (0.1641)	0.0019

Tablo 4.15. GDKM ile GDKM-Bootstrap yaklaşımının sonuçları

Değişken	GDKM	GDKM-Bootstrap	Bias
	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)	
Sabit	-3.2955 (2.8836)	-3.5432 (2.0695)	0.2477
Zaman ≤ 20 dakika	0.0636 (0.0288)	0.0519 (0.0404)	0.0117
Zaman > 20 dakika	0.0138 (0.0163)	-0.0238 (0.0461)	0.0376
Başlangıç hipotansiyon (var)	2.4127 (2.8358)	3.1271 (0.7222)	-0.7144
Yas (yıl)	0.0251 (0.0195)	0.0162 (0.0187)	0.0089
Cinsiyet (Bayan)	0.7168 (1.0339)	1.0627 (0.8986)	-0.3459
Operasyon (Üroloji)	1.4281 (1.1960)	1.7822 (0.9654)	-0.3541
Operasyon (Kadın Doğum)	0.2518 (0.8299)	0.6808 (0.8402)	-0.4290
Pozisyon (Supin)	0.2502 (0.5720)	0.0727 (0.8141)	0.1775
EKG (Normal)	-0.6819 (1.4192)	-1.1794 (1.0909)	0.4975
DKB	-0.2698 (0.0249)	-0.2847 (0.0459)	0.0149
Nabız	0.0126 (0.0197)	0.0255 (0.0349)	-0.0129
Başlangıç DKB	0.1646 (0.0227)	0.1700 (0.0350)	-0.0054
Başlangıç Nabız	0.0023 (0.0206)	-0.0062 (0.0340)	0.0085
Marcain-Heavy	0.0066 (0.0686)	0.0198 (0.0518)	-0.0132
Chirocaine	-0.0600 (0.0594)	-0.0742 (0.0458)	0.0142
Fentanyl	-2.2051 (4.0155)	-2.3313 (2.4570)	0.1262
Dormicum	0.5275 (0.2095)	0.5066 (0.2400)	0.0209

Tablo 4.16. İDSÇF ile İDSÇF-Bootstrap yaklaşımının sonuçları

Değişken	İDSÇF	İDSÇF -Bootstrap	Bias
	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)	
Sabit	-2.3284 (1.9927)	-2.2049 (2.3052)	-0.1235
Zaman ≤ 20 dakika	0.0402 (0.0158)	0.0421 (0.0152)	-0.0019
Zaman > 20 dakika	0.0227 (0.0079)	0.0232 (0.0072)	-0.0005
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869 (0.6468)	1.3586 (1.0240)	0.6283
Yas (yıl)	0.0248 (0.0097)	0.0267 (0.0108)	-0.0019
Cinsiyet (Bayan)	0.2015 (0.5795)	0.2121 (0.6431)	-0.0106
Operasyon (Üroloji)	-0.7412 (0.7131)	-0.8361 (0.6422)	0.0949
Operasyon (Kadın Doğum)	-0.8285 (0.8193)	-1.0344 (0.8196)	0.2059
Pozisyon (Supin)	0.1957 (0.1993)	0.2134 (0.2115)	-0.0177
EKG (Normal)	0.0985 (0.5660)	0.1769 (0.6224)	-0.0784
DKB	-0.1706 (0.0170)	-0.1768 (0.0186)	0.0062
Nabız	0.0097 (0.0138)	0.0087 (0.0142)	0.0010
Başlangıç DKB	0.1085 (0.0137)	0.1114 (0.0157)	-0.0029
Başlangıç Nabız	-0.0039 (0.0158)	-0.0058 (0.0160)	0.0019
Marcain-Heavy	0.0086 (0.0316)	0.0149 (0.0314)	-0.0063
Chirocaine	-0.0328 (0.0268)	-0.0357 (0.0307)	0.0029
Fentanyl	-2.0443 (2.1479)	-2.0879 (2.4139)	0.0436
Dormicum	0.2749 (0.1361)	0.2720 (0.1644)	0.0029

Orijinal veriye uygulanan GTD ve İDSÇF yöntemlerinin parametre tahminleri ve standart hataları ile bu iki yöntemin Bootstrap parametre tahminleri ve standart hataları oldukça benzerlik göstermektedir. Ancak orijinal veri için GDKM yönteminin parametre tahminleri ve standart hataları ile GDKM yönteminin bootstrap parametre tahminleri ve standart hataları arasında farklar bulunmaktadır. Bu üç yöntemin tahmin değerlerine GTD ve İDSÇF yaklaşımları GDKM yaklaşımına göre daha tutarlı sonuçlar üretmektedir. Bu üç yöntemin birlikte bootstrap sonuçları Tablo 4.17' de verilmektedir.

Tablo 4.17. GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerine ilişkin Bootstrap parametre kestirimleri ve Bootstrap standart hatalar

	GTD-Bootstrap	GDKM-Bootstrap	İDSÇF -Bootstrap
Değişken	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)	Tahmin (SH)
Sabit	-2.5928 (2.0347)	-3.5432 (2.0695)	-2.2049 (2.3052)
Zaman ≤ 20 dakika	0.0419 (0.0153)	0.0519 (0.0404)	0.0421 (0.0152)
Zaman > 20 dakika	0.0231 (0.0072)	-0.0238 (0.0461)	0.0232 (0.0072)
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9979 (0.5031)	3.1271 (0.7222)	1.3586 (1.0240)
Yas (yıl)	0.0266 (0.0109)	0.0162 (0.0187)	0.0267 (0.0108)
Cinsiyet (Bayan)	0.2108 (0.6422)	1.0627 (0.8986)	0.2121 (0.6431)
Operasyon (Üroloji)	0.2058 (0.5062)	1.7822 (0.9654)	-0.8361 (0.6422)
Operasyon (Kadın Doğum)	1.0384 (0.8167)	0.6808 (0.8402)	-1.0344 (0.8196)
Pozisyon (Supin)	0.4247 (0.4210)	0.0727 (0.8141)	0.2134 (0.2115)
EKG (Normal)	0.1777 (0.6218)	-1.1794 (1.0909)	0.1769 (0.6224)
DKB	-0.1769 (0.0186)	-0.2847 (0.0459)	-0.1768 (0.0186)
Nabız	0.0088 (0.0145)	0.0255 (0.0349)	0.0087 (0.0142)
Başlangıç DKB	0.1114 (0.0157)	0.1700 (0.0350)	0.1114 (0.0157)
Başlangıç Nabız	-0.0059 (0.0161)	-0.0062 (0.0340)	-0.0058 (0.016)
Marcain-Heavy	0.0155 (0.0313)	0.0198 (0.0518)	0.0149 (0.0314)
Chirocaine	-0.0357 (0.0307)	-0.0742 (0.0458)	-0.0357 (0.0307)
Fentanyl	-2.0490 (2.4191)	-2.3313 (2.4570)	-2.0879 (2.4139)
Dormicum	0.2730 (0.1641)	0.5066 (0.2400)	0.2720 (0.1644)

Yöntemlerin Tablo 4.17’de Bootstrap parametre kestirimlerine bakıldığında GTD ve İDSÇF parametre kestirimlerinin orijinal veride olduğu gibi oldukça benzer olduğu görülmektedir. Ancak GDKM yaklaşımının Bootstrap parametre kestirimlerinin yine orijinal veri setinde olduğu gibi diğer iki yöneme göre farklılık gösterdiği görülmektedir. Genel olarak GDKM yaklaşımı diğer iki yöntem GTD ve İDSÇF yaklaşımına göre daha yüksek parametre tahminleri ortaya koymuştur.

Bu üç yöntem etkinliklerine göre değerlendirildiğinde :

$$GE(GTD, GDKM)=1.3487 \quad GE(GTD, İDSÇF)=1.1942 \quad GE(İDSÇF, GDKM)= 1.1293$$

Bootstrap parametre kestirimleri için GTD yöntemi hem GDKM yöntemine hem de İDSÇF yöntemine göre daha etkin bulunurken, İDSÇF yaklaşımı da GDKM yöntemine göre daha etkin bulunmuştur. Sonuç olarak veri seti için kullanılan üç yöntem arasında Bootstrap tahminler açısından GTD yaklaşımı hem İDSÇF hem de GDKM yöntemine göre daha etkili parametre tahminleri ortaya koymaktadır.

Tablo 4.18. GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerine ilişkin bias değerleri

	GTD-Bootstrap	GDKM-Bootstrap	İDSÇF -Bootstrap
Değişken	Bias	Bias	Bias
Sabit	0.0287	0.2477	-0.1235
Zaman \leq 20 dakika	-0.0017	0.0117	-0.0019
Zaman $>$ 20 dakika	-0.0004	0.0376	-0.0005
Başlangıç hipotansiyon (var)	-0.0110	-0.7144	0.6283
Yas (yıl)	-0.0018	0.0089	-0.0019
Cinsiyet (Bayan)	-0.0093	-0.3459	-0.0106
Operasyon (Üroloji)	-0.1185	-0.3541	0.0949
Operasyon (Kadın Doğum)	-0.2099	-0.4290	0.2059
Pozisyon (Supin)	-0.0333	0.1775	-0.0177
EKG (Normal)	-0.0792	0.4975	-0.0784
DKB	0.0063	0.0149	0.0062
Nabız	0.0009	-0.0129	0.0010
Başlangıç DKB	-0.0029	-0.0054	-0.0029
Başlangıç Nabız	0.0020	0.0085	0.0019
Marcaïn-Heavy	-0.0069	-0.0132	-0.0063
Chirocaine	0.0029	0.0142	0.0029
Fentanyl	0.0047	0.1262	0.0436
Dormicum	0.0019	0.0209	0.0029

Tablo 4.17' de görüldüğü üzere GTD ve İDSÇF yöntemlerinden elde edilen parametre tahminleri çok küçük hatalar ile elde edilmiştir. Bu da bu iki yöntemin popülasyon parametre değerlerine oldukça yakın değerler verdiğini göstermektedir. Ancak GDKM' den elde edilen parametre değerleri için bias küçük değerler olsa da diğer iki yönteme göre daha yüksek hatalar ile tahminleme yaptığını göstermektedir. Bu da bu yöntemin diğerlerine göre daha az etkili sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir.

TARTIŞMA

Klinik çalışmalarda boylamsal veriler önemli bir aşamadır. Sağlık alanında daha yaygın olarak kullanılmasının nedeni, deneklerin kendi içinde ve denekler arası farklılıkların ortaya konması ve bu farklılıkların belirlenmesinin tanı ve tedavi süreci içinde önem taşımasıdır. Boylamsal çalışmalarda, tekrarlı gözlemler aynı bireylerden farklı zaman aralıklarında elde edilen ilişkili verilerdir. Bu nedenle gözlemlerin aralarında ve kendi içlerinde bağımlı olması, tutarlı bir çıkarım yapabilmek için hesaba katılması gereken bir noktadır [4]. Bu amaçla literatürde önerilen bazı istatistiksel yöntemler bulunmaktadır.

Boylamsal verilerde kullanılan yöntemlerden GTD, marjinal modeldir. Marjinal model, cevap değişkeni ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin tüm denekler için aynı olduğu varsayımı üzerine hareket eder. Ancak rastgele etkili model olan GDKM ise, cevap değişkeni ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin denekler arasında farklı olduğunu varsayar. Yani GTD, her zaman noktasında bireylerin aynı olduğu düşünülmeden, tüm ortalama üzerinden ilişkiyi tanımlarken, GDKM aynı bireyin tekrarlı ölçümlerinin arasındaki ilişkiyi rastgele etkinin koşullu ortalaması üzerinden tanımlar [20, 47].

GTD yönteminin bir özelliği, deneklerden elde edilen tekrarlı denemelerinin kendi içindeki ilişki yapısını ve deneklerden alınan ölçümlerin ortalamasını modellemektir. Her bireyden elde edilen cevap değişkeni, bir bağımsız değişken ile ilişkilidir. Bu yöntemde asıl hedef, kitle ortalaması üzerinden tahmin vermektir. Yani her zaman noktası birer küme olarak ifade edilirse bu küme içinde bulunan tüm deneklerin ölçümlerinin ortalaması alınır. Bu ortalama üzerinden tahmin yapılır. GTD yöntemi, denekler arasındaki ilişkiyi çalışma matrisi kullanarak tanımlar. Bu korelasyon yapısı hatalı olarak tahmin edilse bile regresyon katsayıları ve standart hatalar tutarlı olarak belirlenebilir. Regresyon katsayıları direk veri üzerinden hesaplanabilir. Çoğu istatistiksel programdan bu analize kolaylıkla erişilebilmektedir [40].

GDKM, denekten elde edilen tekrarlı ölçümler arasındaki ilişkiyi modeller. Kitle ortalaması yerine bireyler arasındaki değişkenliği regresyon katsayılarının alt kümesi (sabit ve eğim) üzerinden tahmin yapar. Bu yöntem için önemli olan birey hakkında çıkarım yapmaktır. Bu yöntemin hesaplamaları GTD yöntemine göre daha karmaşık ve zaman alıcıdır [40]. GDKM yönteminin bir özelliği de modelin uyum iyiliği testi sonuçlarını vermesidir [89]. GTD uyum iyiliğine ilişkin bir sonuç vermez.

İDSÇF yöntemi, GTD yönteminin devamı olarak geliştirilmiştir. GTD yöntemi gibi yarı-olabilirlik yöntemi üzerine kuruludur. Temel olarak çalışma matrisi doğru

belirlenmese bile GTD yöntemine göre daha etkili olduğu belirtilmektedir. GTD yönteminde, parametre tahminleri uç değerlerden etkilenirken, İDSÇF yöntemi veri setinde uç değerlerin olması halinde bile tutarlı sonuç vermektedir. GTD yöntemi olabilirlik oran testi gibi fonksiyonları bünyesinde bulundurmadığından modelin uyum iyiliği testini değerlendiremezken, İDSÇF modelin uyum iyiliği testi sonuçlarını verebilmektedir. GTD yöntemi karmaşık hesaplamaların sonuçlarında tutarsızlık göstermesine rağmen, İDSÇF yöntemi bu durumda bile tutarlı sonuçlar vermektedir. Ancak İDSÇF yönteminin uygulanabilmesi için SAS programına ait makro dışında başka yazılım yoktur ve sadece üç çalışma matrisi (bağımsız, değiştirilebilir ve Otoregresif) için sonuç vermektedir [12, 45, 59].

Literatürde farklı alanlarla ilgili veri setleri için GTD ile GDKM yönteminin ya da GTD ile İDSÇF yönteminin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada amaç, veriler boylamsal olduğunda, özellikle cevap değişkeni kategorik (iki durumlu ya da sayılabilir veri) olduğunda GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerini kullanarak, çalışmadaki veriler için yöntemlere ilişkin regresyon parametrelerinin elde edilmesi, parametreler açısından yöntemlerin birbirlerine göre etkinliklerinin araştırılmasıdır.

Çalışmada veri setine uygulanan GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerinden elde edilen parametre kestirimleri GTD ve İDSÇF yöntemleri için benzer sonuçlar vermesine rağmen, GDKM yöntemi için sonuçlar diğer yöntemlere göre farklı bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 5.1' de belirtilmiştir.

Tablo 5.1. Orijinal veri setine uygulanan GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemlerin tahmin ve p-değerleri

Değişken	GTD		GDKM		İDSÇF	
	Tahmin(SH)	p-değeri	Tahmin(SH)	p-değeri	Tahmin(SH)	p-değeri
Sabit	-2.5641 (1.8623)	0.1686	-3.2955 (2.8836)	0.2538	-2.3284 (1.9927)	0.24262
Zaman ≤ 20 dakika	0.0402 (0.0158)	0.0111	0.0636 (0.0288)	0.0278	0.0402 (0.0158)	0.01118
Zaman > 20 dakika	0.0227 (0.0079)	0.0039	0.0138 (0.0163)	0.3994	0.0227 (0.0079)	0.004
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869 (0.4720)	<.0001	2.4127 (2.8358)	0.3950	1.9869 (0.6468)	0.00213
Yas (yıl)	0.0248 (0.0097)	0.0107	0.0251 (0.0195)	0.1980	0.0248 (0.0097)	0.01075
Cinsiyet (Bayan)	0.2015 (0.5796)	0.7281	0.7168 (1.0339)	0.4882	0.2015 (0.5795)	0.72806
Operasyon (Üroloji)	0.0873 (0.4374)	0.8418	1.4281 (1.1960)	0.2326	-0.7412 (0.7131)	0.29862
Operasyon (Kadın Doğum)	0.8285 (0.8200)	0.3123	0.2518 (0.8299)	0.7616	-0.8285 (0.8193)	0.31191
Pozisyon (Supin)	0.3914 (0.3986)	0.3261	0.2502 (0.5720)	0.6619	0.1957 (0.1993)	0.32607
EKG (Normal)	0.0985 (0.5657)	0.8617	-0.6819 (1.4192)	0.6309	0.0985 (0.5660)	0.86184
DKB	-0.1706 (0.0172)	<.0001	-0.2698 (0.0249)	<.0001	-0.1706 (0.0170)	<.0001
Nabız	0.0097 (0.0140)	0.4904	0.0126 (0.0197)	0.5224	0.0097 (0.0138)	0.48433
Başlangıç DKB	0.1085 (0.0142)	<.0001	0.1646 (0.0227)	<.0001	0.1085 (0.0137)	<.0001
Başlangıç Nabız	-0.0039 (0.0159)	0.8041	0.0023 (0.0206)	0.9109	-0.0039 (0.0158)	0.80297
Marcain-Heavy	0.0086 (0.0316)	0.7859	0.0066 (0.0686)	0.9232	0.0086 (0.0316)	0.78571
Chirocaine	-0.0328 (0.0268)	0.2214	-0.0600 (0.0594)	0.3122	-0.0328 (0.0268)	0.22185
Fentanyl	-2.0443 (2.4342)	0.4010	-2.2051 (4.0155)	0.5830	-2.0443 (2.1479)	0.34121
Dormicum	0.2749 (0.1362)	0.0435	0.5275 (0.2095)	0.0119	0.2749 (0.1361)	0.04333

Çalışmadan elde edilen sonuçlara bakılırsa İDSÇF yöntemi ile GTD yönteminin benzer sonuçlar vermesinin nedeni iki yöntemde aynı yapı üzerine kurulu yöntemler olması ve ilişki yapısının bağımsız çalışma matrisi olarak belirlenmesidir. GTD ve İDSÇF yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada model seçimi ve etkili parametre tahminleri açısından İDSÇF yönteminin GTD yöntemine göre daha kullanışlı olduğunu belirtmişlerdir [12]. Bizim çalışmamızda da bu iki yöntem için göreceli etkinlik değerine (0.963) bakılırsa orijinal veri seti için İDSÇF yöntemi diğer iki yöntemle göre daha etkili tahminler ortaya koymaktadır. GTD ve İDSÇF yöntemlerinin arasındaki GE değeri bire çok yakın bir değerdir öyle ki bu sonuç aslında GTD ve İDSÇF yöntemlerinin regresyon

katsayılarının birbirine yakın hatta bazı değişkenler için birbirine eşit değerler vermesini açıklamaktadır.

GDKM yönteminin GTD ve İDSÇF yöntemine göre farklı sonuçlar vermesi de GTD ve devamı olarak geliştirilmiş İDSÇF yöntemlerinin kitle ortalaması üzerinden işlem yaparken GDKM yönteminin bireyler üzerinden ortalama olarak tahmin yapması olarak vurgulanabilir. Bu iki yöntemin tahminleri arasındaki farklılık bireylerin kendi arasında homojen olmaması olarak da belirtilebilir. Homojen olmama durumu, rastgele etki modellerde rastgele etkinin varyansı üzerinden değerlendirilir. Çalışmada GDKM için rastgele sabit varyansının tahmini 5.89 (1.33) olarak bulunmuştur. Bu değerin yüksek olması bireyler arasında değişkenliğin yüksek olduğunu, bu nedenle de GDKM tahminlerin diğer iki yöntemle göre farklı olduğunu göstermektedir. GTD ve GDKM yöntemlerinin karşılaştırıldığı iki çalışmada da GDKM yönteminin GTD yöntemine göre daha kullanışlı ve daha etkili yöntem olduğu bulunmuştur [11, 40]. Ancak bizim çalışmamızda bu durum farklıdır. GTD ve İDSÇF yöntemleri GDKM yöntemine göre daha etkin bulunmuştur.

Çalışmada ayrıca Bootstrap tahminleri elde edilmiştir. Bootstrap, parametre tahmini ya da tahmin edilen parametrelerin doğruluğu için kullanılan bir yöntemdir. Bootstrap örneklem dağılım üzerinden çıkarım yaparak popülasyon hakkında bilgi vermeyi sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmada GTD, GDKM ve İDSÇF yöntemleri kullanılarak elde edilen parametre tahminlerinin doğruluğu ve yöntemlerin geçerliliği için bootstrap örnekleme kullanılmıştır.

Bootstrap ile tahmin edilen parametre tahminleri “ne kadar doğru?” sorusuna yanıt aranır. Çalışmalarda elde edilen bootstrap tahminleri için örneklem genişliği ve tekrar sayısının yeterli olup olmadığı konusunda tartışmalar bulunmakla beraber, Bootstrap için her örneklemin genişliği orijinal verideki denek sayısı kadar belirlenmesi regresyon katsayılarının tutarlılığı açısından önemlidir [73, 90]. Çalışmada kullanılan veri setinde 375 hasta bulunduğundan bootstrap örneklem genişliği de 375 olarak alınmıştır. Bootstrap için diğer bir önemli nokta tekrar sayısıdır. Bu sayının regresyon katsayısı ve standart hata tahmini için 50-200 arasında olması önerilir. Çalışma da kullanılan yöntemlerden GDKM, zaman alıcı bir analizdir ve bu yöntemle ilişkin Bootstrap tahminlerinin hesaplamaları da zaman aldığı için bizim çalışmamızda tekrar sayısı 100 olarak belirlenmiştir. Bu şartlar altında orijinal veri kullanılarak elde edilen parametre tahminleri ve elde edilen Bootstrap tahminleri Tablo 5.2’ de ve bias değerleri de Tablo 5.3’de verilmiştir.

Tablo 5.2 . GTD , İDSÇF ve GDKM yöntemleri için Orijinal ve Bootstrap tahmin değerleri

Değişken	GTD		GDKM		IDSCF	
	Tahmin (SH)	Tahmin* (SH*)	Tahmin (SH)	Tahmin* (SH*)	Tahmin (SH)	Tahmin* (SH*)
Sabit	-2.5641 (1.8623)	-2.5928 (2.0347)	-3.2955 (2.8836)	-3.5432 (2.0695)	-2.3284 (1.9927)	-2.2049 (2.3052)
Zaman ≤ 20 dakika	0.0402 (0.0158)	0.0419 (0.0153)	0.0636 (0.0288)	0.0519 (0.0404)	0.0402 (0.0158)	0.0421 (0.0152)
Zaman > 20 dakika	0.0227 (0.0079)	0.0231 (0.0072)	0.0138 (0.0163)	-0.0238 (0.0461)	0.0227 (0.0079)	0.0232 (0.0072)
Başlangıç hipotansiyon (var)	1.9869 (0.4720)	1.9979 (0.5031)	2.4127 (2.8358)	3.1271 (0.7222)	1.9869 (0.6468)	1.3586 (1.0240)
Yas (yıl)	0.0248 (0.0097)	0.0266 (0.0109)	0.0251 (0.0195)	0.0162 (0.0187)	0.0248 (0.0097)	0.0267 (0.0108)
Cinsiyet (Bayan)	0.2015 (0.5796)	0.2108 (0.6422)	0.7168 (1.0339)	1.0627 (0.8986)	0.2015 (0.5795)	0.2121 (0.6431)
Operasyon (Üroloji)	0.0873 (0.4374)	0.2058 (0.5062)	1.4281 (1.1960)	1.7822 (0.9654)	-0.7412 (0.7131)	-0.8361 (0.6422)
Operasyon (Kadın Doğum)	0.8285 (0.8200)	1.0384 (0.8167)	0.2518 (0.8299)	0.6808 (0.8402)	-0.8285 (0.8193)	-1.0344 (0.8196)
Pozisyon (Supin)	0.3914 (0.3986)	0.4247 (0.4210)	0.2502 (0.5720)	0.0727 (0.8141)	0.1957 (0.1993)	0.2134 (0.2115)
EKG (Normal)	0.0985 (0.5657)	0.1777 (0.6218)	-0.6819 (1.4192)	-1.1794 (1.0909)	0.0985 (0.5660)	0.1769 (0.6224)
DKB	-0.1706 (0.0172)	-0.1769 (0.0186)	-0.2698 (0.0249)	-0.2847 (0.0459)	-0.1706 (0.0170)	-0.1768 (0.0186)
Nabız	0.0097 (0.0140)	0.0088 (0.0145)	0.0126 (0.0197)	0.0255 (0.0349)	0.0097 (0.0138)	0.0087 (0.0142)
Başlangıç DKB	0.1085 (0.0142)	0.1114 (0.0157)	0.1646 (0.0227)	0.1700 (0.0350)	0.1085 (0.0137)	0.1114 (0.0157)
Başlangıç Nabız	-0.0039 (0.0159)	-0.0059 (0.0161)	0.0023 (0.0206)	-0.0062 (0.0340)	-0.0039 (0.0158)	-0.0058 (0.016)
Marcaïn-Heavy	0.0086 (0.0316)	0.0155 (0.0313)	0.0066 (0.0686)	0.0198 (0.0518)	0.0086 (0.0316)	0.0149 (0.0314)
Chirocaine	-0.0328 (0.0268)	-0.0357 (0.0307)	-0.0600 (0.0594)	-0.0742 (0.0458)	-0.0328 (0.0268)	-0.0357 (0.0307)
Fentanyl	-2.0443 (2.4342)	-2.0490 (2.4191)	-2.2051 (4.0155)	-2.3313 (2.4570)	-2.0443 (2.1479)	-2.0879 (2.4139)
Dormicum	0.2749 (0.1362)	0.2730 (0.1641)	0.5275 (0.2095)	0.5066 (0.2400)	0.2749 (0.1361)	0.2720 (0.1644)

Tahmin*: Bootstrap tahmin SH*: Bootstrap standart hata

Tablo 5.3 . GTD , İDSCF ve GDKM yöntemleri için bias değerleri

	GTD-Bootstrap	GDKM-Bootstrap	İDSCF -Bootstrap
Değişken	Bias	Bias	Bias
Sabit	0.0287	0.2477	-0.1235
Zaman \leq 20 dakika	-0.0017	0.0117	-0.0019
Zaman $>$ 20 dakika	-0.0004	0.0376	-0.0005
Başlangıç hipotansiyon (var)	-0.0110	-0.7144	0.6283
Yas (yıl)	-0.0018	0.0089	-0.0019
Cinsiyet (Bayan)	-0.0093	-0.3459	-0.0106
Operasyon (Üroloji)	-0.1185	-0.3541	0.0949
Operasyon (Kadın Doğum)	-0.2099	-0.4290	0.2059
Pozisyon (Supin)	-0.0333	0.1775	-0.0177
EKG (Normal)	-0.0792	0.4975	-0.0784
DKB	0.0063	0.0149	0.0062
Nabız	0.0009	-0.0129	0.0010
Başlangıç DKB	-0.0029	-0.0054	-0.0029
Başlangıç Nabız	0.0020	0.0085	0.0019
Marcaïn-Heavy	-0.0069	-0.0132	-0.0063
Chirocaine	0.0029	0.0142	0.0029
Fentanyl	0.0047	0.1262	0.0436
Dormicum	0.0019	0.0209	0.0029

Çalışmada tüm yöntemler uygulandıktan sonra elde edilen bias değerleri GTD ve İDSCF yöntemleri için çoğu değişkende oldukça küçüktür. Bu da tahminin doğru olduğunu göstermektedir. Ancak bazı değişkenler özellikle başlangıç anındaki hipotansiyon ve cerrahi bölüm değişkenleri için bias değeri diğerlerine göre daha büyük değerler göstermektedir. Bunun nedeni başlangıç anında sadece bir kişinin hipotansiyonu olması olarak gösterilebilir. Ayrıca Cerrahi bölümler için bias değerlerinin büyük olması da farklı cerrahi bölümlerin operasyon değişkeni olarak tek çatı altında toplanması olabilir. Literatürde yapılan çalışmalar, hipotansiyona etki eden risk faktörlerin tek değişkenli istatistiksel yöntemler kullanılarak incelendiğinde boy, kilo, anestezi verilme sırasında kullanılan iğne ucu ve türleri cerrahi bölümlere göre farklılık gösterdiğinden [83] cerrahi bölümlerin ayrı olarak incelenmesi sonuçlar açısından daha etkili olabilir. Ayrıca cerrahi bölümlerin ayrı ayrı incelenmesi, kullanılan ilaçlar ve dozlar açısından da daha yararlı olabilir. Ayrıca hipotansiyona etki eden faktörler yukarıda belirtilenler dışında Sistolik Kan basıncının başlangıç değeri, yaş, BMI, boy, kilo, anestezi süresi, hipertansiyon öyküsü, spinal kullanılan ilacın özelliği, alkol tüketimi gibi faktörlerinden etkili olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [81, 83, 91, 92]. Bizim çalışmamızda kullanılan anestezi formlarında hastaya ilişkin olarak boy, kilo ve BMI değerleri belirtilmediğinden bu değerler analizlerde incelenememiştir. Elde ettiğimiz bulgulara göre zaman (\leq 20 dakika ve $>$ 20 dakika) yani anestezi süresi, yaş, başlangıçtaki hipotansiyon, DKB, başlangıç DKB ve Dormicum miktarı hipotansiyon üzerine etkili faktörlerdir. Bu sonuçların aslında literatür ile benzerlikler göstermesi yapılan analizlerin parametre tahminleri açısından doğruluğunu kanıtlamış olmaktadır.

SONUÇLAR

1. Boylamsal veriler, klinik alanda sıklıkla kullanılan tanı ve tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır.
2. Boylamsal veriler için kullanılan GTD ve İDSÇF yöntemleri marjinal bir modellerdir ve yarı-olabilirlik fonksiyonu kullanırlar.
3. GTD, tüm ortalama üzerinden ilişkiyi tanımlar.
4. Boylamsal verilerin analizinde kullanılan başka bir yöntem GDKM, rastgele etkili bir modeldir. GDKM, aynı deneğin tekrarlı ölçümleri arasındaki ilişkiyi modeller. Ayrıca sabit ve rastgele etkilerin değişkenliğini tahmin eder.
5. GDKM, bireyler üzerinden çıkarım yaparken, GTD ise veri seti üzerinden çıkarım ve tahmin yapar.
6. İDSÇF, GTD yönteminin devamı olarak geliştirilen yeni bir yöntemdir. GTD ve İDSÇF yöntemleri bağımsız çalışma matrisi kullanıldığında birbirine benzer sonuçlar vermektedir.
7. GDKM yönteminden elde edilen hem orijinal veriye ilişkin parametre tahminleri hem de bootstrap tahminler diğer iki yönteme göre daha farklıdır.
8. Orijinal veri kullanılarak elde edilen GTD ve İDSÇF tahminleri birbirine yakın tahminler üretmektedir. Ancak orijinal veri için İDSÇF yöntemi diğer iki yönteme göre daha etkili bulunmuştur.
9. GTD ve İDSÇF yöntemlerin bootstrap tahminleri karşılaştırıldığında bu tahminler de birbirine yakın sonuçlar olmasına rağmen bootstrap için GTD yöntemi diğer iki yönteme göre daha etkili bulunmuştur.
10. Çalışmada orijinal veri kullanılarak elde edilen GTD ve İDSÇF yöntemlerinin parametre tahminleri ile bu yöntemlerin bootstrap tahminleri birbirine oldukça yakın değerlerdir. Bu durum bu iki yöntemin parametre tahminleri açısından GDKM yöntemine göre daha tutarlı ve etkili tahminler ortaya koyduğunu ve elde edilen parametre tahminlerin doğruluğunu göstermektedir.
11. Çalışmada marjinal modeller, rastgele etkili modellere göre daha etkin sonuçlar vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Lewis M SN. Operations Management: Critical Perspectives on Business and Management: Routledge; 2003.
2. Dahmen G, Ziegler A. Generalized estimating equations in controlled clinical trials: Hypotheses testing. *Biometrical Journal* 2004, 46(2):214-232.
3. Ziegler A, Kastner C, Blettner M. The generalised estimating equations: An annotated bibliography. *Biometrical Journal* 1998, 40(2):115-139.
4. Fitzmaurice GM, Laird NM. A Likelihood-Based Method for Analyzing Longitudinal Binary Responses. *Biometrika* 1993, 80(1):141-151.
5. Omar RZ, Wright EM, Turner RM, Thompson SG. Analysing repeated measurements data: a practical comparison of methods. *Statistics in Medicine* 1999, 18(13):1587-1603.
6. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003, 157(4):364-375.
7. Hardin JW, Hilbe JM. *Generalized Estimating Equations*. Florida: Chapman and Hall/CRC; 2003.
8. Horton NJ, Lipsitz SR. Review of software to fit generalized estimating equation regression models. *Am Stat* 1999, 53(2):160-169.
9. Kopcke W, Ahrens S, Eisenacher M, Seuchter S. Mathematical-statistical concepts for modelling and prediction of longterm follow-up. *Pharmacopsychiatry* 2004, 37:S98-S102.

10. Zhang H, Lu N, Feng C, Thurston SW, Xia Y, Zhu L, Tu XM. On fitting generalized linear mixed-effects models for binary responses using different statistical packages. *Statistics in Medicine* 2011, 30(20):2562-2572.
11. Pardo MC, Pérez T. Analysis of housing prices by GEE and GLMM methodologies: a longitudinal study. *Applied Stochastic Models in Business and Industry* 2012:n/a-n/a.
12. Oduyungbo A, Browne D, Akhtar-Danesh N, Thabane L. Comparison of generalized estimating equations and quadratic inference functions using data from the National Longitudinal Survey of Children and Youth (NLSCY) database. *Bmc Medical Research Methodology* 2008, 8.
13. Khajeh-Kazemi R, Golestan B, Mohammad K, Mahmoudi M, Nedjat S, Pakravan M. Comparison of Generalized Estimating Equations and Quadratic Inference Functions in superior versus inferior Ahmed Glaucoma Valve implantation. *Journal of Research in Medical Sciences* 2011, 16(3):235-244.
14. SAS macro QIF manual 2007: version 0.2 [<http://www.personal.umich.edu/~pxsong/QIFmanual.pdf>]
15. Efron B, RJ T. *An Introduction to the Bootstrap*: Chapman and Hall/CRC; 1993.
16. Efron B. 1977 Rietz Lecture - Bootstrap Methods - Another Look at the Jackknife. *Annals of Statistics* 1979, 7(1):1-26.
17. Chatterjee S. Another look at the jackknife: further examples of generalized bootstrap. *Statistics & Probability Letters* 1998, 40(4):307-319.
18. Montgomery S. *Applied longitudinal data analysis for epidemiology*. *Eur J Epidemiol* 2005, 20(2):201-201.
19. Frees EW. *Longitudinal and Panel Data*. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge; 2004.
20. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis* Second edn. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2004.

21. Time-Series Regression and Generalized Least Squares in R [<http://socserv.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/appendix/Appendix-Timeseries-Regression.pdf>]
22. Hansen CB. Generalized least squares inference in panel and multilevel models with serial correlation and fixed effects. *Journal of Econometrics* 2007, 140(2):670-694.
23. Ugrinowitsch C, Fellingham GW, Ricard MD. Limitations of ordinary least squares models in analyzing repeated measures data. *Med Sci Sports Exerc* 2004, 36(12):2144-2148.
24. Myung IJ. Tutorial on maximum likelihood estimation. *Journal of Mathematical Psychology* 2003, 47(1):90-100.
25. Mansour H, Nordheim EV, Rutledge JJ. Maximum-Likelihood Estimation of Variance-Components in Repeated Measures Designs Assuming Autoregressive Errors. *Biometrics* 1985, 41(1):287-294.
26. Liao JG, Lipsitz SR. A type of restricted maximum likelihood estimator of variance components in generalised linear mixed models. *Biometrika* 2002, 89(2):401-409.
27. Wedderburn RWM. Quasi-Likelihood Functions, Generalized Linear-Models, and Gauss-Newton Method. *Biometrika* 1974, 61(3):439-447.
28. McCullagh P. Quasi-Likelihood Functions. *Annals of Statistics* 1983, 11(1):59-67.
29. Agresti A. *Categorical Data Analysis*, Second edn. Florida: John Wiley&Sons; 2002.
30. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal Data-Analysis Using Generalized Linear-Models. *Biometrika* 1986, 73(1):13-22.

31. Aktaş A. Genelleştirilmiş Eşitlik Kestirimi ("GEE"). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2005.
32. O'Brien LM, Fitzmaurice GM. Analysis of longitudinal multiple-source binary data using generalized estimating equations. *Journal of the Royal Statistical Society Series C-Applied Statistics* 2004, 53:177-193.
33. Pregibon D. Goodness of Link Tests for Generalized Linear Models. *Applied Statistics* 1980, 29(1):15-24.
34. Park T, Davis CS, Li N. Alternative GEE estimation procedures for discrete longitudinal data. *Computational Statistics & Data Analysis* 1998, 28(3):243-256.
35. Dunlop DD. Regression for Longitudinal Data - a Bridge from Least-Squares Regression. *Am Stat* 1994, 48(4):299-303.
36. Zorn CJW. Generalized estimating equation models for correlated data: A review with applications. *American Journal of Political Science* 2001, 45(2):470-490.
37. Balan RM, Schiopu-Kratina I. Asymptotic results with generalized estimating equations for longitudinal data. *Annals of Statistics* 2005, 33(2):522-541.
38. Koenker R, Yoon J. Parametric links for binary choice models: A Fisherian-Bayesian colloquy. *Journal of Econometrics* 2009, 152(2):120-130.
39. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*, Second edn. London: Chapman and Hall; 1989.
40. Carriere I, Bouyer J. Choosing marginal or random-effects models for longitudinal binary responses: application to self-reported disability among older persons. *BMC Med Res Methodol* 2002, 2:15.
41. Gibbons RD, Hedeker D, DuToit S. Advances in analysis of longitudinal data. *Annu Rev Clin Psychol* 2010, 6:79-107.

42. Hardin JW, Hilbe JM. Generalized Estimating Equations. In: Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc.; 2007.
43. Park T, Shin DY. On the use of working correlation matrices in the GEE approach for longitudinal data. *Communications in Statistics-Simulation and Computation* 1999, 28(4):1011-1029.
44. Ghisletta P, Spini D. An introduction to generalized estimating equations and an application to assess selectivity effects in a longitudinal study on very old individuals. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 2004, 29(4):421-437.
45. Song PX, Jiang Z, Park E, Qu A. Quadratic inference functions in marginal models for longitudinal data. *Stat Med* 2009, 28(29):3683-3696.
46. Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Van der Laan M, Lippman SA, Jewell N, Bruckner T, Satariano WA. To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology* 2010, 21(4):467-474.
47. Fitzmaurice GM, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. *Longitudinal Data Analysis*. Florida: Chapman and Hall/CRC; 2008.
48. Lipsitz SR, Kim K, Zhao L. Analysis of repeated categorical data using generalized estimating equations. *Statistics in Medicine* 1994, 13(11):1149-1163.
49. Lipsitz SR, Fitzmaurice GM, Orav EJ, Laird NM. Performance of Generalized Estimating Equations in Practical Situations. *Biometrics* 1994, 50(1):270-278.
50. Fitting generalized estimating equation (GEE) regression models in Stata [<http://www.stata.com/meeting/1nasug/gee.pdf>]
51. Park C, Weisberg S. Fisher consistency of GEE models under link misspecification. *Computational Statistics & Data Analysis* 1998, 27(2):229-235.

52. Horton NJ, Bebhuk JD, Jones CL, Lipsitz SR, Catalano PJ, Zahner GEP, Fitzmaurice GM. Goodness-of-fit for GEE: An example with mental health service utilization. *Statistics in Medicine* 1999, 18(2):213-222.
53. Yan J, Fine J. Estimating equations for association structures. *Statistics in Medicine* 2004, 23(6):859-874.
54. Martus P, Stroux A, Junemann AM, Korth M, Jonas JB, Horn FK, Ziegler A. GEE approaches to marginal regression models for medical diagnostic tests. *Stat Med* 2004, 23(9):1377-1398.
55. Kuchibhatla M, Fillenbaum GG. Comparison of methods for analyzing longitudinal binary outcomes: cognitive status as an example. *Aging & Mental Health* 2003, 7(6):462-468.
56. Williamson DS, Bangdiwala SI, Marshall SW, Waller AE. Repeated measures analysis of binary outcomes: Applications to injury research. *Accident Analysis and Prevention* 1996, 28(5):571-579.
57. Laird N. Analysis of Longitudinal and Cluster-Correlated Data. NSF-CBMS Regional Conference Series in Probability and Statistics 2004, 8(ArticleType: research-article / Issue Title: Analysis of Longitudinal and Cluster-Correlated Data / Full publication date: 2004 / Copyright –© 2004 Institute of Mathematical Statistics):i-155.
58. Bishop J, Die D, Wang YG. A generalized estimating equations approach for analysis of the impact of new technology on a trawl fishery. *Australian & New Zealand Journal of Statistics* 2000, 42(2):159-177.
59. Qu A, Lindsay BG, Li B. Improving generalised estimating equations using quadratic inference functions. *Biometrika* 2000, 87(4):823-836.
60. Qu A, Li RZ. Quadratic inference functions for varying-coefficient models with longitudinal data. *Biometrics* 2006, 62(2):379-391.
61. Verbeke G, Lesaffre E. A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. *Journal of the American Statistical Association* 1996, 91(433):217-221.

62. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in Medicine* 1997, 16(20):2349-2380.
63. Laird N, Lange N, Stram D. Maximum-Likelihood Computations with Repeated Measures - Application of the Em-Algorithm. *Journal of the American Statistical Association* 1987, 82(397):97-105.
64. Jennrich RI, Schluchter MD. Unbalanced Repeated-Measures Models with Structured Covariance Matrices. *Biometrics* 1986, 42(4):805-820.
65. Laird NM, Ware JH. Random-Effects Models for Longitudinal Data. *Biometrics* 1982, 38(4):963-974.
66. Fitzmaurice GM, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. Advances in longitudinal data analysis: An historical perspective. In: *Longitudinal Data Analysis*. Edited by Garrett Fitzmaurice MD, Geert Verbeke, Geert Molenberghs: Chapman and Hall/CRC; 2008.
67. Parzen M, Ghosh S, Lipsitz S, Sinha D, Fitzmaurice GM, Mallick BK, Ibrahim JG. A generalized linear mixed model for longitudinal binary data with a marginal logit link function. *Ann Appl Stat* 2011, 5(1):449-467.
68. Agresti A, Booth JG, Hobert JP, Caffo B. Random-effects modeling of categorical response data. *Sociological Methodology* 2000, Vol 30 2000, 30:27-80.
69. A Tutorial on Bootstrapping in the SAS System [http://www.unt.edu/rss/class/Jon/SAS_SC/Thompson_bootstraping.pdf]
70. Barker N. A Practical Introduction to the Bootstrap Using the SAS System. In: *The inaugural PhUSE conference*. Germany; 2005.
71. Ajmani VB. *APPLIED ECONOMETRICS USING THE SAS SYSTEM*. New Jersey: John Wiley&Sons; 2009.

72. Davison AC, Hinkley DV. Bootstrap methods and their application. Cambridge: Press Syndicate of the University of Cambridge; 1997.
73. Scalon JD. Validation of models for predicting the use of health technologies. *Medical Decision Making* 1998, 18(3):311-319.
74. Feng Z, McLerran D, Grizzle J. A COMPARISON OF STATISTICAL METHODS FOR CLUSTERED DATA ANALYSIS WITH GAUSSIAN ERROR. *Statistics in Medicine* 1996, 15(16):1793-1806.
75. Koper N, Manseau M. Generalized estimating equations and generalized linear mixed-effects models for modelling resource selection. *Journal of Applied Ecology* 2009, 46(3):590-599.
76. Rice J. *Mathematical Statistics and Data Analysis*. California: Duxbury; 2006.
77. Anderson C, Schumacker RE. A Comparison of Five Robust Regression Methods With Ordinary Least Squares Regression: Relative Efficiency, Bias, and Test of the Null Hypothesis. *Understanding Statistics* 2003, 2(2):79-103.
78. Lachin JM. *Biostatistical Methods The Assessment of Relative Risks*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000.
79. DasGupta A. *Asymptotic Theory of Statistics and Probability*: Springer; 2008.
80. Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE. Prevention of hypotension during spinal anesthesia: a comparison of intravascular administration of hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 1997, 84(1):111-114.
81. Lin CS, Chiu JS, Hsieh MH, Mok MS, Li YC, Chiu HW. Predicting hypotensive episodes during spinal anesthesia with the application of artificial neural networks. *Comput Methods Programs Biomed* 2008, 92(2):193-197.
82. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992, 76(6):906-916.

83. Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, Hempelmann G. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg* 2002, 94(6):1521-1529, table of contents.
84. Klohr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010, 54(8):909-921.
85. Dahlgren G, Irestedt L. The definition of hypotension affects its incidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010, 54(8):907-908.
86. Parsloe C. Bradycardia and hypotension during spinal anesthesia: early observations. *History of Anesthesia* 2002, 1242:185-188.
87. Evans CH. *Spinal anesthesia*: Heinemann; 1929.
88. Naumova EN, Must A, Laird NM. Tutorial in Biostatistics: Evaluating the impact of 'critical periods' in longitudinal studies of growth using piecewise mixed effects models. *Int J Epidemiol* 2001, 30(6):1332-1341.
89. Moscatelli A, Mezzetti M, Lacquaniti F. Modeling psychophysical data at the population-level: The generalized linear mixed model. *J Vis* 2012, 12(11).
90. Freedman DA. Bootstrapping Regression-Models. *Annals of Statistics* 1981, 9(6):1218-1228.
91. Sharma D, Brown MJ, Curry P, Noda S, Chesnut RM, Vavilala MS. Prevalence and risk factors for intraoperative hypotension during craniotomy for traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012, 24(3):178-184.
92. Brenck F, Hartmann B, Katzer C, Obaid R, Bruggmann D, Benson M, Röhrig R, Junger A. Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: identification of risk factors using an anesthesia information management system. *J Clin Monit Comput* 2009, 23(2):85-92.

ÖZGEÇMİŞ

Anıl Aktaş Samur, 12 Ocak 1980 yılında Ankara’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ankara’da tamamladı. 1998 yılında lisans eğitime başladığı Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik bölümünden 2002 yılında mezun oldu. 2003 yılı Eylül döneminde Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda ve yine aynı zamanda Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans eğitime başladı. 2006 yılı Ocak döneminde Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı’nda doktora eğitime başladı. Halen burada araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.

E K L E R

Veri Girişi İçin Anestezi Formu

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON AD. ANESTEZİ VE DEĞERLENDİRME FORMU															Doğru No. 436231		
ADI SOYADI	KAS 89				KAN GRUBU	Son beslenme saati				ODA NO	SIRA NO				ANESTEZİ YÖNETİMİ	TARİH	
SAAT	0	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45	TOPLAM
NONDEPOLARİZAN	mg																
DEPOLARİZAN	mg																
HİPNOTİK	mg																
OPIOİD	mg																
AZOT / HAVA	Litre/dak.																
OKSİJEN	Litre/dak.																
İNHAL ANESTEZİK	vol %																
DİĞER İLAÇLAR																	
Jutokan	4mg																
M. Heavy	8mg																
Leşif	1mg																
OTOLOG KAN	ml																
KAN / PLAZMA	ml																
KOLLOİD	ml																
KRİSTALOID	ml																
KAN BASINCI	X																
NABİZ	■																
ANES. BAŞ	A																
GİRİŞ-ÇIKIŞ	↔																
OP. BAŞ	●																
ASPIRASYON	?																
SPONTAN E.	+																
UYANMA	▲																
SpO ₂ /FIO ₂	100 100 100																
ETCO ₂ inh. Anest.																	
Penk hava yolu basıncı	Spontan Spontan Spontan																
Tidal volüm / Frekans	nasal or nasal or nasal or																
İdrar miktarı / Vücut ağırlığı																	
EKG/ÇVP	SRES (+) VES (+) VES (+)																
Anestezi Başl.:	Havayolu				Sponjan				Maske				Ventilasyon				
Operasyon Başl.:	Sponjan				Trakeotomi				Tüp (oral/nazal)				PPV				
Damar yolu	Acıklama				Pozisyon				Toplam kan kaybı				Volüm replasmanı				
IV no	Sag				Sol				Supine				Sag lateral				
IV no	Sag				Sol				Pronc				Sol lateral				
IV no	Sag				Sol				Anest. monitörizasyonu				Gözetler kapatıldı				
ART no	Sag				Sol				EKG, NIBP, SpO ₂				Başlangıç noktaları				
ÇVP no	Sag				Sol				Yapılan ameliyat				Solumun sesleri				
PA no	Sag				Sol				TUR-P + TUR-U				Toplam idrar miktarı				
Operasyon/Tanı	P. Kol				Anestezi				Cefrat - Ombukt				Anestezi teknisyeni				
U	Şişir				Kan Basıncı				Kan tonusu								
Y	Aşılı kopece				126/75 nullg				Spmal ile								
A	Liyonada				Spartan												
N	Kasıkta				G: 0,88				kor 241				Servise gönderilme saati				
M	Halko				HB: 10,4				lac: 3,3				Servise gönderilme (İmza)				
A	Halko				gönderildi								Rev.No:03				

Evaluation of JPEG and JPEG2000 Compression Algorithms for Dermatological Images

DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03538.x

JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of JPEG and JPEG2000 compression algorithms for dermatological images

KH Gulkesen,^{†,*} A Akman,[‡] YK Yuce,[†] E Yilmaz,[‡] AA Samur,[†] F Isleyen,[†] DS Cakcak,[‡] E Alpsoy[‡][†]Department of Biostatistics and Medical Informatics, [‡]Department of Dermatology, Akdeniz University, Medical Faculty, Antalya, Turkey

*Correspondence: KH Gulkesen. E-mail: hgulkesen@akdeniz.edu.tr

Abstract

Background Some image compression methods are used to reduce the disc space needed for the image to store and transmit the image efficiently. JPEG is the most frequently used algorithm of compression in medical systems. JPEG compression can be performed at various qualities. There are many other compression algorithms; among these, JPEG2000 is an appropriate candidate to be used in future.

Objective To investigate perceived image quality of JPEG and JPEG2000 in 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40 and 1 : 50 compression rates.

Methods In total, photographs of 90 patients were taken in dermatology outpatient clinics. For each patient, a set which is composed of eight compressed images and one uncompressed image has been prepared. Images were shown to dermatologists on two separate 17-inch LCD monitors at the same time, with one as compressed image and the other as uncompressed image. Each dermatologist evaluated 720 image couples in total and defined whether there existed any difference between two images in terms of quality. If there was a difference, they reported the better one. Among four dermatologists, each evaluated 720 image couples in total.

Results Quality rates for JPEG compressions 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40 and 1 : 50 were 69%, 35%, 10% and 5% respectively. Quality rates for corresponding JPEG2000 compressions were 77%, 67%, 56% and 53% respectively.

Conclusion When JPEG and JPEG2000 algorithms were compared, it was observed that JPEG2000 algorithm was more successful than JPEG for all compression rates. However, loss of image quality is recognizable in some of images in all compression rates.

Received: 15 September 2009; Accepted: 10 November 2009

Keywords

data compression, dermatology, photography

Conflicts of interest

None.

Introduction

Since digital images have been used in health domain, picture archiving and transmission has become pretty easy. The clinical applications of digital photography are numerous.¹⁻⁴ Digital images, including dermatoscopic images, can be used to document clinical information.⁵ Changes in skin lesions can readily be documented and monitored through serial imaging.⁶ Clinical photography may also help histopathological diagnosis.⁷ Approximately 85% of the dermatologists in New York City use camera and ratio of digital cameras is increasing.⁸ Digital photography is also useful in the relatively new area of teledermatology.⁹

Although digital imaging is cheaper than conventional methods, digital image archiving and transmission still has a cost. Some

compression methods are used to reduce the disc space needed for the image, store and transmit the image efficiently.¹⁰ However, as image quality may have critical value in medicine, each compression method and ratio must be evaluated.

Joint Photographic Experts Group (JPEG, JPG) is an image compression standard, which was declared by Joint Photographic Expert Group in 1992. Since then, it has been the predominant image file format, which is used in wide spectrum of applications including World Wide Web and digital photography. It is the most frequently used algorithm of image compression in medicine also.¹¹ JPEG compression can be performed at various qualities. All digital cameras currently in the market support JPEG format and almost all compact digital cameras are capable of saving

pictures only in JPEG format. Although there are differences in some technical details in JPEG file specifications, they share many common features. In JPEG's compression algorithm, the image is divided into 8×8 pixel blocks and image information in each block is summarized by a mathematical function called discrete cosine transform. JPEG compression can be performed at various qualities. However, dividing the image into blocks can be held responsible for pixelization artefact and blurring, which can be observed especially in high compression rates. In spite of its wide use, JPEG file format has some weaknesses and research continues to find better compression methods.¹²

There are many other compression algorithms; among these, JPEG2000 (JP2) may be an appropriate candidate to be used for medical image compression in future.¹³ Joint Photographic Expert Group announced this algorithm and its file format in 2000. JPEG2000 compression algorithm uses a different mathematical function called discrete wavelet transform to summarize image information and it does not need to divide the image into blocks. It is generally accepted that it achieves higher image quality compared with JPEG, specifically in high compression rates, which is attributed to the use of discrete wavelet transform. Another advantage of JPEG2000 over JPEG comes with its multi-resolution decomposition structure. JPEG2000, as an output of its progressive sub-band transform, i.e. discrete wavelet transform, a multi-resolution image is obtained. In other words, a JPEG2000 file, along with the original file, contains the same image at different resolutions. Also, it is capable of generating both lossy and lossless image compressions. Its main drawback is the need for higher computer performance during encoding and decoding.¹⁴

There are several studies on both methods in the medical literature. JPEG compression was reported to be useful for histopathological microscopic images.¹⁵ Fifty times magnified digital videomicroscope melanocytic lesion images have shown no significant loss of image quality by 1:30 JPEG compression.¹⁶ For ultrasonographic images, nine times JPEG compression is possible without recognizable loss of quality.¹⁷ In a study on mammography images, the authors have reported 50 times compression without loss of diagnostic quality using JPEG2000 compression.¹⁸ JPEG2000 algorithm has been reported to be more successful than JPEG algorithm in a radiology study on various image types.¹⁹ Evaluation of retinal images with JPEG and wavelet compression of 1.5 MB images resulted in acceptable image quality for 29 kB JPEG and 15 kB wavelet compressed files.²⁰ Performance of classic JPEG and JPEG2000 algorithms is equivalent when compressing digital images of diabetic retinopathy lesions from 1.26 MB to 118 kB and 58 kB. Higher compression ratios show slightly better results with JPEG2000 compression.²¹

In spite of frequent use of digital images in dermatology, only a couple of studies to evaluate the effect of image compression on clinical macroscopic images have been performed up to date. It was reported that dermatologist's diagnostic performance was the same for both JPEG and fractal image formats up to 1 : 40 com-

pression.²² According to the other study, lossy JPEG2000 compression was slightly less efficient than JPEG, but preserved image quality much better, particularly at higher compression factors. It was concluded that for its good image quality and compression ratio, JPEG2000 appears to be a good choice for clinical/video-microscopic dermatological image compression.¹⁰

The aim of this study was to investigate perceived image quality of JPEG and JPEG2000 in various compression rates.

Materials and methods

Ethical Committee approval was obtained for the study. In total, 90 photographs in digital negative (RAW) format were taken from patients who came to dermatology outpatient clinics. The lesions which have educational value had been selected for taking photographs. Educational value had been determined by faculty of Dermatology Department. The photographs were taken by Canon EOS 40D body, Canon EF 50 mm $f/2.5$ Compact Macro lens, Canon EF 28–200 mm $f/3.5-5.6$ USM Standard Zoom lens and Canon Speedlite 580EX flash (Canon Inc., Tokyo, Japan).

Uncompressed images were processed using Adobe Photoshop CS3 software (Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA). For JPEG2000 recognition of Adobe Photoshop, LEADJ2K plug-in (Lead Technologies Inc, Charlotte, NC, USA) was installed. RAW files were converted to uncompressed Tagged Image File Format (TIFF) file, a file format which is equivalent to Bitmap image file format (BMP) and recognized by most of the imaging software. Subsequently, 3888×2592 images were resampled by bicubic sharper method. Horizontal images were resampled to 972×648 pixels and vertical images were resampled to 648×972 pixels. The sizes of the images were determined according to resolution of the monitors. Each image was saved in JPEG and JPEG2000 file formats, by 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40 and 1 : 50 compression rates. So, for each patient (image), a set which is composed of eight compressed images and one uncompressed image has been prepared.

Images were shown to dermatologists on two separate 1280×1024 resolution 17-inch LCD monitors (IBM Thinkvision) at the same time as pairs with no specific order pattern, i.e. being one is compressed and the other is uncompressed or *vice versa*. For instance, image pairs were like the following, (uncompressed, JPEG-n), (JPEG2000-n, uncompressed), (JPEG-n, uncompressed), where n stands for a compression rate. The dermatologists were told that one of the images was uncompressed, but they did not know which one. By the help of Irfanview plug-ins 4.10 for JPEG2000 visualization, slideshow function of Irfanview 4.10 (<http://www.irfanview.com>) was used for demonstration. The monitors were calibrated using Monitor Calibration Wizard 1.0 (<http://www.hex2bit.com>).

Each dermatologist defined whether there was a difference between two images by quality. If there was a difference, they reported a better one. Among four dermatologists, each has evaluated 720 image couples in total.

By the evaluations of dermatologists, a quality rate was calculated for each compression rate and method. Quality rate was calculated as 100%-(% of selected compressed images-% of selected uncompressed images).

Rater agreement was tested by multirater kappa test (<http://justus.randolph.name/kappa>). Detection of quality difference was tested by chi-square for each compression rate and algorithm, using spss software (Statistical Package for Social Sciences, v11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The data were preprocessed to equally distribute 'they are same' decisions to compressed and uncompressed groups.

Results

Details of evaluation of dermatologists are presented in Table 1. They have similar opinions, but dermatologist-4 has irregular decisions and has quality rates over 100%, a result of preferring compressed images. Kappa value for rater agreement is 0.390. When Dermatologist-4 is excluded, kappa value rises to 0.471. The mean of quality rates of the other three dermatologists are shown in Fig. 1. Quality rates for JPEG compressions 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40 and 1 : 50 were 69%, 35%, 10% and 5% respectively. Quality rates for corresponding JPEG2000 compressions were 77%, 67%, 56% and 53% respectively. JPEG2000 compression has significantly better quality than JPEG algorithm ($P < 0.001$ for all compression rates).

Discussion

Joint Photographic Experts Group compression is frequently used in medicine and reported to be useful in low compression rates.^{17,20,21} In last couple of decades, several studies comparing it with other compression algorithms have appeared in biomedical literature. The aim of these studies can be summarized as to find another algorithm which yields better image quality in high compression rates. Among other compression algorithms, JPEG2000 is possibly the most frequently studied one and most of the studies reported that JPEG2000 is more efficient than JPEG in high compression rates.^{10,19-21} On the other hand, it is

seen that the result of the studies are not very consistent with each other. There are significant methodological differences between the studies. The source of the image may be digital camera,¹⁰ a radiological modality¹⁸ or scanned transparent.^{20,22} It may be coloured¹⁰ or black and white.²⁰ Compression rates show variability, and most importantly, evaluation method of 'quality' and statistical methods differ significantly. The images were visualized by using variable monitors and even standard light box.¹⁸ In some studies, the raters have been asked to give a quality score to each image;²² some studies were based on diagnostic value of the image¹⁸ and some were based on comparison of images.¹⁷ In some studies, mathematical analyses of compressed files were performed.^{10,19}

Some studies report that there is no significant quality loss for 1 : 30 compressed JPEG and 1 : 50 compressed JPEG2000 images.^{16,18} However, our raters report detectable loss of quality nearly 20% of JPEG2000 and 30% of JPEG compressed images when they compressed in 1 : 20 ratio. In all compression rates, JPEG2000 had higher quality rates than JPEG images. In several studies, JPEG2000 algorithm has been reported more successful than JPEG algorithm.

However, most of these differences reflect different approaches to digital image. Will it be used for diagnosis, education, follow-up, print, analysing by computer software or legal issues? Images for each of these requirements may have different features. In our study, we have tried to look at the problem from human perception point, to detect recognizable quality differences by experienced dermatologists. Naturally, the same compressed image may be sufficient for one purpose, insufficient for another purpose.²³ For example, the image may be useful for slide presentations, but may have insufficient quality for printing. If a multipurpose image archive is considered, sufficient quality for all the purposes is desired. Our study shows that there is a recognizable loss of image quality in dermatological images even in 1 : 20 compression rates for both for JPEG2000 and JPEG, even though the former method is better. In study of Guarneri *et al.*, perceived image quality is nearly equal to uncompressed files for 1 : 5 JPEG and 1 : 14

Table 1 Decision of four dermatologists on image couples

Compression	Dermatologist-1 Age: 34, 10 YE				Dermatologist-2 Age: 50, 21 YE				Dermatologist-3 Age: 44, 18 YE				Dermatologist-4 Age: 31, 3 YE			
	U	S	C	QR	U	S	C	QR	U	S	C	QR	U	S	C	QR
JPEG 1 : 50	86	3	1	6	82	8	-	9	88	2	-	2	86	4	-	4
JPEG 1 : 40	85	5	-	6	69	20	1	24	89	1	-	1	58	16	16	53
JPEG 1 : 30	54	36	-	40	53	35	2	43	69	21	-	23	73	9	8	28
JPEG 1 : 20	14	75	1	86	24	59	7	81	54	35	1	41	12	41	37	128
JPEG2000 1 : 50	33	57	-	63	43	41	6	59	59	28	3	38	56	22	12	51
JPEG2000 1 : 40	30	60	-	67	38	43	9	68	60	29	1	34	32	26	32	100
JPEG2000 1 : 30	14	76	-	84	38	45	7	66	45	42	3	53	61	24	5	38
JPEG2000 1 : 20	11	79	-	88	23	62	5	80	33	57	-	63	13	33	44	134

YE, years of dermatology experience; U, uncompressed image is better; S, they are the same; C, compressed image is better; QR, quality rate.

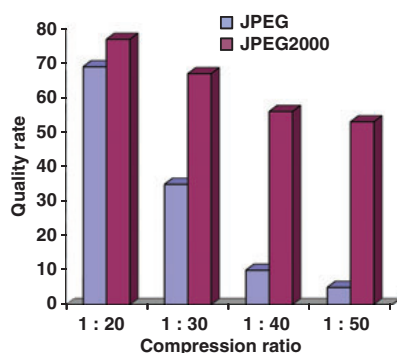


Figure 1 Mean quality rates according to three dermatologists for JPEG and JPEG2000 compression methods.

JPEG2000 compression rates.¹⁰ In future studies, other compression algorithms and lower compression rates of JPEG and JPEG2000 algorithms should be investigated for finding a fully satisfying compression method for digital dermatology images.

In the present study, four dermatologists were our raters. However, one of our raters was statistically inconsistent with the other raters. In previous studies, inconsistency of raters has been reported and it seems that there is a personal variation for perception of image quality.²⁴ Interestingly, inconsistent rater in this study was the youngest one, who can be considered as more close to the computer-age culture. However, the rater has the shortest dermatology practice, and the least experience in using digital dermatology images for education and presentation among the raters. So the experience may be an important factor for rater reliability.

In conclusion, when JPEG and JPEG2000 algorithms were compared, it was seen that JPEG2000 algorithm was more successful than JPEG for all of the compression rates in dermatological images. However, 1 : 20 compressed images of both algorithm have recognizable loss of quality and lower compression rates should be considered for the images which are considered for multipurpose use.

References

- Papier A, Peres MR, Bobrow M, Bhatia A. The digital imaging system and dermatology. *Int J Dermatol* 2000; **39**: 561–575.
- Aspres N, Egerton IB, Lim AC, Shumack SP. Imaging the skin. *Australas J Dermatol* 2003; **44**: 19–27.
- Fawcett RS, Widmaier EJ, Cavanaugh SH. Digital technology enhances dermatology teaching in a family medicine residency. *Fam Med* 2004; **36**: 89–91.
- Kaliyadan F. Digital photography for patient counseling in dermatology – a study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; **22**: 1356–1358.
- Rushing ME, Hurst E, Sheehan D. Clinical Pearl: the use of the handheld digital camera to capture dermoscopic and microscopic images. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**: 314–315.
- Chamberlain AJ, Dawber RP. Methods of evaluating hair growth. *Australas J Dermatol* 2003; **44**: 10–18.
- Fogelberg A, Ioffreda M, Helm KF. The utility of digital clinical photographs in dermatopathology. *J Cutan Med Surg* 2004; **8**: 116–121.
- Scheinfield NS, Flanigan K, Moshiyakhov M, Weinberg JM. Trends in the use of cameras and computer technology among dermatologists in New York City 2001–2002. *Dermatol Surg* 2003; **29**: 822–825.
- Eedy DJ, Wootton R. Teledermatology: a review. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 696–707.
- Guarneri F, Vaccaro M, Guarneri C. Digital image compression in dermatology: format comparison. *Telemed J E Health* 2008; **14**: 666–670.
- Siegel DM. Resolution in digital imaging: enough already? *Semin Cutan Med Surg* 2002; **21**: 209–215.
- Miano J. *Compressed image file formats: JPEG, PNG, GIF, XBM, BMP*. Addison Wesley Longman Inc, Reading, MA, 1999.
- Puniene J, Punys V, Punys J. Medical image compression by cosine and wavelet transforms. *Stud Health Technol Inform* 2000; **77**: 1245–1249.
- Acharya T, Tsai PS. *JPEG2000 standard for image compression: Concepts, algorithms and VLSI architectures*. Wiley Interscience, Hoboken, NJ, 2005.
- Foran DJ, Meer PP, Papatomas T, Marsic I. Compression guidelines for diagnostic telepathology. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 1997; **1**: 55–60.
- Seidenari S, Pellacani G, Righi E, Di Nardo A. Is JPEG compression of videomicroscopic images compatible with teliagnosis? Comparison between diagnostic performance and pattern recognition on uncompressed TIFF images and JPEG compressed ones. *Telemed J E Health* 2004; **10**: 294–303.
- Persons KR, Hangiandreou NJ, Charboneau NT et al. Evaluation of irreversible JPEG compression for a clinical ultrasound practice. *J Digit Imaging* 2002; **15**: 15–21.
- Penedo M, Souto M, Tahoces PG et al. Free-response receiver operating characteristic evaluation of lossy JPEG2000 and object-based set partitioning in hierarchical trees compression of digitized mammograms. *Radiology* 2005; **237**: 450–457.
- Shiao YH, Chen TJ, Chuang KS et al. Quality of compressed medical images. *J Digit Imaging* 2007; **20**: 149–159.
- Eikelboom RH, Yogesan K, Barry CJ et al. Methods and limits of digital image compression of retinal images for telemedicine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 1916–1924.
- Conrath J, Erginay A, Giorgi R et al. Evaluation of the effect of JPEG and JPEG2000 image compression on the detection of diabetic retinopathy. *Eye* 2007; **21**: 487–493.
- Sneiderman C, Schosser R, Pearson TG. A comparison of JPEG and FIF compression of color medical images for dermatology. *Comput Med Imaging Graph* 1994; **18**: 339–342.
- Tanaka M. Minimum requirements for digital images in dermatological publications. *Clin Exp Dermatol* 1999; **24**: 427.
- Ween B, Kristoffersen DT, Hamilton GA, Olsen DR. Image quality preferences among radiographers and radiologists. A conjoint analysis. *Radiography* 2005; **11**: 191–197.