



T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MESANE KANSERLİ HASTALARDA MARKOV  
MODELLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Amine Bayraklı**

BİYOİSTATİSTİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

ANKARA, 2017



T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MESANE KANSERLİ HASTALARDA MARKOV  
MODELLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Amine Bayraklı**

BİYOİSTATİSTİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

ANKARA, 2017

T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mesane Kanseri Hastalarda Markov Modelleri

Amine BAYRAKLI

Yüksek Lisans Tezi

04.04.2017

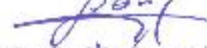
Tez Danışmanı:

Prof. Dr. S. Yavuz SANISOĞLU



Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Gamze Özel KADILAR



Doç. Dr. Serdal Kesan KÖSE



Yrd. Doç. Dr. Mesut AKYOL,



Yrd. Doç. Dr. Mevlâ DİNÇER



Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Özen ÖZENSOY GÜLER



Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.  
04.04.2017

Amine Bayraklı



*“Sevgili aileme ithaf ediyorum.”*



## TEŐEKKÜR

Tez çalışmam sırasında benden yardımlarını ve desteğini hiç esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her adımında beni yönlendiren kıymetli hocam, tez danışmanın Prof. Dr. Yavuz Sanisoğlu'na,

Tezimin eř danışmanı olan, lisans eğitimimden beri iten ilgi ve alakasıyla yanımda olan, engin bilgisiyle tezimde karşılaştığım problemlerle yakından ilgilenen sevgili hocam Doç. Dr. Gamze Özel Kadılar'a,

Tezimin uygulama verilerini elde etmemde büyük yardımları olan kıymetli hocam Doç Dr. Abdullah Erdem Canda'ya ve Dr. Davut Kamacı'ya,

Yüksek lisans eğitimine başlarken tanıştığım, her zaman yanımda olan ve tezimi yazarken destek ve yardımlarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Hilal Selim ve Hatice Aktaş'a,

Küçüklüğümden itibaren beni okuma ve öğrenme aşkıyla büyüten, her zaman yanımda olan ve tezimin yazım süresince benden desteklerinin esirgemeyen sevgili anne ve babama ve kardeşleri olduğum için kendimi şanslı addettiğim canım ablam ve kardeşime, gösterdikleri fedakarlık ve yardımlar için,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Amine Bayraklı

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Mesane Kanseri .....	3
2.1.1. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.2. Evrelendirme.....	6
2.1.3. Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.4. Tedavi Yöntemleri .....	8
2.2. Medikal Prognozda Markov Süreçleri .....	9
2.2.1. Markov Modelleri .....	10
2.2.2. Markov Zincirlerinin Matematiksel Açıklaması.....	10
2.2.3. Markov Modellerinin Medikal Prognozda Kullanımı .....	19
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>32</b>
3.1. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Süreci.....	32
3.2. İstatistiksel Analiz .....	33
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>34</b>
4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri .....	34
4.2. Temel Matris Çözümlemesi Yardımıyla Sistektomi Öncesi Beklenen Yaşam Süresinin Hesaplanması .....	35
4.3. Markov Kohort Simülasyonu ile Sistektomi Öncesi Beklenen Yaşam Süresinin Hesaplanması.....	39
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>44</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>45</b>
<b>8. EKLER</b> .....	<b>48</b>
8.1. EK-1 ÖZGEÇMİŞ FORMU.....	48



## ÖZET

### Mesane Kanserli Hastalarda Markov Modelleri

Mesane kanseri dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Sigara, mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür. Bu çalışmanın amacı, mesane kanserinin prognoz tahmininde ve sistektomi öncesi yaşam beklentisinin hesaplanmasında Markov süreçlerinin nasıl kullanıldığının anlatılmasıdır.

Çalışmaya, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde TUR-MT (transüretral rezeksiyon) uygulanan 193 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 20.0 ve MS-Excel 2007 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu amaçla Temel Matris Çözümlemesi, Markov Kohort yaklaşımı ve Monte Carlo benzetim (simülasyon) teknikleri uygulanmış ve sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

Temel Matris Çözümlemesine göre yüksek risk taşıyan hastalara ortalama 5 yıl sonra sistektomi uygulanmaktadır. Kohort yaklaşımına göre sigara içmeyen bireylerin ortalama 6 yıl sonra sistektomi olması beklenirken, Monte Carlo simülasyon sonuçlarına göre, sigara paket yıl miktarı 30'dan az olan bireyler ortalama 36 yıl sonra sistektomi ameliyatı olacaktır.

Türkiye'de, tıpta karar destek sistemlerinde Markov modellerinin kullanılması açısından bu tez öncü çalışmalardan biridir. Sigara kullanımının artmasıyla sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi de artış göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Markov Süreçleri, Mesane Kanseri, Karar Destek Sistemleri

## **ABSTRACT**

### **Markov Models for Patients with Bladder Cancer**

Bladder cancer is one of the most common cancers in the world. Cigarette smoking is the major risk factor affecting bladder cancer. The aim of this study is to show how Markov process may be used to estimate the expected survival before cystectomy and understand bladder cancer prognosis.

The 193 patient who have undergone transurethral resection were attendend to our study from Ankara Atatürk Education and Research Hospital. Data were collected and analyzed using IBM SPSS Statistics 20.0 and MS-Excel 2007. Fundemantal Matrix Solution, Markov Cohort Approach and Monte Carlo Simulation are used. Accuracy rate was presumed  $p < 0.05$  when result was criticizing.

According to Fundemantal Matrix Solution, patients at high risk will undergo cystectomy after 5 years. The expected survival is 6 years for non-smoker patients, in Cohort approach. Patients who smoke less than 30 packets of cigarette per year will undergo cystectomy after 36 years according to Monte Carlo simulation.

This thesis is one of first studies using Markov process in medical decision making in Turkey. We found that the use of cigarette is associated with a significant increase in the expected survival before cystectomy.

**Keywords:** Bladder Cancer, Decision Making System, Markov Process

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

IARC:	International Agency for Research on Cancer
UICC:	The Union for International Cancer Control
TNM:	Tümör-Nod-Metastaz
TUR:	Transüretral Rezeksiyon
IVP:	Intravenöz Pyelografi
US:	Üriner Ultrason
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRI:	Magnetic Resonance Imaginig
BCG:	Bacille Calmette-Guerrin



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide).....	3
<b>Şekil 2.2</b> Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013).....	4
<b>Şekil 2.3.</b> Rasgele üryüş.....	11
<b>Şekil 2.4.</b> Geçiş olasılıkları matrisinde (P) bulunan 4 hücre, yutucu durumlar ve geçici durumlar arasındaki tek adım geçişlerini vermektedir.....	16
<b>Şekil 2.5.</b> 3 durumlu Markov Modeli.....	20
<b>Şekil 2.6.</b> Örnek matris.....	25
<b>Şekil 2.7.</b> Monte Carlo Simülasyonu.....	29
<b>Şekil 2.8.</b> Duruma bağımlı artan yarar ilaveli Monte Carlo simülasyonu.....	31
<b>Şekil 4.1.</b> Sigara paket yıl miktarı ve patolojik evre değişkenlerinin sistektomi ilişkisine yönelik markov modellerinin karar ağacı yardımıyla gösterimi.....	37

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Mesane Kanseri 2002 TNM Sınıflandırması.....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Markov Kohort Simülasyonu .....	28
<b>Tablo 4.1.</b> Bireylere ait değişkenlerin dağılımları.....	34
<b>Tablo 4.2</b> Sigara ve patolojik evre değişkenlerinin yaşa bağlı dağılımları. ....	35
<b>Tablo 4.3.</b> Sigara paket yıl miktarına göre sistektomi dağılımı .....	35
<b>Tablo 4.4.</b> Patolojik evre ve sistektomi dağılımı .....	36
<b>Tablo 4.5.</b> Temel Matris Çözümlemesi, Markov Modellerine Yönelik Geçiş Matrisleri ve Yaşam Beklentisi .....	39
<b>Tablo 4.6.</b> Markov Model 1 için Markov Kohort Simülasyonu Hesabı .....	40
<b>Tablo 4.7.</b> Markov Kohort Simülasyonu, Markov Modellerine Yönelik Yaşam Beklentis .....	41

## 1. GİRİŞ

Mesane kanseri dünya genelinde yüksek insidansa sahip önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (1). Tüm kanserler içinde Batı ülkelerinde dördüncü veya beşinci sırada yer alan mesane kanseri genitoüriner kanserler içinde de ikinci sırada yer almaktadır (2).

Mesane kanseri dünyada tüm kanser türleri içinde erkeklerde 4. kadınlarda ise 10. sırada yer almaktadır. Mesane kanseri görülme oranı erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazladır (3).

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebileceği gibi genellikle orta ve ileri yaşın hastalığı olarak tanımlanır. Ayrıca mesane kanseri insidansı yaşa bağlı olarak artış gösterir (4). İdrar kesesi kanserine yakalanma rizikosunu azaltan en önemli tedbir, sigara içmemek ya da sigarayı bırakmaktır (5).

Klinik karar verme süreçlerinde kullanılan en yaygın metotlardan biri karar ağaçlarıdır. Ağaç yapısı gereği, tedaviyi etkileyen tüm faktörler ve o faktörlere bağlı çıkabilecek sonuçlar yönetilebilir daha küçük parçalara ayrılır ve olasılık sonuçlarıyla en uygun tedavi yöntemi seçilir (6).

Karar ağaçları, veri madenciliğinin en çok başvurulan uygulama alanlarından biridir. Basit kayıt sisteminden teknolojik kayıt sistemine geçilmesi sağlık kayıtlarının düzenli bir şekilde kaydedilmesi kolaylığını sağlamıştır. Her geçen gün artan bu veriden anlamlı sonuçlar üretilmesi çok önemlidir. Karar ağaçlarının fazla miktardaki veriye kolay uygulanması, tıp alanında da kullanımını artırmıştır.

Alternatif tedavi planlarının olduğu bir ortamda prognoz tahmini, bir doktorun tedaviyle ilgili karar verme sürecini etkileyen önemli faktörlerden biridir. 5 yıllık sağkalım oranı, sağkalım eğrisi, yaşam beklentisi analizleri kabaca bu alanda kullanılan tahmin metodlarıdır. Beck ve Pauker'a göre (1983) standart karar verme yöntemlerine ek olarak tıpta da gerek matematiksel işlemlerinin kolaylığı gerekse

birçok klinik probleme uygulanabilir olması sebebiyle Markov modelleri alternatif bir metot olarak kullanılmaktadır (6).

Bu tezin amacı, mesane kanserinin medikal prognoz tahmininde ve yaşam beklentisinin kesin değerlendirmesinde karar ağaçları yardımıyla Markov süreçlerinin nasıl kullanıldığının anlatılmasıdır.

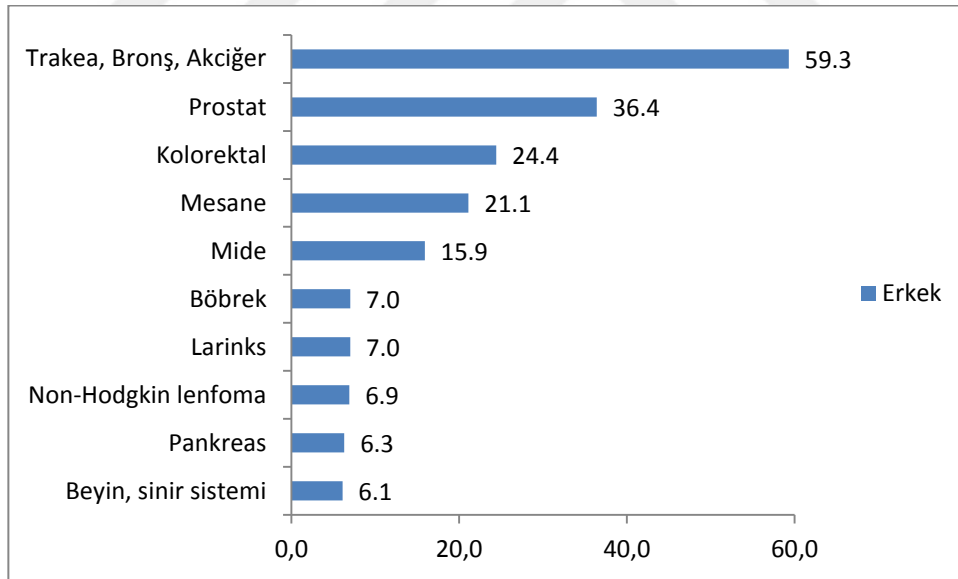


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mesane Kanseri

Kanser tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ciddi sağlık problemlerinden biridir. Bu sebeple kanserin erken teşhis ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Gelişen sağlık teknolojisi ve ilaçlar sayesinde kanser tedavisinde ciddi başarılar elde edilebilmektedir. Bu başarının temel etmenlerinden biri de kanser kayıt sistemidir.

Kanser kayıt sistemi, kanser görülme sıklığının saptanmasındaki en doğru yöntemdir. Bu sistemde kullanılan kanser kayıt formları ile elde edilen bilgi sayesinde kanserin toplum üzerindeki etkisini kontrol etmek ve değerlendirmek amaçlanmaktadır (7).



**Şekil 2.1.** Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)(Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide) (8)

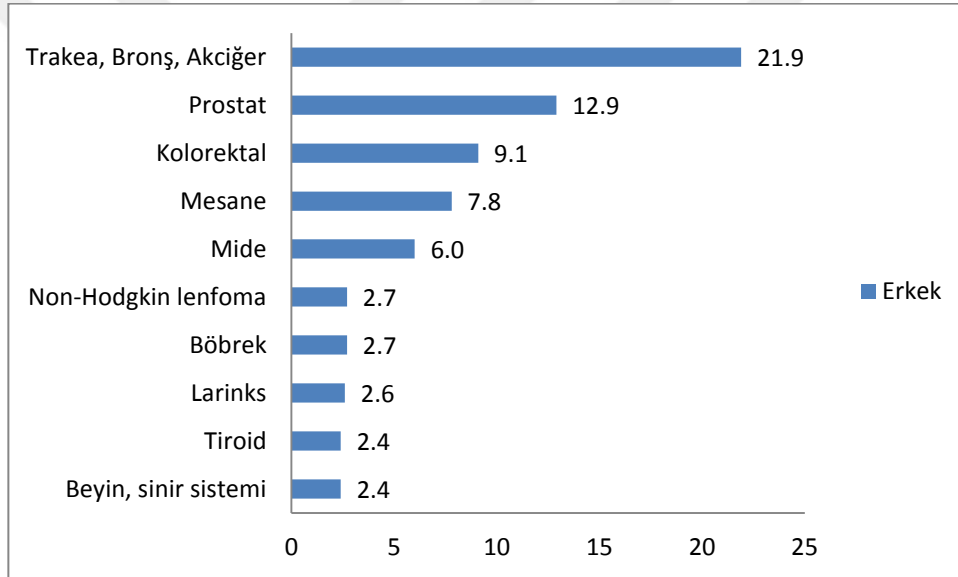
Mesane tümörleri organizmanın en sık görülen tümörlerindendir (9). Mesane kanseri tanısı, dünya genelinde bir yılda 330 bin erkeğe ve 100 bin kadına



konulmaktadır. Mesane kanseri, tüm kanser türleri içerisinde Türkiye’de erkeklerde 4’üncü ve kadınlarda da 13’üncü sırada görülmektedir (10). Mesane tümörleri kadın hastalarda erkeklere oranla daha az görülmesine rağmen, prognoz, genel olarak daha kötü seyretmektedir (11).

Sağlık Bakanlığının 2016 yılında yayınlanan kanser istatistiklerine göre, Türkiye’de 2013 yılında, erkek bireylerin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına göre, en sık kanser türleri içinde mesane kanseri 4. sıradadır (Şekil 2.1).

Erkek bireylerde tüm yaş gruplarında mesane kanseri %7.8 görülme oranıyla dördüncü sıradadır (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013) (8)

Uluslararası Kanser Ajansının 2012’de yayınladığı verilere göre erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türü içinde mesane kanseri olduğu görülmektedir (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı (8)

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

\*Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013

### 2.1.1. Etyoloji ve Risk Faktörleri

“Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler; mesleki kimyasallara maruz kalma, sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar alınması olarak söylenebilir” (12).

Sigara, mesane kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. İçme dozu ile riskin arttığı ve sigarayı bırakanlarda 2 ile 4 yıl içinde % 30-60 azaldığı bildirilmiştir. (2). Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır. Risk içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanının inhalasyon miktarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte riskin sigarayı bıraktıktan sonra normal seviyeye inmesi 20 yılı bulmaktadır (4).

Kahve içiminin de tümöre neden olduğu bir varsayımdan ibarettir. Ancak kahve içiminin çok yaygın olması; beraberinde sigara ve suni tatlandırıcının da kullanılması bu ilişkiye neden olabilir (12).

Mesane kanserine yol açan genetik olaylar tam olarak bilinmemekle beraber onkojenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi birden çok mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir (2).

### 2.1.2. Evrelendirme

“Jewett ve Strong tarafından 1946’da geliştirilen ilk evreleme sisteminde, yüzeysel hastalık ile kasları invaze eden hastalık arasında bir ayırım önerilmiştir. Marshall bu sistemi 1952 yılında modifiye ederek mukozaya sınırlı tümörleri Evre 0; lenf nodu metastazını Evre D1 ve uzak metastazları da Evre D2 olarak ayırmıştır. Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (The Union for International Cancer Control; UICC) evreleme sistemini primer tümör (T evresi); lenf nodları (N evresi) ve metastaz sahaları (M evresi) olarak gruplara ayırmıştır (Tablo 2.2)” (12).

TNM’ye göre derecelendirme yapılırken göz önüne alınan noktalar, tümörün yayılma (T), lenf düğümlerinin hastalanma (N) ve hastalığın başka organlara sıçrama (M) derecesidir.

**Tablo 2.2.** Mesane Kanseri 2002 TNM Sınıflandırması (13)

<b>T-PRİMER TÜMÖR</b>	
<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümöre ait kanıt yok
<b>Ta</b>	Non-invaziv papiller karsinom
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ: flat tümör
<b>T1</b>	Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
<b>T2</b>	Tümör kas dokusunu tutmuş
	<b>T2a:</b> Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı)
	<b>T2b:</b> Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
<b>T3</b>	Tümör perivezikal dokuyu tutmuş
	<b>T3a:</b> Mikroskopik olarak
	<b>T3b:</b> Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
<b>T4</b>	Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş
	<b>T4a:</b> Tümör prostat, uterus veya vajeni tutmuş
	<b>T4b:</b> Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
<b>N – LENF NODLARI</b>	
<b>NX</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Tek bir lenf nodunda 2 cm veya daha küçük metastazlar
<b>N2</b>	Tek bir lenf nodunda 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük metastazlar, yada multipl lenf nodlarında 5 cm'den büyük olmayan metastazlar
<b>N3</b>	Bir lenf nodunda 5 cm'den büyük metastazlar
<b>M – UZAK METASTAZLAR</b>	
<b>MX</b>	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

### **2.1.3. Tanı Yöntemleri**

#### **2.1.3.1. Erken Teşhis ve Semptomlar**

Mesane kanserinde semptomların erkenden fark edilmesi, daha iyi bir prognoza giden yolun anahtarıdır. Hematüri, mesane kanserinin en sık karşılaşılan bulgusudur (4).

Hematüri yakınması olan ve mesane kanseri riski taşıyan bir hasta için uygun olan başlangıç tetkikleri intravenöz pyelografi (IVP), üriner ultrason (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Ancak günümüzde BT ürografi, hematüri ile incelenen hastalarda giderek US ve IV' nin yerini almaya başlamıştır (2).

Mesane kanserinin kesin teşhisi, mesanenin sistokopiyle muayenesi ve rezeksiyonla alınan lezyonun patolojik değerlendirilmesiyle mümkündür (4).

#### **2.1.4. Tedavi Yöntemleri**

Ebnöter (2010, s.2) şöyle açıklamaktadır: “İdrar kesesi kanserinin tedavisi, tümörün ne ölçüde yayıldığına bağlıdır. İdrar kesesi tümörlerinin üçte ikisi erken evrede teşhis edilir, yani tümör henüz sadece idrar kesesinin iç yüzeyindeki mukozayla sınırlıdır. Başlangıç evresindeki tümörler – tıpkı kamera sondasına benzer bir işlemle – idrar yolu kanalından idrar kesesine sokulan bir mini araç yardımıyla mukozadan kazınıp atılabilir (transuretral rezeksiyon TUR). Bazı hastalarda kazıma ameliyatından hemen sonra idrar kesesi, kanserli hücrelerin gelişmesini engelleyen bir sıvı ile yıkanır (lokal kemoterapi). Tümör mukozadan daha derinlere işlemişse, idrar kesesinin bütünüyle kesilip çıkarılması gerekir. Hastalık ileri aşamadaysa ya da idrar kesesinin alınması olanaklı değilse, kural olarak ışın tedavisi ve kemoterapiden oluşan karma bir tedavi gündeme gelir” (5).

## 2.2. Medikal Prognozda Markov Süreçleri

Tıbbi karar verme süreçleri, hastalığın teşhis ve tedavisi için hayati önem taşıyan bir konudur. Hekimlerin çok sık karşılaştıkları bu duruma yönelik birçok teorik yaklaşım vardır. Tosun, Bilge ve Saka'ya (2006) göre: “Bu yaklaşımların en önemlisi istatistiksel tekniklerin kullanıldığı ve temel olarak tüm alternatiflere olasılıkların atanması ile gerçekleştirilen geleneksel yöntemdir.” (14). Teknolojik yeniliklerin her geçen gün daha da çoğalması tıbbi karar destek sistemlerinde kullanılan bilişim tabanlı araçların yaygınlaşmasını da sağlamıştır. Bilgisayar destekli karar destek birimlerinin kullanımının artması hem hekimlere karar verme noktasında büyük kolaylıklar sunmuş hem de daha etkin sonuçların üretilmesine olanak sağlamıştır.

Hastalığın teşhisi esnasında hekimlerin en doğru kararı verebilmeleri için eldeki tüm veriyi kullanması önemlidir. Dahası istatistik temelli ve kanıta dayalı yöntemler, karar verme süreci esnasında yaşanan belirsizlikleri azalttığı için çok sık kullanılmaktadır.

Tanı-tedavi süreci hekimden-hekime, hastaneden-hastaneye ve ülkeden-ülkeye farklılık göstermektedir. Bu nedenle karar aşamasında ortaya çıkan bu belirsizlikleri azaltmada istatistiksel hesaplamalar önem taşımaktadır (15).

Alternatif tedavi planlarının olduğu bir ortamda prognoz tahmini, bir doktorun tedaviyle ilgili karar verme sürecini etkileyen önemli faktörlerden biridir. 5 yıllık sağkalım oranı, sağkalım eğrisi, yaşam beklentisi analizleri kabaca bu alanda kullanılan tahmin metodlarıdır (6).

Bir hastalığın tedavi süreci esnasında hekimler için önem arz eden konulardan biri de prognozun değerlendirilmesi ve ona uygun tedavinin belirlenmesidir. Bu noktada en doğru tedavi yönteminin seçilmesi hayati önem taşımaktadır.

Klinik karar verme süreçlerinde kullanılan en yaygın metotlardan biri karar ağaçlarıdır. Ağaç yapısı gereği, tedaviyi etkileyen tüm faktörler ve o faktörlere bağlı çıkabilecek sonuçlar yönetilebilir daha küçük parçalara ayrılır ve olasılık sonuçlarıyla en uygun tedavi yöntemi seçilir (6).

Karar ağaçları, kısa dönemli ve ameliyat sonrası beklenmedik komplikasyonların görülmesi gibi şansa bağlı ortaya çıkan problemlerin analizinde çok kullanışlıyken, uzun vadeli ve tekrar tekrar ortaya çıkma olasılığı olan problemlerle tedavi süreçlerinde çok gür dallanma yapısı sebebiyle çok tercih edilmemektedir (6). Bununla birlikte sağlık hizmetlerinin sunumu, her düzeydeki sağlık kurumlarının yönetimi ve sağlık politikalarının oluşturulmasında bir karar destek aracı olarak veri madenciliğinin kullanılması sağlık profesyonellerinin en optimal kararları almasına yardımcı olacaktır (16).

Standart karar verme yöntemlerine ek olarak tıpta da gerek matematiksel işlemlerinin kolaylığı gerekse birçok klinik probleme uygulanabilir olması sebebiyle Markov modelleri alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (6).

### **2.2.1. Markov Modelleri**

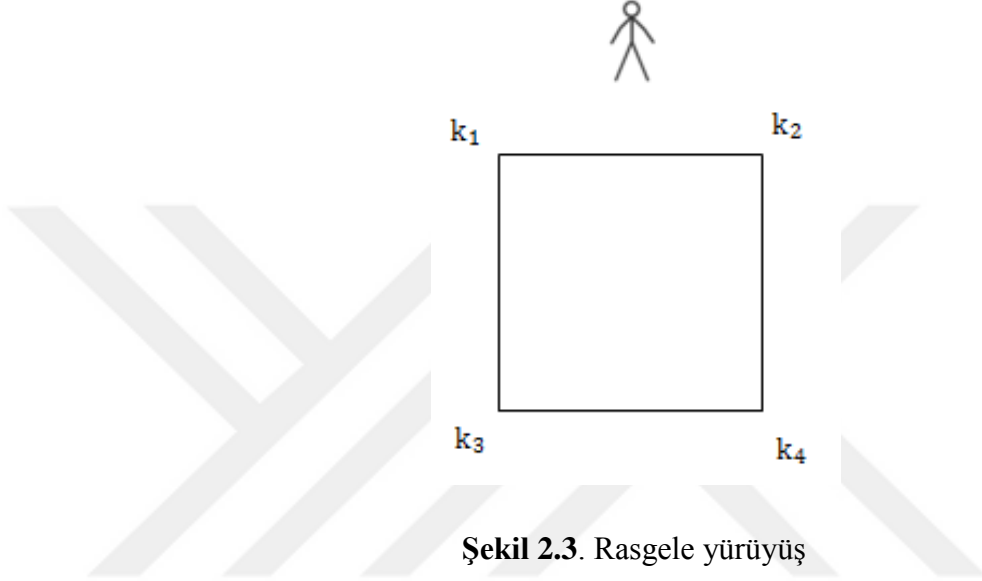
Klasik olasılık teorisinde, birbirinden bağımsız deneyler yapıldığında bir önceki denemenin sonucu hakkındaki tahminin bir sonraki denemenin sonucundan bağımsız olduğunu kabul edilir. Modern olasılık kuramcıları ise, bir önceki deneme sonuçlarının bir sonraki deneme sonuçlarına etki ettiği varsayımı üzerinde çalışmaktadırlar (17).

Markov Zincirleri, Markov'un (1856-1922) 1906 yılında yayınladığı çalışmalardan tanımlanmıştır. St. Petersburg Üniversitesi'nden yüksek lisans ve doktora derecesi almıştır. Markov zincirleri üzerine yaptığı çalışmalar, stokastik süreçlere yönelik çalışmaları başlatmıştır (18). Buna göre, yapılmış bir deneyin sonuçları bir sonraki denemenin sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu süreç Markov süreci olarak adlandırılmaktadır. Markov zincirleri, sınırlı sayıda durumdan oluşan ve bu durumlar arası geçişin sabit olasılık dağılımlarıyla belirlendiği bir süreçtir.

### **2.2.2. Markov Zincirlerinin Matematiksel Açıklaması**

$\{X_n, n=1, 2, 3..\}$  biçiminde tanımlanan Markov modeli aşağıdaki gibi Rasgele yürüyüş yardımıyla açıklanabilir. Burada  $n$  adım sayısını göstermektedir. Haggström'ün örneğine göre, çok küçük bir kasabada, 4 sokak ve dolayısıyla 4 köşe

( $k_1, k_2, k_3, k_4$ ) olduğunu ve rasgele yürüyüş yapan birinin bu sokakları gezdiğini varsayalım (Şekil 2.3). Başlangıçta ( $t=t_0$ ) bu kişi  $k_1$  noktasında olsun. Bir sonraki anda ( $t = t_1$ ) elinde tuttuğu parayla yazı tura atsin ve gideceği yöne çıkan sonuca göre karar versin. Bu süreç diğer zaman aralıklarında da ( $t=t_{3,4,5}$ ) böyle devam etsin (19).



Şekil 2.3. Rasgele yürüyüş

Bu kişinin  $n$ . zamanda bulunduğu köşeyi  $X_n$  ile gösterelim. Bu durumda ( $X_0, X_1, \dots$ ) kişinin zamanla yürüyerek geçeceği köşelerin örneklem uzayını gösterir. Bu kişi,  $t_0$  anında  $k_1$ 'de olduğuna göre;

$$P(X_0 = 1) = 1$$

olur.

Şekilden de anlaşılacağı gibi,  $k_1$  noktasından başlayan kişi bir sonraki adımda  $\frac{1}{2}$  olasılıkla  $k_2$  veya  $k_3$  noktasına ulaşacaktır.

$$P(X_1 = 2) = \frac{1}{2}$$

$$P(X_1 = 3) = \frac{1}{2}$$



$n \geq 2$  olduğu durumda  $X_n$  dağılımını hesaplamak için koşullu olasılık yöntemlerinden yararlanılır.  $n$  durumunda kişinin  $k_2$  noktasında olduğunu varsayarsak, bir sonraki adımda kişinin bulunacağı köşe için şöyle bir olasılık formülü yazılabilir.

$$P(X_{n+1} = k_1 | X_n = k_2) = \frac{1}{2}$$

ve

$$P(X_{n+1} = k_4 | X_n = k_2) = \frac{1}{2}$$

Bu kişinin bir sonraki adımda hangi köşede olacağına sadece yazı veya tura gelmesi durumuna göre karar verildiğinden, bu kuralı sonraki adımlar için de gerçekleştirirsek, sürecin geçmiş bilgisini kullanarak aşağıdaki koşullu olasılıkları elde ederiz (19).

$$P(X_{n+1} = k_1 | X_0 = i_0, X_1 = i_1, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}, X_n = k_2) = \frac{1}{2}$$

ve

$$P(X_{n+1} = k_4 | X_0 = i_0, X_1 = i_1, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}, X_n = k_2) = \frac{1}{2}$$

Burada,  $i_0, \dots, i_{n-1}$  sokağın herhangi bir köşesini ifade etmektedir.

$S = \{s_1, s_2, \dots, s_r\}$  şeklinde bir olasılık uzayı olarak gösterebilecek, önceden tanımlanmış durumlar olduğunu varsayarsak, süreç bu durumların herhangi birinden başlar ve herhangi başka bir duruma geçerek devam eder. Süreç şu an  $s_i$  durumunda bulunuyorsa, bir sonraki adım olan  $s_j$  durumuna  $p_{ij}$  olasılığıyla geçiş yapar ve bu olasılık değeri, sürecin şu anki durumdan önce hangi durumda olduğundan bağımsızdır.

$p_{ij}$ ,  $i$  durumundan  $j$  durumuna **geçiş olasılığı** olarak tanımlanır. Sürecin bir sonraki adımda içinde bulunacağı durum, şu an içinde bulunduğu durum olabilir. Bu durumda geçiş olasılığı  $p_{ij}$  olarak tanımlanır.

Grinstead ve Snell (1977, s406) bu durumu şu örnekle açıklamıştır: Bir şehirdeki hava durumunu Markov zinciri yardımıyla modelleyelim. Örneklem uzayımız, o günün hava durumunu gösterebilir.  $S=\{\text{Güneşli (G), Yağmurlu (Y), Karlı (K)}\}$ . Yapılan gözlem sonuçlarına göre, güneşli olan bir günün ertesinde başka bir güneşli günün olmadığı bilinsin ( $p_{gg} = 0$ ). Karlı veya yağmurlu bir günün ertesinde yine yağmur veya kar olabilir. Eğer karlı veya yağmurlu bir günden bahsediyorsak, sonraki günün yine yağmurlu veya karlı olduğu günlerin yarısı kadar güneşli gün gözlemlenmiştir. Bu durumda geçiş olasılıklarını gösteren matris aşağıdaki gibidir (17):

$$P = \begin{matrix} & \begin{matrix} Y & G & K \end{matrix} \\ \begin{matrix} Y \\ G \\ K \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1/2 & 1/4 & 1/4 \\ 1/2 & 0 & 1/2 \\ 1/4 & 1/4 & 1/2 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

### 2.2.2.1. Geçiş Matrisi

Yukarıdaki örnekte P olasılık matrisi olarak gösterilen matrisin ilk satırı, yağmurlu bir günün ertesinde, bir sonraki gün havanın hangi olasılıkla hangi durumda olacağını göstermektedir. Benzer şekilde 2. ve 3. satırlar da, güneşli ve karlı günlerin ardından hangi olasılıkla hangi hava durumunun yaşanacağı hakkında bilgi vermektedir. Bu tarz matrislere geçiş matrisi veya geçiş olasılıkları matrisi denmektedir.

Süreç bugün i durumundaysa ve 2 gün sonra j durumuna geçiş yapacaksa, bu durumda geçiş olasılığı  $p_{ij}^2$  olarak gösterilir. Grinstead ve Snell'in (1977) verdiği örnekten devam edersek, bugün yağmurluysa ve 2 gün sonra kar yağacaksa, bu durumda 3 farklı olasılık söz konusudur:

- 1) Yarın yağmurludur ve iki gün sonra kar yağar,
- 2) Yarın güneşlidir ve iki gün sonra kar yağar,
- 3) Yarın karlıdır ve iki gün sonra kar yağar.

Birinci durumun gerçekleşme olasılığı, bugün yağmurlu olması durumunda yarının da yağmurlu olduğu koşullu olasılık değeriyle, yarının yağmurlu olduğu

bilindiği durumda iki gün sonrasının karlı olduğu koşullu olasılık durumlarının çarpımıdır ve P geçiş olasılıkları matrisi yardımıyla  $p_{11}p_{13}$  şeklinde gösterilir. Diğer iki olay için de bu yaklaşım sayesinde olasılıklar hesaplanabilir (17).

$$p_{ij} = P[X_{m+1} = j/X_m = i] \quad i, j \in S \text{ ve } n \text{ tane durum var ise,}$$

$$p_{ij}^n = P[X_{n+m} = j/X_m = i] \quad \text{olarak tanımlanır. Buradan,}$$

$$\begin{aligned} p_{ij}^n &= P[X_n = j/X_0 = i] \\ &= \sum_k P(X_n = j, X_{n-1} = k/X_0 = i) \\ &= \sum_k P(X_n = j/X_{n-1} = k, X_0 = i)P(X_{n-1} = k/X_0 = i) \\ &= \sum_k P(X_n = j/X_{n-1} = k)P(X_{n-1} = k/X_0 = i) \\ &= \sum_k P(X_1 = j/X_0 = k) P(X_{n-1} = k/X_0 = i) \\ &= \sum_k p_{ik}^{n-1} p_{kj} \quad k=1,2,\dots,n \quad \text{elde edilir (20).} \end{aligned}$$

Örnekte bahsedilen iki adımda geçiş olasılığı, yukarıda gösterilen ifade yardımıyla

$$p_{13}^2 = p_{11}p_{13} + p_{12}p_{23} + p_{13}p_{33}$$

şeklinde de gösterilebilir. Burada,

$$p_{13}^2 = 0.50 * 0.25 + 0.25 * 0.50 + 0.25 + 0.50$$

$$p_{13}^2 = 0.375$$

olarak bulunur.

Markov Zincirinin şu anda bulunduğu durum bilindiğinde, bir adım sonra bulunacağı durum  $X_{n+1}$ 'in kestirimi için, sürecin geçmişi hakkında bilgiye gerek yoktur. Diğer bir deyişle geleceğin olasılıksal yapısı, şu anki durum ( $X_n = i$ )'un bilgisi ile tam olarak belirlenir (20).

### 2.2.2.2. Durum Olasılıkları

P geçiş matrisi olarak tanımlanan bir Markov zincirinde  $\pi^n$  başlangıç dağılımlarını gösteren bir vektör olsun.  $X_0$ 'ın başlangıç olasılık dağılımı;

$$c = (\pi_1^0, \pi_2^0, \dots, \pi_n^0) = [P(X_0 = 1), P(X_0 = 2), \dots, P(X_0 = n)]$$

olacaktır (20). Bu durumda,

$$\begin{aligned}\pi_j^1 &= P(X_1 = j) = \sum_{i=1}^n P(X_1 = j/X_0 = i)P(X_0 = i) \\ &= \sum_{i=1}^n P_{ij}\pi_i^0 \\ &= (\pi^0 P)(j)\end{aligned}$$

Markov zincirinin bir adım sonra j durumunda olması olasılığı, başlangıç olasılık vektörü ile geçiş olasılıkları matrisinin çarpımından elde edilir. Sırayla, her bir adımda zincirin j durumunda olması olasılığı için aynı adımlar takip edildiğinde

$$\pi^n = \pi^{n-1}P$$

elde edilir (20).

$$\pi^1 = \pi^0 P$$

$$\pi^2 = \pi^1 P = (\pi^0 P)P = \pi^0 P^2 \quad .$$

$$\dots \pi^n = \pi^0 P^n$$

Aynı örnekten devam edersek,  $\pi^0$  başlangıç vektörünün  $[1/3 \ 1/3 \ 1/3]$  olduğunu varsayalım. Bu durumda, 3 gün sonraki durumların dağılım olasılığını şu şekilde bulabiliriz (17).

$$\begin{aligned}\pi^3 &= \pi^0 P^3 = \begin{bmatrix} \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0.406 & 0.203 & 0.391 \\ 0.406 & 0.188 & 0.466 \\ 0.391 & 0.203 & 0.406 \end{bmatrix} \\ &= [0.401 \ 0.188 \ 0.401]\end{aligned}$$

Bir Markov zinciri, başlangıç olasılıkları matrisinin ( $\pi^0$ ) marjinal olasılık fonksiyonu ve geçiş olasılıkları matrisinin koşullu olasılık fonksiyonu yardımıyla

tanımlanan bir süreçtir. Geçiş olasılıkları zamana bağlı değilse bu Markov zincirine sabit/ homojen (homogeneous/stationary) Markov zinciri denir (21).

### 2.2.2.3. Yutucu Markov Zincirleri

Bir Markov zincirinde, durumlardan birinden çıkış olasılığı sıfırsa yani diğer durumlara geçiş imkansızsa bu durumda o zincir yutucu olarak adlandırılır. Eğer  $s_i$  durumu yutucu durumsa  $p_{ii} = 1$ 'dir. Yutucu olmayan durumlarsa geçici durum olarak isimlendirilir (17).

### 2.2.2.4. Kanonik Form

Bir Markov zincirinde eğer  $r$  tane yutucu durum,  $t$  tane de geçici durum varsa, geçiş olasılıkları matrisi aşağıdaki gibi kanonik olarak ayrıştırılabilir (Şekil 2.4).

$$\begin{array}{c} \text{Yutucu Olmayan Durumlar} \\ \text{Yutucu Durumlar} \end{array} \begin{array}{c} \text{Yutucu Olmayan Durumlar} \\ \text{Yutucu Durumlar} \end{array} \begin{bmatrix} Q & R \\ O & I \end{bmatrix}$$

**Şekil 2.4.** Geçiş olasılıkları matrisinde (P) bulunan 4 hücre, yutucu durumlar ve geçici durumlar arasındaki tek adım geçişlerini vermektedir (17).

Burada I,  $r \times r$  birim matris, O,  $r \times t$  sıfır matris, R,  $t \times r$  boyutlu, yutulma olasılığını gösteren matris ve Q ise  $t \times t$  bir matristir (17).

$i$  durumunda başlayan bir sürecin  $n$  adım sonra  $j$  durumuna geçiş olasılığını gösteren  $p_{ij}$  matrisini şöyle gösterebiliriz (17).

$$P^n = \begin{bmatrix} Q^n & * \\ 0 & I \end{bmatrix}$$

$Q^n$  matrisi, geçişli durumların birinden başlayan sürecin  $n$  adım sonra yine geçişli herhangi bir duruma geçiş olasılık değerlerini vermektedir.  $n$  adım sonra geçişli durumlardan birinde olma olasılığı sıfıra yakınsar ( $Q^n \rightarrow 0, n \rightarrow \infty$ ) (17).

### 2.2.2.5. Ortalama Yutulma Zamanı (Yutulma İçin Beklenen Zaman)

Yutucu durumların olduğu bir Markov zincirinde,  $i$  durumunda başlayan bir sürecin yutulmadan önce  $j$  durumunda ortalama bulunma sayısı aşağıdaki  $N$  matrisi ile hesaplanır (17).

$$N = [I - Q]^{-1}$$

Önceki örnek üzerinden devam edersek, 1, 2, ve 3 durumları geçişli, 0 ve 4 durumları yutucu durumlar olsun. Bu durumda  $P$  geçiş matrisi aşağıdaki gibi elde edilir (17).

$$P = \begin{array}{c} \begin{array}{ccccc} & 1 & 2 & 3 & 0 & 4 \\ \begin{array}{l} 1 \\ 2 \\ 3 \\ 0 \\ 4 \end{array} & \left[ \begin{array}{ccc|cc} 0 & 1/2 & 0 & 1/2 & 0 \\ 1/2 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 0 & 1/2 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right] \end{array}$$

$$Q = \begin{bmatrix} 0 & 1/2 & 0 \\ 1/2 & 0 & 1/2 \\ 0 & 1/2 & 0 \end{bmatrix}$$

$$I - Q = \begin{bmatrix} 1 & -1/2 & 0 \\ -1/2 & 1 & -1/2 \\ 0 & -1/2 & 1 \end{bmatrix}$$

Buna göre yutulma için beklenen zamanı veren  $N$  matrisi aşağıdaki gibidir.

$$N = [I - Q]^{-1} = \begin{matrix} & \begin{matrix} 1 & 2 & 3 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 3/2 & 1 & 1/2 \\ 1 & 2 & 1 \\ 1/2 & 1 & 3/2 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Buna göre, süreç 2. durumdan başlarsa, yutulmadan önce ortalama 1 kez 1 durumunda, 2 kez 2 durumunda ve 1 kez 3 durumunda bulunur (17).

Sürecin yutuluncaya dek, geçiş durumlarında ortalama bulunma zamanını hesaplamak istiyorsak,  $t=N*c$  formülünden yararlanabiliriz. Burada  $c$ , tüm elemanları 1 olan sütun vektörüdür (17). Buna göre,

$$t = Nc = \begin{bmatrix} 3/2 & 1 & 1/2 \\ 1 & 2 & 1 \\ 1/2 & 1 & 3/2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 \\ 4 \\ 3 \end{bmatrix}$$

yazılabilir. Böylece, 1 durumundan başlayan sürecin yutulması için beklenen adım sayısı 3, 2 durumundan başlayan bir sürecin yutulması için beklenen adım sayısı ise 4 olarak elde edilir.

### 2.2.2.6. Yutulma Olasılıkları

$b_{ij}$  değerleri,  $i$  geçiş durumunda başlayan bir sürecin yutucu durumların birinde sona erme olasılığı gösterebilir.  $B$  matrisi de  $b_{ij}$  olasılık değerlerinden oluşan bir matris olsun. Bu durumda, yutulma olasılıkları  $B=NR$  ile hesaplanır (17).

$$R = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 4 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1/2 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1/2 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

$$B = NR = \begin{bmatrix} 3/2 & 1 & 1/2 \\ 1 & 2 & 1 \\ 1/2 & 1 & 3/2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1/2 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1/2 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{matrix} & 0 & 4 \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 3/4 & 1/4 \\ 1/2 & 1/2 \\ 1/4 & 3/4 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Buna göre, 1 durumunda başlayan sürecin 0 durumunda yutulma olasılığı  $\frac{3}{4}$  iken 4 durumunda yutulma olasılığı  $\frac{1}{4}$ 'tür.

### 2.2.3. Markov Modellerinin Medikal Prognozda Kullanımı

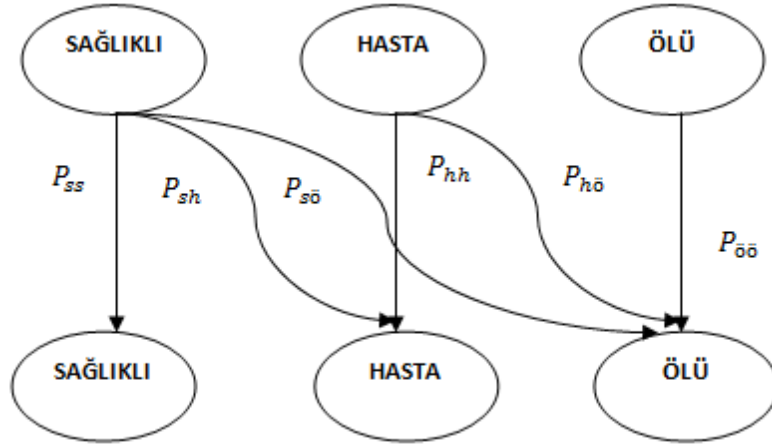
Markov modelleri, sağlıklı olan bireylerin sonrasında yaşayabilecekleri kronik hastalıkların genel seyrini incelememize yardımcı olurlar. Beck ve Pauker'in (1983) verdiği örneğe göre, SAĞLIKLI, HASTA ve ÖLÜ kategorilerinden (durumdan) herhangi birinde olduğunu varsaydığımız bir birey düşünelim (Şekil 2.5). Herhangi bir zaman aralığında (t) birey bu 3 kategoriden birinde olsun. Belirli bir zaman sonra (t+1) bu bireyin, oklarla gösterildiği şekilde başka bir kategoriye geçmesi beklenir (6). Adeta gizli bir saat işliyormuşçasına, zaman geçtikçe birey durum değiştirmeye devam eder.

SAĞLIKLI veya HASTA durumlarından herhangi birinde bulunan bir birey bir sonraki döngüde ÖLÜ durumuna geçebilir. Ancak ÖLÜ durumunda bulunan bir bireyin bir daha başka herhangi bir duruma geçiş yapması olasılık dışıdır. Matematiksel olarak ÖLÜ durumu "Yutucu" durum olarak nitelendirilirken SAĞLIKLI ve HASTA durumları "Yutucu olmayan" durum olarak adlandırılır. Tüm hastaların ölmesi durumunda, artık başka bir duruma geçiş yaşanmayacağı için süreç tamamlanmış demektir.

Markov modellerinin diğer bir özelliği de, Şekil 5'ten de anlaşıldığı gibi bir durumdan diğerine sadece tek bir geçiş yapılabilmesidir. Bu durum, sürecin geçmişe yönelik hafızasının olmaması olarak bilinir. Yani, SAĞLIKLI olduğu bilinen bir bireyin, bir sonraki aşamada hangi durumda olacağı, SAĞLIKLI olmadan önce hangi aşamalardan geçtiğinden bağımsız olarak sadece şu anki durumuyla alakalıdır. Örneğin, HASTA durumundan ÖLÜ durumuna geçme olasılığı  $P_{h0}$  ile gösterilsin. Bu olasılık değeri, bireyin sürecin en başından itibaren HASTA mı olduğu, yoksa iki durum önce SAĞLIKLI mı olduğundan bağımsızdır.



Geçmişe yönelik hafızasının olmayışı Markov süreçlerinin en önemli özelliğidir. Hastanın şu anki durumunun bilinmesi, bundan sonraki sürecin seyrini tahmin etmede yeterlidir. Diğer bir deyişle, Beck ve Pauker'a (1983) göre, belirli bir zaman aralığında belirli bir durumda olan bireylerin prognozlarının da aynı olacağı varsayılır (6).



Şekil 2.5. Üç Durumlu Markov Modeli

### 2.2.3.1. Markov Süreci ve Zinciri

Tıbbi karar verme süreçlerinde 2 tip Markov modeli kullanılır. Birincisi geçiş olasılıklarının zamandan bağımsız olarak sabit olduğu modeller, diğeri ise zamana bağlı olarak geçiş olasılıklarının değiştiği modellerdir. Birinci sınıfa giren modeller, Markov Zinciri olarak adlandırılır ve zamana bağlı geçiş olasılıklarının kullanıldığı Markov Süreçlerinin bir alt dalı olarak kabul edilir (6).

Markov zincirleri, kolay hesaplanabilir olması ve klinik durumlar arasında geçişin sabit olasılıklarla ifade edilmesi durumunda başvurulabilecek bir yöntemdir. Ancak sabit geçiş olasılıkları sadece kısa vadeli hastalıklar için geçerli olabilir. Beck ve Pauker'a (1983) göre, kronik birçok hastalıkta, göz ardı edilemeyecek yaş faktörü sabit olasılıklar kullanılmasını engellemektedir. Çünkü sağlıklı popülasyonun yıllık mortalite oranı yaşa bağlı olarak üstel dağılım gösterir. Markov modelleri, ÖLÜM durumunu yutucu durum olarak kabul ettiği için, popülasyonun mortalite oranı modele dahil edilmelidir. Kısa vadeli hastalıklarda, yıllık mortalite oranı ancak yaklaşık olarak hesaplanabilir. Eğer belli bir hastalığa bağlı mortalite ve morbidite

oranları yaklaşık olarak sabit değer olarak hesaplanırsa, model Markov Zinciri olarak düzenlenebilir (6).

Uzun vadeli ve daha kompleks problemler ise 2 farklı yolla çözümlenebilir. Birincisi, her bir geçiş olasılığının zamana bağlı matematiksel fonksiyonlar yardımıyla hesaplanması, diğeri ise yaklaşık olarak ortalama geçiş olasılıklarının tahmin edilmesidir (6).

### **2.2.3.2. Modelin Yapısı**

Tıbbi prognozda kullanılacak bir Markov modeli kurmak için ilk olarak sağlık durumlarının (kategorilerin) belirlenmesi gerekir. Bu durumlara bir örnek Şekil 5'te gösterilmiştir. Bu durumlar çok açık bir şekilde tanımlanmalı ve her bir zaman aralığında durumlar arasındaki geçiş olasılıkları, literatür yardımıyla belirlenmelidir. Beck ve Pauker'in (1983) verdiği örneğe göre, üç durumlu, polimiyalji romatika hastalığını düşünelim. Böyle bir örnekte tüm hasta bireylerin HASTA kategorisinde toplanması beklenir. Ancak bu çalışmada hastanın steroid toksisite sebebiyle mi, temporal arterit başlangıcı sebebiyle mi hasta olduğunu veya temporal arterit biopsi sonrası iyileşme durumunda mı olduğunu göz ardı ediyoruz. Halbuki her bir koşul kendine ait bir duruma sahip olmayı gerektirir çünkü geçiş olasılıkları her bir koşul için farklılık göstereceği gibi, yaşam kalitesi de farklı koşullar için farklı sonuç doğuracaktır. Her bir durum şu etkenlere bağlı olarak oluşturulmalıdır (6).

1. Her bir koşulun kendi prognozu ve geçiş olasılıkları göz önüne alınmalıdır.
2. Standart veya literatür tabanlı hastalık tanımlamaları dikkate alınarak durumlar oluşturulmalıdır.

Olası sağlık durumlarını belirledikten sonraki adım uygun durumlar arası geçişlerin tanımlanması aşamasıdır. Şekil 5'te oklar yardımıyla birbirleri arasında geçiş yapabilen durumlar gösterilmiştir. SAĞLIKLI durumdaki bir birey, bir sonraki zaman aralığında SAĞLIKLI durumunda kalmaya devam edebileceği gibi HASTA veya ÖLÜ durumlarından birine de geçiş yapabilir. Örneğimizde HASTA durumundan SAĞLIKLI durumuna geçişe izin verilmemektedir ancak başka bir

Markov modeli için bu durum geçerli olabilir. Doğal olarak, ÖLÜ durumundan başka bir duruma geçiş mümkün değildir.

Tıbbi karar vermede kullanılan Markov modellerinde iki tip durum vardır; geçici ve uzun süreli durum. Uzun süreli durumdan kasıt, hastanın zaman ilerledikçe aynı durum içinde kalmasıdır. Geçici durum olarak adlandırılan kısa vadeli olaylarda ise bir sonraki zaman aralığında, hasta şu an bulunduğu durumdan başka bir duruma geçmek zorundadır. Örneğin, modele hastanın hastanede geçirdiği, bir döngülük süreci eklemek için HASTANEDE ismiyle başka bir durum oluşturulmuş. Eğer HASTANEDE durumundan sonra hasta başka bir duruma geçmek zorundaysa, HASTANEDE durumu geçici bir durumdur.

Beck ve Pauker'in (1983) açıklamalarına göre, geçici durumların, bir sonraki zaman aralığında yine kendisine geçiş yapma olasılığı sıfırdır. Yine de sıfır olmasa da sıfıra yakın bir olasılıkla bu geçici durumda kaldığı varsayılabilir (örneğin 0.2). Her bir zaman aralığında, hastanın bir durumda geçirdiği ortalama zaman (döngü sayısı)  $(1 - \text{aynı durumda kalma olasılığı})^{-1}$  yardımıyla bulunur. Bu durumda HASTANEDE durumu için 0.2 olan olasılık değeri yardımıyla gerekli hesaplamalar yapıldığında, hastanın bu durumda geçireceği ortalama döngü sayısı 1.25 olarak bulunur. Eğer olasılık değeri 0.5 olsaydı bu durumda hasta bu kategoride 2 döngü geçirecekti. Geçici durumların birden çok olması durumunda zincir yapısı oluşturulur. HASTANEDE 1.AY, HASTANEDE 2.AY ve HASTANEDE 3.AY olmak üzere sırayla birbirine geçiş yapmak zorunda olan ve geri dönme veya aynı durumda kalma olasılığının sıfır olan geçici durumların oluşturduğu böyle bir zincir yapısında harcanan toplam süre HASTANEDE durumunda harcanan süreyi verecektir (6).

Geçiş olasılıkları genelde tıp literatür taramalarından veya uzman değerlendirmelerinden elde edilir. Ancak çoğu zaman tıbbi literatürde durumlar arası geçiş olasılıkları oranlar şeklinde verilir. Oranlar belirli zaman aralıkları için verilir ve sıfırdan sonsuza kadar değer alabilirler (Örneğin, X hastalığının mortalite oranı yıllık %2'dir). Olasılıklar ise 0 ile 1 arasında değişir. "t zaman aralığında ortaya çıkma oranı (r) verilen bir olayın olasılığı aşağıdaki Gompertz fonksiyonu sayesinde hesaplanır" (6).

$$P(t) = 1 - e^{-rt}$$

Örnek vermek gerekirse, Şekil 5'te gösterilen modeli, daha önce yapılmış bir klinik çalışmanın özeti gibi düşünelim. 100 sağlıklı birey 3 yıl boyunca takip edilmiş ve 80 tanesi bu süre zarfında hastalanmış olsun. Bu veriyi kullanarak, 3 yılda her 100 sağlıklı bireyden 80 tanesinin hastalandığını yani SAĞLIKLI durumundan HASTA durumuna geçiş yaptığını söyleyebiliriz. Yıllık, SAĞLIKLI durumundan HASTA durumuna geçiş oranı ise 0.266 olarak bulunur (80/100/3). Eğer Markov modeli için seçilen döngü uzunluğu 1 yıl ise, geçiş olasılığı

$$P_{sh} = 1 - e^{-0.266} = 0.233$$

olarak bulunur. Eğer döngü uzunluğu 1 ay ise,

$$P_{sh} = 1 - e^{(-0.266/12)} = 0.021$$

olur. Görüldüğü gibi farklı döngü uzunluklarında farklı geçiş olasılıkları elde edilmektedir. Döngü uzunluğu küçüldükçe, geçiş olasılıkları azalmaktadır.

Döngü uzunluğunun ne kadar olacağı, Markov modelini etkileyen faktörlerden biridir. Çünkü döngü uzunluğunun artması demek sonuçların doğruluğunun azalması ve hesaplamalar için gereken zamanın düşmesi demektir. Bu problemler, matrislerin kullanıldığı Markov zinciri yönteminde ortadan kalkmaktadır.

Markov modellerinde geçiş olasılıklarının temsil ettiği iki veya daha çok bağımsız kuvvet vardır. Şekil 5'te SAĞLIKLI durumundan ÖLÜ durumuna geçişi ifade eden  $P_{sö}$  değeri, genel mortalite oranını ve o hastalığa özel mortalite oranının her ikisini birden temsil ediyor. Örneğimizde, 56 yaşındaki bireyler için hastalığa özel mortalite oranı yıllık 0.1, genel mortalite oranı ise 0.05 olarak hesaplanmış olsun (Bireyin SAĞLIKLI durumundan ÖLÜ durumuna geçişte HASTA durumuna uğramadığı varsayılmıştır). Bu durumda geçiş olasılığı

$$P_{sö} = 1 - e^{-(0.1+0.05)} = 0.139$$

olarak bulunur (6).

Markov zincirlerinin aksine zamana bağlı geçiş olasılıklarının geçerli olduğu Markov modellerinde, geçiş olasılıklarının tespit edilmesi için spesifik fonksiyonların kullanılması gerekebilir. Hastalığa özel mortalite oranının sabit bir

değer olarak 0.1 olduğunu kabul ettiğimizi varsayalım. Yaşa bağlı genel mortalite oranını hesaplamak için aşağıdaki Gompertz fonksiyonundan yararlanalım (6).

$$\mu_{ASR} = 0.000185e^{(0.07*yaş)}$$

Bu formül sayesinde yaşa bağlı üstel artan bir mortalite değeri elde edilir. Yaşa bağlı olarak, sabit bir değer olan hastalığa özel mortalite oranı ve genel mortalite hızının her ikisini birden kullanarak elde edeceğimiz, geçiş olasılığı veren formül;

$$1 - e^{-(0.1+0.000185e^{(0.07*yaş)})}$$

olarak bulunur (6).

Markov modellerinde tüm geçiş olasılıklarının zamana bağlı fonksiyonlar yardımıyla bulunması gerekir (6).

Yıllık olarak artış gösteren mortalite oranlarının yanında, bazı geçici durumlara özgü, belirli zaman aralıklarında artan, belirli zaman aralıklarında ise azalan mortalite oranları söz konusu olabilir. Örneğin, herhangi bir hastalığın ilk 3 yıl için yıllık mortalite oranının 0.2, sonraki 12 yıl için yıllık 0.05 ve sonrası için 0 olması gibi (6).

### 2.2.3.3. Markov Modellerinde Yaşam Beklentisinin Hesaplanması

Klinik karar verme problemlerinde sıkça kullanılan yaşam beklentisi hesaplamaları, belirli özelliklere sahip hastaların ortalama beklenen yaşam süresi olarak tanımlanmaktadır. Markov modellerinde tüm durumların tanımlanması ve geçiş olasılıklarının belirlenmesi durumunda yaşam beklentisi hesaplanabilmektedir.

Bir Markov modelinde yutucu durum olması durumunda, her bir birey eninde sonunda o duruma ulaşacak ve döngü tamamlanacaktır. Yani bu yutucu duruma ulaşmadan önceki zaman sonlu olduğu için hesaplanabilir. Markov süreçlerinde yutucu durum genelde ölüm olduğu için, hastaların bu duruma ulaşmadan önceki geçirdikleri ortalama süre, yaşam beklentisi olarak kabul edilir.

Yaşam beklentisi 3 farklı yolla hesaplanabilir. Birincisi, birbirinden bağımsız ve büyük bir kitlenin oluşturduğu Monte Carlo simülasyonu, ikincisi hasta grubunun olasılıksal simülasyonu ve matris çözümlemesinin kullanıldığı Markov zincirleri (6).

### 2.2.3.3.1. Temel Matris Çözümü

Bu yaklaşım sabit geçiş olasılıklarının kullanımını gerektirdiği için sadece Markov zincirlerinde kullanımı uygundur. Bölüm 3.2.4'de Şekil 4'te görüldüğü gibi P matrisi tek adım geçiş olasılıklarını göstermektedir. Durumlar matrisin solunda ve üstünde tanımlanmışlardır. Her bir döngüde sol kenardaki durumlar başlangıç durumunu, üstteki durumlar ise bitiş durumlarını temsil etmektedir. Matrisin içinde geçiş olasılıkları vardır ve  $P_{ij}$  olasılığı, i durumundan j durumuna geçişi ifade etmektedir.

Beck ve Pauker'e (1983) göre, matris çözümlemesinin birçok yararlı özelliği bulunmaktadır. Bölüm 3.2.4'te Şekil 4 ile gösterilen matriste Q ile gösterilen kısım, yutucu olmayan durumlar arasındaki geçiş olasılıklarını göstermektedir. Şekil 2.6'da gösterilen, temel Markov matrisi örneğinde, Q bölümünün 4 elementi bulunmaktadır; 0.3, 0.5, 0, 0.5. Eğer bir birey SAĞLIKLI durumundaysa, bireyin yutulmaması yani hayatta kalmaya devam etmesi olasılığı  $0.3+0.5=0.8$ 'dir. HASTA durumunda bulunan bir bireyin hayatta kalma olasılığı ise  $0+0.5=0.5$ 'dir (6).

	SAĞLIKLI	HASTA	ÖLÜ
SAĞLIKLI	0.3	0.5	0.2
HASTA	0	0.5	0.5
ÖLÜ	0	0	1

Şekil 2.6. Örnek matris

Q matrisi, birim matristen (I) çıkartılıp tersi alınarak yeni bir matris elde edilir (N). N matrisi, yutucu markov zincirlerinin temel matrisi olarak bilinir. Bu

matrisin ögeleri, kişinin yutucu duruma gelmeden önce yaşayacağı beklenen döngü sayısını verir (6).

$$N = (I - Q)^{-1}$$

Örneğin, sürece SAĞLIKLI durumunda başlayan bir bireyin ölmeden önce 1.43 döngü SAĞLIKLI durumunda, 1.43 döngü de HASTA durumunda yaşaması bekleniyor demektir. Veya sürece HASTA durumunda başlayan bir bireyin ölmeden önce 2 döngü yaşaması beklenmektedir.

N matrisinin satırlarının toplamı, total yaşam beklentisini vermektedir. Örneğin, sürece SAĞLIKLI olarak başlayan bir bireyin yaşam beklentisi 2.86 döngüdür (6).

$$\begin{aligned} I - Q &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.3 & 0.5 \\ 0 & 0.5 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 0.7 & 0.5 \\ 0 & 0.5 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

$$(I - Q)^{-1} = N = \begin{bmatrix} 1.43 & 1.43 \\ 0 & 2.00 \end{bmatrix}$$

Temel matrisin kavramsal olarak zorlukları olsa da, diğer iki yöntemle kıyaslandığında bir takım güçlü yanları da vardır. Bunlardan bazıları; simülasyon gerektirmediği gibi çözümlene yapılmasının çok hızlı olmasıdır. Büyük matrislerin kolayca çözümlendiği bilgisayar programlarının varlığı da bu yöntemin avantajlarından biridir. Monte Carlo analizinde kaç hastayla çalışılacağı ve Markov Kohort modelinin ne zamana sonlandırılacağı gibi sorular temel matris çözümlenmesinde yoktur. Beck ve Pauker'a (1983) göre, N temel matrisi yardımıyla her bir beklenen zamana ait varyans değerlerini içeren matrise ulaşabiliyoruz (V) (6).

$$V = N(2N' - I) - N^2$$

Denkleimde bulunan  $N'$  matrisi,  $N$  matrisinin köşegen değerlerinin aynı bırakılıp diğer elementlerin 0 olduğu matristir.  $N^2$  matrisi,  $N$  matrisindeki her bir elementin karesini alarak elde edilir (6).

$$V = N(2N' - I) - N^2$$

$$\begin{aligned} V &= \begin{bmatrix} 1.43 & 1.43 \\ 0 & 2.00 \end{bmatrix} \left( 2 \begin{bmatrix} 1.43 & 0 \\ 0 & 2.00 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right) - \begin{bmatrix} 1.43^2 & 1.43^2 \\ 0 & 2.00^2 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 1.43 & 1.43 \\ 0 & 2.00 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1.86 & 0 \\ 0 & 3.00 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 2.04 & 2.04 \\ 0 & 4.00 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 2.66 & 4.29 \\ 0 & 6.00 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 2.04 & 2.04 \\ 0 & 4.00 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 0.62 & 2.25 \\ 0 & 2.00 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

### 2.2.3.3.2. Markov Kohort

Bu metotta oldukça büyük bir hasta kitlesi kohort olarak takip edilir. Tüm kohort başlangıç durumundan başlatılır ve her bir döngüde tüm bireyler geçiş olasılıklarına göre yeniden dağıtılır. Tablo 2.3'te daha önce de bahsedilen 3 durumlu örneğin kohort uygulaması ve ilk birkaç geçişleri gösterilmiştir. Beck ve Pauker'a (1983) göre, Kohort analizinde iki bilgi elde edilmelidir. Birincisi her bir döngüde, o an o durumda bulunan hasta sayısı, diğeri ise o zamana kadar o durumdan geçen toplam hasta sayısıdır (6). Örneğin, 2. döngüde SAĞLIKLI durumunda 9000 birey bulunmaktadır. SAĞLIKLI durumunun kümülatif birey sayısı ise  $100.000+30.000+9.000=139.000$ 'dir. Belirli bir döngü sayısından sonra tüm bireylerin öleceği biliyoruz.

Analizin sonunda, her bir durumdan geçen birey sayısı toplam kohort sayısına bölünür ve her bir bireyin o durumda geçirdiği ortalama zaman bulunur. Yaşam



beklentisi, bu değerlerin toplanmasıyla elde edilir (Tablo 3). Her ne kadar hastalar bireysel olarak takip edilmese de, kohort analizi de bir simülasyondur. Zamana bağlı olasılıklar ve yarar bilgisi kolayca analize eklenebilir.

**Tablo 2.3.** Markov Kohort Simülasyonu

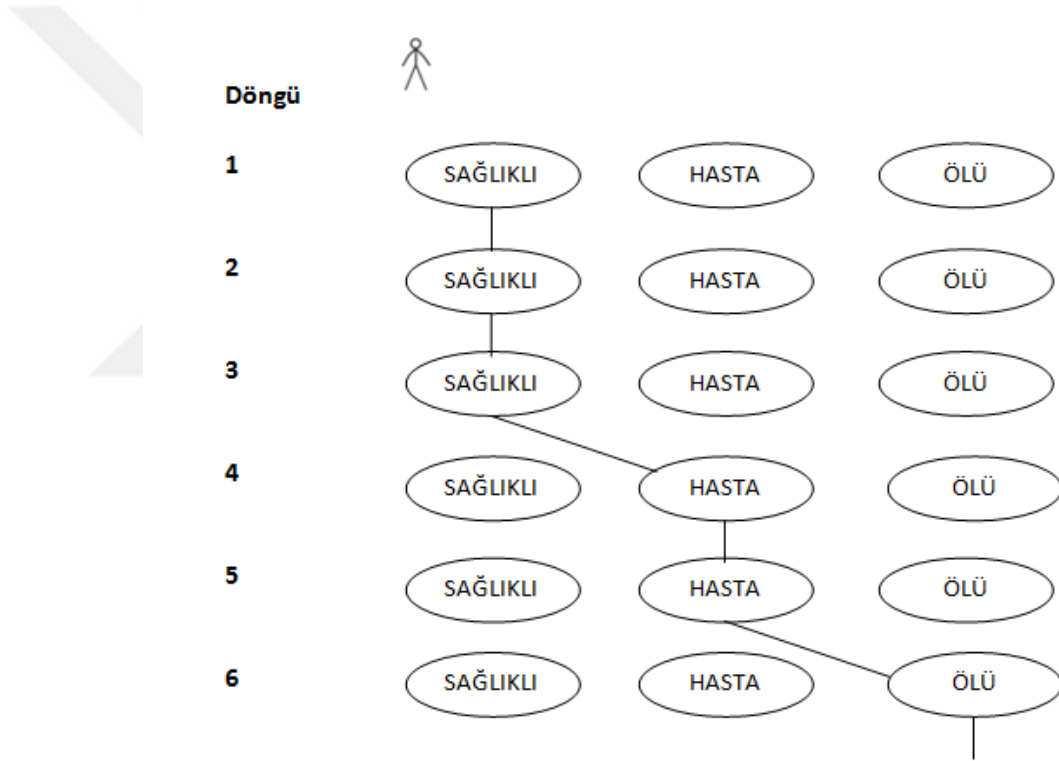
Zaman	DURUM		
	SAğLIKLI	HASTA	ÖLÜ
0	100.00	0	0
1	30.000	50.000	20.000
2	9.000	40.000	51.000
3	2.700	24.500	72.800
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
Toplam	142.860	142.860	-----
Ortalama Döngü (Toplam/100.000)	1.43	1.43	
Yaşam Beklentisi	1.43+1.43=2.86 döngü		

### 2.2.3.3.3. Monte Carlo Simülasyonu

Bu yaklaşımda, her bir birey sırayla başlangıç durumu olarak belirlenmiş durumların herhangi birinden rasgele başlar ve daha önceden belirlenmiş olasılık kurallarına bağlı olarak durum değiştirir. Geçiş olasılıklarına ek olarak kullanılan rasgele sayı üreticisi (random-number generator) ile birlikte, bireyin bir sonraki adımda hangi durumda olacağı belirlenir. Pratikte, [0,1] arasında numaralar üreten bir fonksiyon optimaldir ve bu sayı üreticisinin türü önemli değildir. Beck ve Pauker'a (1983) göre, geçiş olasılıkları daha önceki klinik çalışmalardan elde edilir ve bireyler birden çok sağlık durumunun olduğu durumlarda aynı durumdan simülasyona başlamak zorunda değildir. Bireyin yutucu duruma gelmeden önce geçirdiğı bu süre o bireyin hayat süresini bize verir (Şekil 2.7) (6).

İlk birey simülasyonu tamamlayıp yutucu duruma ulaştıktan sonra diğer birey başlangıç durumlarından birinde yeni bir simülasyona başlar. Oldukça büyük miktarda hasta ( yaklaşık  $10^4$ ) simüle edildikten sonra her bir hastanın izlediği yörüngeye bağlı olarak, yutucu durumdan önceki ortalama döngü sayısı bize yaşam beklentisini verecektir (6).

Monte Carlo simülasyonunun doğruluğu simüle edilen hasta sayısının büyüklüğüne, geçiş olasılıklarının dağılımına ve başlangıç durumları hakkındaki bilgimize bağlıdır. Ayrıca zamanın bir fonksiyonu olarak olasılıklar ve yarar değerlerinin simüle edildiğini biliyoruz. Bu sebeple zamana bağlı olasılık hesaplamalarının gerektiği durumlarda Monte Carlo yaklaşımı çok kullanışlıdır (6).

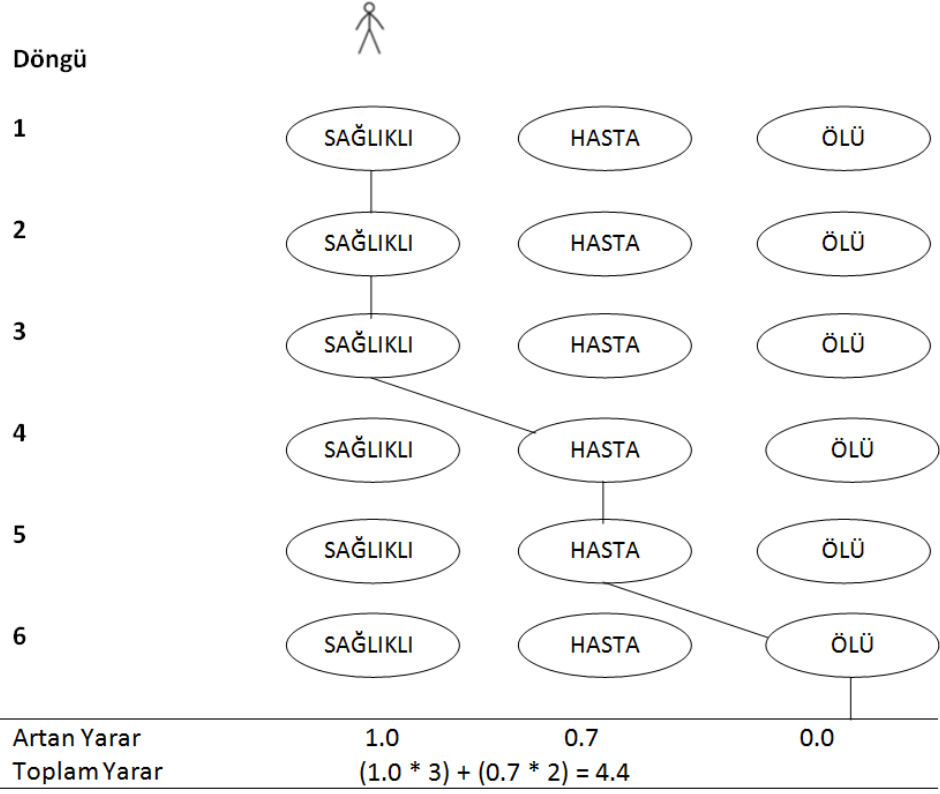


**Şekil 2.7.** Monte Carlo Simülasyonu. Çizgiler hastanın Markov modeli boyunca izlediği yolu göstermektedir. Hasta 3 döngü boyunca SAĞLIKLI durumunda kaldıktan sonra 4. döngüde HASTA olmaktadır ve 6. döngüde ölmektedir (6).

#### **2.2.3.4. Markov Modelinde Yaşam Kalitesi Ve Yarar Düzeltmesinin Birleştirilmesi**

Her üç markov modelinde de, yutucu duruma geçmeden önce, yutucu olmayan durumlarda, beklenen hayatta kalma sürelerine ilişkin sonuçlar verildi. En basit haliyle bu sürenin toplamı hastanın yaşam beklentisini vermektedir. Beck ve Pauker'a (1983) göre, modeli bir bütün olarak ele almak yerine, her bir sınıfa farklı yaşam kalite değerleri de atayabiliriz. Bu farklı değerler, "artan yarar" değeriyle alakalıdır. Standart karar verme yöntemlerinde, belirli bir uzunluktaki hayatta kalımla alakalı yarar değeri, zamanın bir fonksiyonuyla ifade edilir. Markov modelinde, bireyin içinde bulunduğu durum boyunca, her bir döngüde, o duruma bağımlı artan yarar değeri söz konusudur (6).

Şekil 2.8'de Monte Carlo simülasyonunda artan yarara ilişkin örnekte de görüldüğü gibi, her bir döngüde SAĞLIKLI durumu için artan yarar 1.0 olarak tanımlanmıştır. ÖLÜ durumu için artan yarar 0.0, HASTA durumu içinse 0.7 olarak tanımlanmıştır. (Örneğin, 10 aylık rahatsızlık döneminin 7 ayının rahat geçtiği bilinsin.) Şekilden de görüldüğü gibi, kişi 3 döngü SAĞLIKLI durumunda kaldıktan sonra 4. döngüde HASTA durumuna geçmiş, 2 döngü sonra da ölmüştür. Bu durumda bireyin toplam yararı  $(3*1.0)+(2*0.7)=4.4$  olarak bulunur (6).



**Şekil 2.8.** Duruma bağımlı artan yarar ilaveli Monte Carlo simülasyonu(6).

Bu örnekte hasta 5 döngülük zaman hayatta kalmasına rağmen, kalite düzeltmeli hayatta kalım süresi 4.4 döngü olarak bulunmuştur.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Süreci

Bu tez çalışması, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2015 Ağustos-2016 Ağustos tarihleri arasında TUR-MT (transüretral rezeksiyon) uygulanan hasta verileriyle yapılmış geriye dönük bir çalışmanın ürünüdür.

Alpar'a (2013) göre "Retrospektif (geriye dönük) araştırmalarda, hasta olduğu bilinen bireylerden (olgu) ve sağlıklı olduğu bilinen bireylerden (kontrol) oluşan iki grup rasgele seçilir. Bu iki gruptaki bireylerin bilgileri geriye dönük olarak taranır ve gruplardaki bireylerin ne kadarında risk faktörü olarak düşünülen etkenin bulunduğu belirlenir. Bir diğer yaklaşımla, hastalığın olduğu gruptan  $n_1$  ve hastalığın olmadığı gruptan  $n_2$  kişilik örneklem alınıp, bu kişilerde hastalık üzerine etkisi olduğu düşünülen etken veya etkenlerin var olup olmadığına bakılır" (22).

Çalışma kapsamında hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, mesane kanserinin en önemli risk faktörlerinden biri olan sigara içip içmeme durumu, tümör evresi ve sistektomi ameliyatı olup olmaması gibi değişkenlerin örneklem kapsamında toplanması amaçlanmıştır. Sigara paket yıl miktarı üç kategori, patolojik evre iki kategori ve sistektomi uygulaması iki kategoriden oluşacak şekilde belirlenmiştir. Sigara paket yıl miktarı ve patolojik evre değişkenleri bağımsız (x) değişken olarak, sistektomi ise bağımlı değişken (y) olarak değerlendirilmiştir.

Markov analizi kapsamında, uygulamada matrislerden ve ona bağlı olarak olasılıklardan yararlanılmıştır. İstatistiksel olarak gerekli minimum örneklem büyüklüğü yaklaşık olarak 30 olduğundan ve karar ağaçları için 6 farklı durum (Sigara içme süresi\* patolojik evre) kullanılması planlandığından dolayı  $30*6=180$  hasta verisinin yeterli olacağı düşünülmüştür.

Doğru ve eksiksiz sağlık kayıtlarına ulaşmak kolay olmadığından, elde edilen 203 adet hasta verisinden eksik bilgi içeren kayıtlar değerlendirme dışı tutularak 193 hastaya ait bilgiler üzerinde gerekli istatistiksel analizler yapılmıştır.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma kapsamında istatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM.Corp.USA) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Markov modellerinin kullanıldığı bu çalışmada ilk olarak sigara paket yıl miktarı ve patolojik evre değişkenlerinin kullanıldığı bir karar ağacı oluşturuldu. Altı farklı sınıfın her biri için farklı bir Markov modeli oluşturmaya karar verildi. Ancak bu sınıflardan bazılarının sonuç değişkeninde “sistektomi yapıldı” kategorisi için yeterli veri olmaması sebebiyle karar ağacı oluşturulamadı ve sigara içme süresi ve patolojik evre değişkenlerinin sonuç değişkenine etkisi ayrı ayrı incelendi.

Sigara değişkeni; içmeyen, 30 paket yıl ve daha az ( $<30$ ), 30 paket yıldan çok ( $>30$ ) olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. Patolojik evre; yüksek gradeli (T1G3, T2G3, TAG3) ya da düşük grade’li (T1G1, TAG1, Malignite yok) olup olmama durumuna göre düşük + orta risk grubu ve yüksek risk grubu olmak üzere 2 kategoriye ayrıldı.

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama $\pm$ SS (Standart Sapma) değerleri verildi.

Sigara ve patolojik evre değişkenlerinin sistektomi değişkeniyle karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare test istatistiği hesaplandı.

Tüm bireylere yönelik demografik özellikler açıklandıktan sonra, temel matris çözümlenmesi yapılarak Markov zincirleri oluşturuldu ve hastaların sistektomiye kadar beklenen yaşam süreleri hesaplandı. Bu hesaplamaların benzerleri Markov Kohort simülasyonu için de tekrarlandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri

Çalışma kapsamında değerlendirilen bireylerin yaş ortalaması  $66.14 \pm 12.00$  yıldır. Kadınların yaş ortalaması  $71.91 \pm 10.79$ , erkeklerin yaş ortalaması  $65.57 \pm 12.03$  yıldır.

Bireylerin %9.94'ü (n=19) kadın, %90.06'sı (n=172) erkektir. Bu bireylerin %34.72'si (n=67) sigara içmezken, %34.19'unun (n=66) sigara paket yıl miktarı 30'dan azdır. Geriye kalan 60 (%31.09) bireyin ise sigara paket yıl miktarı 30'dan çoktur (Tablo 4.1). Düşük+orta risk grubunda bulunan birey sayısı 82'dir (%42.48). Bireylerin %11.39'u (n=22) sistektomi ameliyatı olurken %88.61'i (n=171) olmamıştır.

**Tablo 4.1.** Bireylere ait değişkenlerin dağılımları

	n(%)		n(%)
<b>Cinsiyet</b>		<b>Patolojik Evre</b>	
Kadın	19 (9.94)	Düşük+Orta Risk	82 (42.48)
Erkek	172 (90.06)	Yüksek Risk	111 (57.52)
<b>Sigara</b>		<b>Sistektomi</b>	
İçmeyen	67 (34.72)	Yapıldı	22 (11.39)
<30 PY	66 (34.19)	Yapılmadı	171 (88.61)
>30 PY	60 (31.09)		

Tablo 4.2'ye göre, sigara içmeyen bireylerin yaş ortalaması  $69.34 \pm 13.54$ , 30 paket yıldan az içen bireylerin yaş ortalaması  $61.59 \pm 11.70$  ve 30 paket yıldan çok içen bireylerin ise  $67.63 \pm 8.76$  yıldır. Düşük+orta risk grubunda bulunan bireylerin yaş ortalaması  $62.69 \pm 12.49$  iken yüksek risk grubuna giren bireylerin yaş ortalaması  $68.72 \pm 10.99$  yıldır.

**Tablo 4.2.** Sigara ve patolojik evre değişkenlerinin yaşı bağlı dağılımları

	Yaş		
	Kadın	Erkek	Genel
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
<b>Sigara</b>			
İçmeyen	73.54±12.02	68.31±13.79	69.34±13.54
<30 PY	69.57±7.28	60.94±11.79	61.59±11.70
>30 PY	62*	67.98±8.792	67.63±8.76
<b>Patolojik Evre</b>			
Düşük+Orta Risk	67.58±12.48	62.01±12.42	62.69±12.49
Yüksek Risk	76.71±6.16	68.16±11.10	68.72±10.99

\*Sigara içme miktarı 30 paket yıldan fazla olan kadın sayısı 1 olduğu için SS değeri hesaplanamamıştır.

#### 4.2. Temel Matris Çözümlemesi Yardımıyla Sistektomi Öncesi Beklenen Yaşam Süresinin Hesaplanması

Daha önce sigara paket yıl miktarına ve patolojik evreye göre iki farklı karar ağacı oluşturup bu değişkenlerin etkisinin ayrı ayrı inceleneceği açıklanmıştı. Tablo 4.3'e göre sigara içmeyen bireylerin %14.92'sine (n=10) sistektomi uygulanırken %85.08'ine (n=57) uygulanmamıştır. Sigara paket yıl miktarı ve sistektomi uygulaması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $\chi^2=2.189$ , p=0.335).

**Tablo 4.3.** Sigara paket yıl miktarına göre sistektomi dağılımı

Sigara	Sistektomi		$\chi^2$	p
	Yapıldı	Yapılmadı		
	n(%)	n(%)		
İçmeyen	10 (14.92)	57 (85.08)		
<30 PY	8 (12.12)	58 (87.88)	2.189	0.335
>30 PY	4 (6.66)	56 (93.34)		

Düşük ve orta risk grubunda bulunan hastaların hiçbirine sistektomi uygulanmazken, yüksek risk taşıyan hastaların %19.81'ine (n=22) sistektomi



uygulanmıştır (Tablo 4.4). Patolojik evre ve sistektomi uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz ( $\chi^2=18.343$ ,  $p<0.001$ ). Patolojik evre arttıkça sistektomi yapılma oranı artmaktadır.

**Tablo 4.4.** Patolojik evre ve sistektomi dağılımı

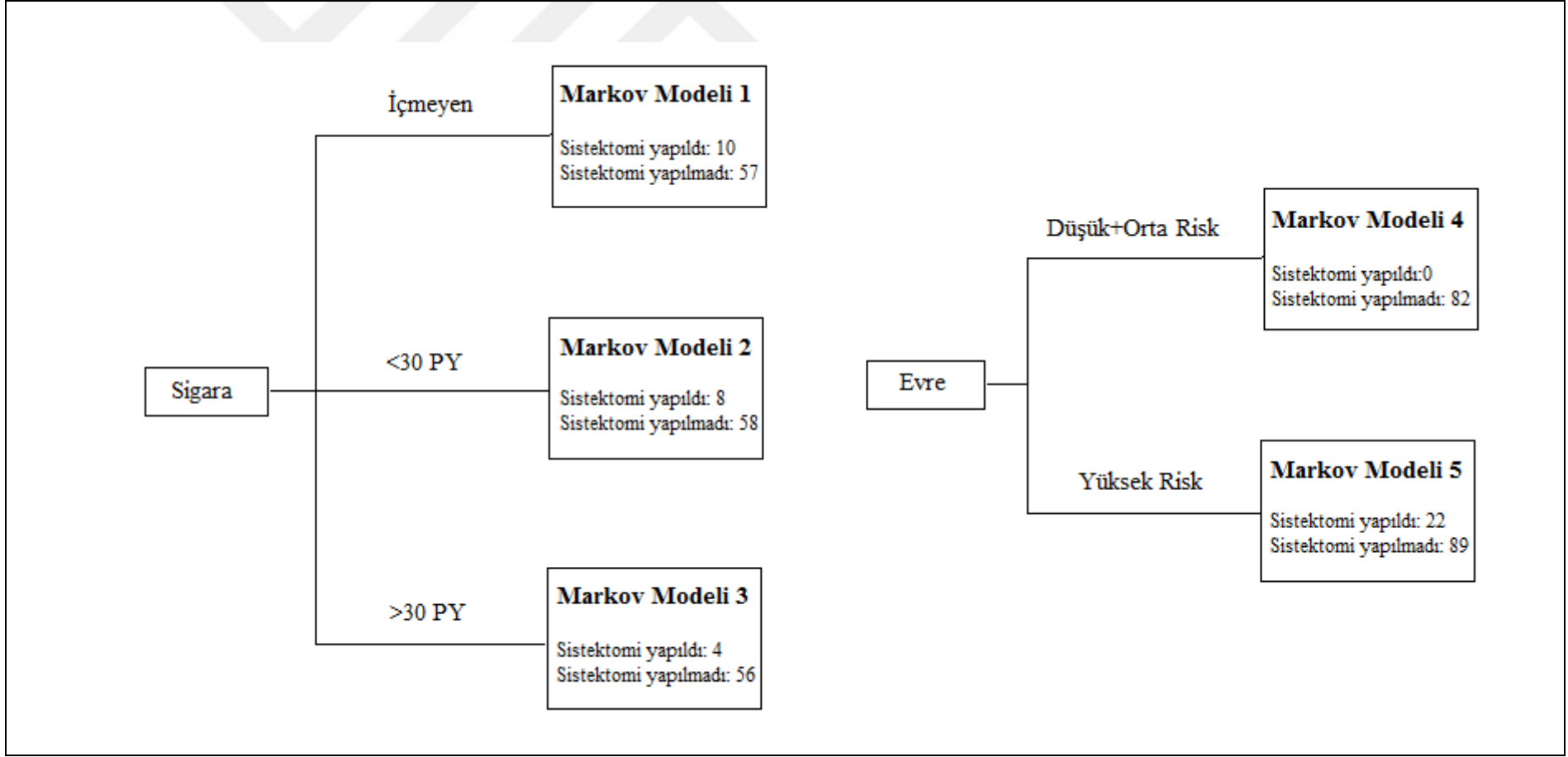
Patolojik Evre	Sistektomi		$\chi^2$	P
	Yapıldı n(%)	Yapılmadı n(%)		
Düşük+Orta Risk	0 (0.00)	82 (100.00)	18.343	<0.001
Yüksek Risk	22 (19.81)	89 (80.19)		

Sigara paket yıl miktarı ve patolojik evre değişkenlerinin sistektomi ile ilişkisini anlatan karar ağaçlarına göre (Şekil 4.1) 5 farklı Markov modeli oluşturulmuştur. Karar ağacı oluşturulduktan sonra her bir Markov modeli için durumların belirlenmesi ve geçiş olasılıklarının hesaplanması gerekmektedir. Çalışma periyodu Ağustos 2015-Ağustos 2016 olduğu için döngü uzunluğu 1 yıl olarak tayin edilmiştir. Bu 1 yıllık periyodun sonunda sistektomi uygulanan bireyler “Sistektomi Yapıldı” (SY), uygulanmayan bireyler “Mesane Tümörü Var” (MTV) isimli iki farklı durum altında toplanmıştır. Yani Markov modeli SY ve MTV olmak üzere iki farklı durumdan oluşmaktadır.

Örnek olarak Model 1 için ilk geçiş matrisi oluşturulmuş, 1 yılın sonunda bireylerin % kaçının sistektomi ameliyatı olduğu veya olmadığı göz önüne alınarak geçiş olasılıkları hesaplanmıştır. SY durumu yutucu durumdur.

Model 1’e göre, 67 bireyin 10 tanesine ( $10/67=0.149$ ) 1 yılın sonunda sistektomi ameliyatı yapılırken 57’sine ( $57/67=0.851$ ) yapılmamıştır.

$$\begin{matrix} & \text{MTV} & \text{SY} \\ \text{MTV} & \left[ \begin{array}{cc} 0.851 & 0.149 \end{array} \right] \\ \text{SY} & \left[ \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \right] \end{matrix}$$



**Şekil 4.1.** Sigara paket yıl miktarı ve patolojik evrenin sistektomi değişkeniyle ilişkisine yönelik Markov modellerinin karar ağacı yardımıyla gösterimi

Geçiş olasılıkları matrisi elde edildikten sonra, sistektomi öncesi beklenen yaşam beklentisini hesabına geçilebilir. Bunun için daha önce de verilen  $N = (I - Q)^{-1}$  formülü ile aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$I - Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.851 & 0.149 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.149 & -0.149 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$N = (I - Q)^{-1} = \begin{bmatrix} 0.149 & -0.149 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}^{-1} = 6.71 \sim 7$$

Buna göre, sigara içmeyen (sistektomi yapılmamış) bir birey, ortalama 7 yıl sonra sistektomi ameliyatı olacaktır.

Model 2 için geçiş matrisi ve sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi hesaplanmıştır. Buna göre 30 paket yıldan az sigara tüketen bireylerin sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi 8 yıldır.

$$N = (I - Q)^{-1} = \left( \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.879 & 0.121 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right)^{-1} = \begin{bmatrix} 0.121 & -0.121 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}^{-1}$$

$$= 8.26 \sim 8$$

Model 3 için gerekli hesaplamalar yapılmış ve buna göre sigara paket yıl miktarı 30'dan fazla olan bireylerin sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi 15 yıl bulunmuştur.

$$N = (I - Q)^{-1} = \left( \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.933 & 0.067 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right)^{-1} = \begin{bmatrix} 0.067 & -0.067 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}^{-1}$$

$$= 14.92 \sim 15$$

Benzer şekilde Model 5 için de geçiş matrisi ve sistektomi öncesi beklenen yaşam süresinin 5 yıl olduğu tespit edilmiştir.

$$N = (I - Q)^{-1} = \left( \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.802 & 0.198 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right)^{-1} = \begin{bmatrix} 0.198 & -0.198 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}^{-1}$$

$$= 5.05 \sim 5$$

Tüm Markov modelleri için geçiş matrisleri ve beklenen yaşam beklentisi değerleri Tablo 4.5'te özet olarak verilmiştir. Temel matris hesaplamasına göre yüksek risk taşıyan hastalara ortalama 5 yıl sonra sistektomi uygulanmaktadır.

**Tablo 4.5.** Temel Matris Çözümlemesi, Markov Modellerine Yönelik Geçiş Matrisleri ve Yaşam Beklentisi

	Sağlıklı		Hasta	Yaşam Beklentisi (Yıllık)
	Sağlıklı	Hasta	Hasta	
Markov Modeli 1	0.851	0.149	1	7
Markov Modeli 2	0.879	0.121	1	8
Markov Modeli 3	0.933	0.067	1	15
Markov Modeli 4	1	0	1	*
Markov Modeli 5	0.802	0.198	1	5

\*:Düşük+Orta Risk grubunda yeterli veri olmadığı için yaşam beklentisi hesaplanamamıştır.

### 4.3. Markov Kohort Simülasyonu ile Sistektomi Öncesi Beklenen Yaşam Süresinin Hesaplanması

Kohort simülasyonu ve temel matris çözümü arasındaki fark, eğri altında kalan alanın integral hesaplamasıyla bulunması veya bu alanın bloklara bölünmesi ve bu blokların kapladığı alanın toplanarak bulunması arasındaki fark gibidir. Kohort simülasyonunda, belli bir dağılıma sahip olduğu bilinen hipotetik bir hasta grubu belirlenir. Tüm hastaların aynı durumda başlaması zorunluluğu yoktur (23).

**Tablo 4.6.** Markov Model 1 için Markov Kohort Simülasyonu Hesabı

Zaman	DURUM	
	MTV	SY
0	100.000	0
1	85.100	14.900
2	72.420	27.580
3	61.630	38.370
•	•	•
•	•	•
•	0	100.000
Toplam	571.139	
Ortalama Döngü (Toplam/100000)	5.7~6	
Yaşam Beklentisi	6	

Çalışmaya başlamadan önce simülasyona katılacak birey sayısı 100.000 olarak belirlenmiştir. Her bir bireyin bir sonraki adımda (yıl) hangi durumda (MTV veya SY) olacağı daha önce bulunan geçiş matrisindeki olasılıklarla belirlenecektir. Örnek olarak, Markov Modeli1’de, sigara kullanmayan bireylerin sistektomi öncesi beklenen yaşam süreleri hesaplanmıştır. Bir yıl sonra MTV durumunda olan bireylerin %85.1’i ( $100000 \times 0.851 = 85100$ ) hala bu durumda kalmaya devam ederken, %14.9’u ( $100000 \times 0.149 = 14900$ ) SY durumuna geçecektir. Bu mantıkla yürütülen işlemler MTV durumundaki kişi sayısı 0’a düşene kadar tekrar edilir (Tablo 4.6). SY sütunundaki birey sayıları kümülatif ilerlemektedir. Bunun yanında yaşam beklentisi bulunurken MTV sütunundaki başlangıç değeri toplam değere eklenmemektedir. Elde edilen toplam değeri başlangıçta belirlenen kişi sayısına bölünerek, yutucu duruma ulaşmadan önce ortalama kaç döngü geçirdikleri bulunur ( $571.139/100.000=5.7$ ).

Tablo 4.6’ya göre, sigara içmeyen bireylerin ortalama 6 yıl sonra sistektomi ameliyatı olması beklenmektedir. Tüm Markov modelleri için benzer işlemler yapıldığında, sigara paket yıl miktarı 30’dan az olan bireylerin sistektomi öncesi

beklenen yaşam süresinin 7 yıl olduğu tespit edilmiştir Yüksek riskli hastaların sistektomi uygulanmadan önceki ortalama yaşam süresi 4 yıldır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Markov Kohort Simülasyonu, Markov Modellerine Yönelik Yaşam Beklentisi

	<b>Yaşam Beklentisi (Yıllık)</b>
Markov Model 1	6
Markov Model 2	7
Markov Model 3	13
Markov Model 4	*
Markov Model 5	4

\*:Düşük+Orta Risk grubunda yeterli veri olmadığı için yaşam beklentisi hesaplanamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Kanser dünyada olduğu gibi ülkemizde de geniş kitleleri etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Mesane kanseri üriner sistemde ikinci en sık görülen kanserdir. Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kanserler arasında üçüncü sırada rastlanmaktadır. Ortalama tanı yaşı erkekler için 69, kadınlarda ise 71'dir.

Her geçen gün bilim ve teknolojiadaki gelişmelerin artmasıyla kanser tanı ve tedavisi de gelişerek önemli başarılar göstermektedir. Bu başarının en önemli sebeplerinden biri de kanser kayıt sistemidir. Kanser kayıt sistemi, kanser görülme sıklığının saptanmasındaki en doğru yöntemdir. Bu çalışmanın verileri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2015 Ağustos-2016 Ağustos tarihleri arasında TUR-MT uygulanan hasta verileridir. Toplamda 193 hastanın verisiyle çalışılmıştır.

Bu çalışmanın amacı mesane kanserinin medikal prognoz tahmininde ve yaşam beklentisinin kesin değerlendirmesinde Markov süreçlerinin nasıl kullanıldığının anlatılmasıdır. Türkiye'de, tıpta karar destek sistemlerinde Markov modellerinin kullanılması açısından bu tez öncü çalışmalardan biridir. Bu amaçla çalışma kapsamında bireylerden sigara içip içmedikleri bilgisi (sigara paket yıl), tümörün patolojik evresi ve sistektomi uygulaması geçirip geçirmediği bilgisi toplanmıştır. Daha sonra karar ağaçları yardımıyla, sigara paket yıl miktarı ve patolojik evrenin ayrı ayrı sistektomi uygulamasıyla karar ağaçları çizilmiştir. Markov süreçleri kapsamında MTV ve SY olmak üzere 2 adet durum belirlenmiş ve geçiş olasılıkları matrisi hesaplanmıştır. En son olarak temel matris çözümlemesi ve Markov Kohort Simülasyonu ile bireylerin sistektomi ameliyatı olmadan önce beklenen yaşam süreleri hesaplanmıştır.

Çalışma kapsamında ilk olarak bireylere ait yaş ve cinsiyet bilgileri verilmiştir. Buna göre, bireylerin yaş ortalaması  $66.14 \pm 12.00$ 'dir. Kadınların yaş ortalaması  $71.91 \pm 10.79$ , erkeklerin yaş ortalaması  $65.57 \pm 12.03$ 'dir. Ayrıca bireylerin %9.94'ü (n=19) kadınsa %90.06'sı (n=172) erkektir. Bu bireylerin %34.72'si sigara içmezken, %34.19'unun sigara paket yıl miktarı 30'dan azdır. Geriye kalan %31.09'unun da sigara paket yıl miktarı 30'dan çoktur. Düşük+orta risk taşıyan

birey sayısı 82'dir. Bireylerin %11.39'u sistektomi ameliyatı olurken %88.61'i olmamıştır.

Temel matris çözümlemesine göre, sigara kullanmayan bireylerin sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi 7 yıl, 30 paket yıldan az sigara tüketen bireylerin 8 yıl, 30 paket yıldan çok sigara tüketen bireylerin ise 15 yıldır. Patolojik evresi, yüksek risk grubuna giren bireylerin sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi ise 5 yıldır. Markov Kohort Simülasyonuna göre, sigara kullanmayan bireylerin sistektomi öncesi beklenen yaşam süresi 6 yıl, 30 paket yıldan az sigara tüketen bireylerin 7 yıl, 30 paket yıldan çok sigara tüketen bireylerin 13 yıl, yüksek risk taşıyan bireylerin ise 4 yıldır.

Sigara kullanımının mesane kanserine üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Buna rağmen sigara kullanma süresinin artmasıyla birlikte sistektomi öncesi beklenen yaşam süresinin de arttığı tespit edilmiştir. Ülkemizdeki kanser kayıtlarının düzenli toplanmaması ve bu verilere ulaşımın çok zor olması gerçeği de göz önüne alınırsa, bu durumun en büyük sebebi örneklem verisinin yetersiz kalmasıdır. Ayrıca Markov Zincirlerinde, durumların tüm veri grubunu ve detayları kapsayacak şekilde farklılaştırılması ve çoğaltılması gerekmektedir. Fakat bu çalışma kapsamında veriden kaynaklı sebeplerle “Mesane Tümörü Var” ve “Sistektomi Yapıldı” olmak üzere 2 adet farklı durum belirlenebilmiştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ve çağın hastalıkları arasında sayılan bir hastalıktır. Bu sebeple kanserin erken teşhis ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Gelişen sağlık teknolojisi ve ilaçlar sayesinde kanser tedavisinde ciddi başarılar edilebilmektedir.

Bu noktada kanserle mücadelede devlet kadar bireylere de çok önemli vazifeler düşmektedir. Bu çalışma kapsamında da dünyada görülme sıklığı bakımından üst sıralarda yer alan mesane kanseri ve en önemli risk faktörlerinden biri olan sigaranın sistektomi öncesi yaşam beklentisi üzerine etkileri araştırıldı. Bireylerin ve özellikle gençlerin sigaranın zararları hususunda bilinçlendirilmesi hayati önem taşımaktadır.

Markov modellerinin tıpta kullanımına ilişkin yapılmış çok fazla çalışma bulunmadığı göz önüne alınırsa bu tez çalışması Türkiye çapında öncü çalışmalardan biridir ve bu alanda çalışmak isteyenlere kaynak niteliği taşımaktadır.

Ayrıca sağlık kayıtlarının eksik ve zor ulaşılabilir olması araştırmacıların işlerini daha zorlaştırmaktadır. Kanserle mücadelede de bilim insanlarına yardımcı olması bakımından, kanser kayıtlarının düzenli ve sürekli bir şekilde kayıt alınması çok önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Değer DD, Aslan ÖD, Çömez K, Eren F, Adırbelli S, Aslan G, *Mesane Kanseri Erken Tanı ve Tedavisinde Toplumsal Farkındalık, Yaş ve Eğitim Düzeyinin Önemi*, Üroonkoloji Derneği Üroonkoloji Bülteni, 2017, 16:12-16
2. Ataus S. Mesane kanseri tanı ve tedavisi, *Klinik Gelişim Dergisi*, 2008, 21(3) 130-135.
3. Abat D. İnvaziv Olmayan Düşük Malignite Potansiyelli Mesane Tümörleriyle, İnvaziv Malignite Dereceli Tümörlerin Genetik Açıdan Farklılıkları, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana, 2011
4. Çakır H. Yüzeysel Mesane Kanserinde Tekrarlanan Transüretal Rezeksiyonun Değeri, İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
5. Ebnöter E, <https://www.krebsliga.ch/beratung-unterstuetzung/infomaterial/information-in-migrations-sprachen/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/idrar-kesesi-kanseri.pdf>, 7 Mart 2017.
6. Beck JR, Pauker SG. The markov process in medical prognosis, *Med Decis Making*, 1983, 3:419-58.
7. Ecirli Ş, Borazan A, Tek B, Deveci A, Polat H. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine 1993-99 yılları arasında kabul edilen hastalar arasında erişkin kanser vakalarının değerlendirilmesi, *T Klin Tıp Bilimleri*, 2002, 22:349-353.

8. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri, [http://kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/ANA\\_rapor\\_2013v01\\_2.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf), 7 Mart 2017
9. Kaya E, Atakan İH, Alagöl B, Ersoy E, Kaplan M, İnci O. *Mesaneinin değişici epitel hücreli kanseri tanısında nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin yeri, Türkiye Üroloji Dergisi*, 2001, 27 (3):279-284.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. <http://www.saglik.gov.tr/TR,2375/mayis-ayi-mesane-kanseri-farkindalik-ayi-etkinligi-duzenlendi.html>, 7 Mart 2017.
11. Şefik E, Görgeli SN, Balcı U, Girgin MC, Dinçel Ç. The effect of gender on oncological outcomes in patients who have undergone radical cystectomy due to bladder cancer, *Turkish Journal of Urology*, 2012, 38 (3): 126-31.
12. Sarı U. Mesane Tümörü Tedavisinde Radikal Sistektomi Yaklaşımı İle Mesane Koruyucu Yaklaşım Sonuçlarının Karşılaştırılması, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
13. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanistic TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med*, 1991; 325: 1205-1209.
14. Tosun Ö, Bilge U, Saka O. Tıpta karar verme süreçlerinde oyun teorisinin kullanımı, 3. Ulusal Tıp Bilişimi Kongresi, 2006, Antalya.
15. Aktaş A, Bozkurt S, Saka O. Tıpta karar süreçlerinde belirsizlik ve Bayes yaklaşımı, 3. Ulusal Tıp Bilişimi Kongresi, 2006, Antalya.
16. Koyuncu AS, Özgülbaş N. Veri Madenciliği: Tıp ve sağlık hizmetlerinde kullanımı ve uygulamaları, *Bilişim Teknolojileri Dergisi*, 2009, 2(2):21-32.

17. Grinstead C, Snell JL. Introduction to Probability, American Mathematical Society Publications, 1997:406-421
18. Ching W, Ng MK. *Markov Chains: Models, Algorithms and Applications*, New York, Springer Science+Business Media. Inc, 2006:1-2.
19. Haggström O. *Finite Markov Chains and Algorithmic Applications*, Cambridge, Cambridge University Press, 2002:8-12.
20. Önalın Ö. *Stokastik Süreçler*, 1.Baskı, İstanbul, Avcıol Basım Yayın, 2010:49-63
21. Neal RM. *Probabilistic Inference Using Markov Chain Monte Carlo Methods*, <http://www.cs.toronto.edu/pub/radford/review.pdf>, 1993.
22. Alpar R. Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler, 4. Baskı, Ankara, Detay Yayıncılık, 2013:642-643
23. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: A practical guide, *Med Decis Making*, 1993, 13:322-338.

## 8. EKLER

### 8.1. EK-1 ÖZGEÇMİŞ FORMU

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	: Amine Bayraklı
Doğum tarihi	:21.06.1989
Doğum yeri	:Ankara
Medeni hali	:Bekar
Uyruğu	:Türk
Adres	: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Ankara
Tel	:05532038911
E-mail	:bayrakliamine@gmai.com
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	: Başkent Lisesi
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	: İyi