

Aktüerya Derneği

İstatistikçiler Dergisi: İstatistik & Aktüerya

Journal of Statisticians: Statistics and Actuarial Sciences

IDIA 17, 2024, 1, 14-29

Geliş/Received:27.03.2024, Kabul/Accepted: 16.05.2024

Araştırma Makalesi / Research Article

## Yaşam çözümlemesinde çok durumlu modellerin geçiş olasılıklarının tahmini ve bir uygulama

**Esra Çiftçi<sup>1</sup>**

T.C. Sağlık Bakanlığı  
Çankaya, Ankara, Türkiye  
[esra.ciftci@saglik.gov.tr](mailto:esra.ciftci@saglik.gov.tr)  
ORCID: 0000-0002-8411-5889

**Duru Karasoy**

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi  
İstatistik Bölümü  
[durdu@hacettepe.edu.tr](mailto:durdu@hacettepe.edu.tr)  
ORCID: 0000-0002-2258-4479

### Öz

Yaşam çözümlemesinde, tanımlanan bir olay gerçekleşene kadar geçen süre incelenmektedir. Bireyin ya da incelenen birimin başlangıç noktasından son noktaya varıncaya kadar geçirdiği sürede başka durumların yaşanması ve durumlar arasında geçişlerin olması söz konusudur. Çok durumlu yaşam çözümlemesi modelleri iki durumlu klasik yaşam çözümlemesi modellerinin genişletilmiş biçimidir. Literatürde en çok kullanılan çok durumlu model, üç durumlu modeldir. Bu çalışma ile üç durumlu model yapısı kısaca verilmiş ve iki durumlu modelde geçiş olasılığı ve standart hata tahminlerinde kullanılan tahmin edici yaklaşımı üç durumlu modele uyarlanmıştır. Geçiş olasılıklarının tahmin edilmesinde kullanılan Aalen-Johansen, ön düzgünleştirilmiş Aalen-Johansen, yaşam verisi analizi, Landmark, ön düzgünleştirilmiş Landmark, Landmark Aalen-Johansen ve ön düzgünleştirilmiş Landmark Aalen-Johansen tahmin edicilerine düzeltme yapılmış ve durumlar arası bütün geçişler için olasılık ve standart hata değerleri hesaplanmıştır. Yöntemlerin uygulanabilirliğini göstermek ve karşılaştırmak amacıyla R programı Survidm paketinde yer alan kolon kanseri verileri ile çalışılmıştır. Düzeltilmiş tahmin edicilerin standart hata değerleri daha düşük elde edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Çok durumlu model, geçiş olasılıkları, yaşam çözümlemesi.

### Abstract

#### Estimation of the transition probabilities of multi-state models in survival analysis and an application

The time until an event occurs is examined in survival analysis. During the time from the starting point of an individual or a unit under study to the endpoint, other events may occur, and transitions between states are possible. Multi-state survival analysis models are an extension of the classical two-state survival analysis models. The most commonly used multi-state model in the literature is the three-state model. In this study, the three-state model structure is briefly presented and the predictive approach used for transition probabilities and standard error estimates in the two-state model is adapted to the three-state model. Adjustments are made to Aalen-Johansen, presmoothed Aalen-Johansen, lifetime data analysis, Landmark, presmoothed Landmark, Landmark Aalen-Johansen, and presmoothed Landmark Aalen-Johansen estimators used to estimate transition probabilities and probabilities and standard error values for all transitions between states are calculated. To demonstrate and compare the applicability of the methods, colon cancer data available in the R program Survidm package is used. Adjusted estimators have provided lower standard error values.

**Keywords:** Multi-state model, transition probabilities, survival analysis.

<sup>1</sup>Bu çalışma, birinci yazarın, ikinci yazarın danışmanlığında hazırladığı doktora tezinden üretilmiştir.

## 1. Giriş

Yaşam çözümlemesinde, tanımlanan bir olay gerçekleşene kadar geçen süre incelenmektedir. Genellikle ilgilenilen olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre ile sürece ilişkin başlangıç ve son durumu inceleyen iki durumlu modeller tercih edilmektedir. Bir durumdan ya da bir geçişten daha fazla sayıda geçiş, olay olduğu zaman çok durumlu modeller kullanılmaktadır. Kalbfleisch ve Prentice'in [1], Cox ve Oakes'in [2], Hamerle'in [3], Klein ve Moeschberger'in [4] ve Hougaard'ın [5] çalışmaları yaşam çözümlemesi alanına önemli katkıları olan ve çok durumlu modellerin genel teorisini ortaya koyan çalışmalardır.

Uygulamalarda her zaman iki durumlu yaşam çözümlemesi istenilen sonucu açıklayamayabilir. Bu tarz uygulamalarda çok durumlu modellerin yapısı, birden çok durum ve zamana bağlı verilerin çözümlemesinin yapılmasına olanak sağlamaktadır [6].

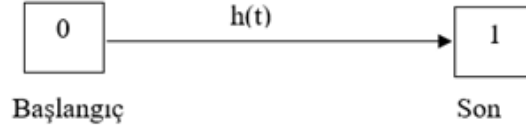
Çok durumlu modeller, kesikli durumlar ve olası geçişlerden oluşan stokastik süreç modelleridir [7, 8]. Çok durumlu yaşam çözümlemesi modelleri iki durumlu klasik yaşam çözümlemesi modellerinin genişletilmiş biçimidir. Çok durumlu modellerde son duruma gelinceye kadar ara durumlar söz konusudur. Kullanılan yazılımların gelişmesiyle birlikte Markov süreçlerin yanında Markov olmayan süreçler konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Markov ve Markov olmayan çok durumlu süreçler hakkında ilk çalışmalar Cox [9], Lagakos [10], Aalen [11] tarafından yapılmıştır. Aalen ve Johansen [12] homojen olmayan Markov zincirlerinde geçiş matrisinin parametrik olmayan tahminlerinin elde edilmesi hakkında literatüre katkıda bulunmuşlardır.

Courgeau ve Lelievre [13], Andersen ve ark. [7], Blossfeld ve Rohwer [14], Commenges [15], Hougaard [16], Hougaard [5], Andersen ve Keiding [17] çok durumlu modellerin yapısı ve gelişimi ile ilgili çalışmışlardır. Moreira ve ark. [18] üç durumlu modelde Aalen-Johansen tahmin edicisinin ön düzleştirilmesini yapmışlar ve sonuçları Aalen-Johansen tahmin edicisi ile kıyaslamışlardır.

Bu çalışmada geçiş olasılıklarının hesaplanması konusunda üç durumlu modeller için daha önce kullanılmayan alternatif bir yöntem uygulanarak, her bir tahmin edici için olasılık ve standart hata tahminleri elde edilmiştir. Üç durumlu modelde kullanılan tahmin edicilere düzeltme yapılarak yeni tahmin ediciler geliştirilmiş ve sonuçlar geçiş olasılığı ve standart hata tahminlerine göre literatürde yer alan diğer tahmin edicilerle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde çok durumlu modeller için temel tanım ve kavramlar verilmiştir. Çok durumlu modellerin yapıları ve geçiş olasılıklarını tahmin etme yöntemleri tanıtılmıştır. Üçüncü bölümde R programı Survidm paketinden alınan kolon kanseri verileri için farklı tahmin ediciler üzerinden geçiş olasılıkları ve standart hataları hesaplanarak, önerilen düzeltme yapılmıştır. Her bir tahmin edici kendi içinde düzeltilmiş hali ile karşılaştırılmıştır. Bütün tahmin ediciler üzerinden geçiş olasılıklarının genel karşılaştırması yapılarak önerilen düzeltilmiş tahmin edicinin uygulanabilirliği gösterilmiştir. Çalışmanın son bölümde ise sonuçlar hakkında genel değerlendirme yapılmıştır.

## 2. Çok durumlu modeller

En basit çok durumlu model başlangıç zamanındaki durumdan son duruma geçen, iki durumlu modeldir. Model yapısı Şekil 1'de verilmiştir. Bu modelde birim t zaman sonra son durum 1'e geçer [17,19]. İki durumlu modeller,  $p=2$  durumdan oluşan ve sadece 0 durumundan 1 durumuna geçişle sonlanan modellerdir. 0 durumundan 1 durumuna t zamanında geçiş yoğunluğu  $h_{01}(t)$ , tehlike fonksiyonu  $h(t)$  olur ve bütün t zamanlarında  $h_{10}(t) = 0$  olduğu için 1 durumu süreci sonlandıran başarısızlık durumudur. 0 durumunda ilk dağılım (initial distribution)  $\pi_0(0) = 1$  dir ve süreç Markov sürecidir.



Şekil 1. İki durumlu model

Yaşam çözümlemesi verisinde iki durumlu model için 0 durumundan 1 durumuna geçişteki tehlike fonksiyonu,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (1)$$

ve yaşam fonksiyonu,

$$S(t) = P(T \geq t) = \exp \left( - \int_0^t h(u) du \right) \quad (2)$$

şeklinindedir [20]. Burada  $h(\cdot)$ , 0 durumundan 1 durumuna geçiş yoğunluğu ya da geçiş riskidir.

İki durumlu model için Kaplan - Meier (KM) tahmin edicisi ile yaşam fonksiyonu  $S(t)$  tahmin edilerek geçiş olasılıkları hesaplanmaktadır [21].

$n$  büyüklüğünde bir örneklem için tanımlanan olayın olma süreleri  $t_1 < t_2 < \dots < t_n$  şeklinde sıralansın ve her bir tanımlanan olayın gerçekleşme sürelerinde birden çok tanımlanan olay olduğu varsayalım.  $n_j$ ,  $t_j$ 'den önce risk altındaki bireylerin sayısı,  $d_j$ ;  $t_j$  anında tanımlanan olayın meydana geldiği bireylerin sayısı olmak üzere yaşam fonksiyonunun KM tahmin edicisi,

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_j < t} \frac{n_j - d_j}{n_j} \quad (3)$$

şeklinde tanımlanmaktadır [21, 22].

Çok durumlu modellerde ise durumlar arasında birden çok geçiş söz konusudur. Çok durumlu modeller durumlar arasındaki geçiş yoğunluklarına yani tehlike fonksiyonlarına bağlı olarak tanımlanmaktadır.

Çok durumlu süreç, sonlu durum uzayında  $S = \{1, \dots, p\}$  stokastik bir süreçtir ( $X(t)$ ,  $t \in T$ ) ve sağdan süreklidir ( $X(t+) = X(t)$ ). Burada  $T = [0, \tau]$  ya da  $[0, \tau)$ ,  $\tau \leq +\infty$ 'dur. Sürecin başlangıç dağılımı  $\pi_i(0) = P(X(0) = i)$ ,  $i \in S$  olmak üzere geçiş olasılıkları,

$$P_{ij}(s, t) = P(X(t) = j | X(s) = i, X_{s-}) \quad (4)$$

biçimindedir. Burada  $i, j \in S$ ,  $s, t \in T$ ,  $s \leq t$  dir. Bu durumda geçiş yoğunlukları ise,

$$h_{ij}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{ij}(t, t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (5)$$

biçimindedir. Birikimli geçiş yoğunluğu  $A_{ij}(t) = \int_0^t h_{ij}(u) du$  biçimindedir.

Bir  $i$  durumu ( $i \in S$ ), bütün  $t \in T$ ,  $j \in S$ ,  $j \neq i$ ,  $h_{ij}(t) = 0$  ise  $i$  durumu modelin son durumudur,  $i$  durumundan diğer durumlara tekrar dönüş söz konusu değildir, diğer durumlar ise geçici durum olarak tanımlanır ve

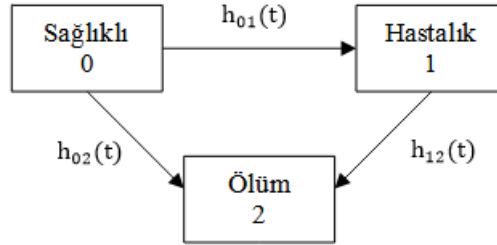
aralarında geçiş yapılabilir. Yani modeldeki son duruma geçişten sonra tekrar geriye dönüş söz konusu değildir.  $\pi_i(t) = P(X(t) = i)$  durum olasılıkları,

$$\pi_i(t) = \sum_{j \in S} \pi^j(0) P_{ji}(0, t) \quad (6)$$

şeklinde tanımlanır.

Modellerin genel yapısı durumlara ve aralarındaki olası geçişlere göre belirlenmektedir. Çok durumlu modeldeki geçiş yapıları diyagramlar kullanılarak ifade edilmektedir. Bu diyagramlarda kutular durumları ifade ederken, oklar ve yönleri ise durumlar arasındaki geçişleri göstermektedir [16]. Bütün durumlar numaralandırıldığında  $i$ 'den  $j$  durumuna geçiş " $i \rightarrow j$ " ile gösterilmektedir [6]. Durumlar geçiş durumu ya da yutucu son durum olabilir. Yutucu durum bir kere geçiş yaptıktan sonra tekrar çıkılamayan son durumdur (ölüm).

Üç durumlu model hastalık-ölüm modeli olarak da ifade edilmektedir. Şekil 2'de görüldüğü gibi başlangıç (sağlıklı) ve son durum (ölüm) arasında bir geçiş durumu (hastalık nüksetmesi, hasta olunması vb.) söz konusudur.



Şekil 2. Hastalık-ölüm modeli

Hastalık-ölüm modelinde geçiş olasılıkları,

$$P_{00}(s, t) = \exp\left(-\int_s^t (h_{02}(u) + h_{01}(u)) du\right),$$

$$P_{01}(s, t) = \left(\int_s^t P_{00}(s, u-) h_{01}(u) P_{11}(u, t) du\right)$$

ve

$$P_{11}(s, t) = \exp\left(-\int_s^t h_{12}(u) du\right) \quad (7)$$

biçiminde ifade edilir [17].

$S(t)$  yaşam fonksiyonu ve  $h(t)$  tehlike fonksiyonu olmak üzere, birikimli tehlike fonksiyonu  $H(t) = A(t) = \hat{\Lambda}(t) = \int_0^t h(s) ds$  şeklindedir [23].

Bir  $i$  durumundan  $j, \dots, k$  durumuna geçişin olduğu çok durumlu modellerde  $i$ . durumda yaşam fonksiyonu  $S_i(t) = e^{-\sum_{n=j}^k A_{in}}$  şeklindedir. Basit Markov modelinde geçiş olasılıklarının açık ifadesi,

$$P_{ij}(s, t) = P(t \text{ zamanında } j \text{ durumunda} / s \text{ zamanında } i \text{ durumunda}) \quad (8)$$

$$= P(X(t) = j | X(s) = i)$$

şeklindedir.

0, 1, ..., k durumdan oluşan bir Markov zinciri olsun.  $h_{ij}(t)$  geçiş yoğunlukları,  $P_{ij}(s, t)$  geçiş olasılıkları olmak üzere geçiş olasılık matrisi,

$$P(s, t) = \begin{pmatrix} P_{00}(s, t) & P_{01}(s, t) & \dots & P_{0k}(s, t) \\ P_{10}(s, t) & P_{11}(s, t) & \dots & P_{1k}(s, t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ P_{k0}(s, t) & P_{k1}(s, t) & \dots & P_{kk}(s, t) \end{pmatrix}$$

şeklindedir ve  $P(s, t) = \prod_{s \leq u \leq t} (I + dA(u))$  biçiminde de yazılabilir. Burada  $A(t) = \{A_{ij}(t)\}$ ,  $A_{ii}(t) = -\sum_{j \neq i} A_{ij}(t)$  den oluşan birikimli geçiş yoğunluğu matrisidir [23].

Geçiş olasılıklarının tahmin edilmesinde kullanılan yöntemler aşağıda verilmiştir:

### 2.1. Aalen-Johansen tahmin edicisi

Geçiş olasılıklarının tahmin edilmesinde farklı yöntemler kullanılabilmesine rağmen literatürde en çok tercih edilen tahmin edici Aalen-Johansen (AJ) tahmin edicisidir [12]. Bu tahmin edici KM tahmin edicisinin matris formudur ve KM tahmin edicisinin Markov zincirlerine genişletilmiş halidir. AJ tahmin edicisi aşağıdaki gibidir:

$$\hat{P}(s, t) = \prod_{s \leq u \leq t} (I + \Delta \hat{A}(u)). \quad (9)$$

Burada  $\hat{A}(t) = \{\hat{A}_{ij}(t)\}$ ,  $\hat{A}_{ii}(t) = -\sum_{j \neq i} \hat{A}_{ij}(t)$  biçimindedir.

### 2.2. Yaşam verisi analizi tahmin edicisi

Meira-Machado ve ark. [24] hastalık ölüm modelinde geçiş olasılıklarının hesaplanması için KM ağırlıklarından yararlanarak ilk kez Markov olmayan bir tahmin edici geliştirmişlerdir. Bu tahmin edici de durdurulmuş veri koşulu gerekliliği üzerinde bir değişiklik yapılarak yaşam verisi analizi (Lifetime Data Analysis - LIDA) tahmin edicisi geliştirilmiştir [25].

$p_{12}(s, t)$  ve  $p_{22}(s, t)$  geçiş olasılıklarının tahmininde AJ'ye alternatif bir yaklaşım geliştirilmiştir.  $p_{11}(s, t)$  geçiş olasılığının yaşam fonksiyonu  $\hat{S}_{Z^0}(s)$  klasik KM tahmin edicisi ile elde edilmektedir ancak diğer geçişler ( $Z^0, T^0$ ) için hesaplanması daha zor olan  $E[\varphi((Z^0, T^0))]$  beklenen değerlerinin belli dönüşümleri ile elde edilir.

Yaşam dağılımlarının durdurma ve ilgili olayın gerçekleşmesi üzerindeki varsayımı bazı durumlarda bireyin takibinin zor olmasından dolayı karşılanamamaktadır. Bu duruma karşı de Una Alvarez ve Meira-Machado [25] tarafından tahmin edicilere düzeltme yapılmıştır. LIDA tahmin edicileri olarak ifade edilen bu tahmin ediciler aşağıda verilmiştir:

$$\hat{p}_{12}^{LIDA}(s, t) = \frac{\hat{S}_0(s) - \hat{S}_0(t) - \hat{E}(\gamma_{s,t}(Z, T))}{\hat{S}_0(s)} \quad (10)$$

$$\hat{p}_{22}^{LIDA}(s, t) = 1 - \frac{\hat{E}(\tilde{\gamma}_{s,t}(Z, T))}{\hat{S}(t) - \hat{S}_0(s)}.$$

Burada  $\gamma_{s,t}(u, v) = I(s < u \leq t, v > t)$  ve  $\tilde{\gamma}_{s,t}(u, v) = I(u \leq s, v > t)$  biçimindedir.

### 2.3. İşaretlenmiş (landmark) tahmin ediciler

Geçiş olasılıklarının tahmininde kullanılan bir başka yöntem işaretlenmiş (landmark - LM) tahmin edicilerdir. İşaretlenmiş tahmin ediciler belirli bir zaman noktasında işaretlenen zamanda bir durumdan diğerine geçme olasılığını tahmin etmek için kullanılmaktadır. İşaretlenmiş zaman noktasındaki durumlara göre gruplandırma yapılarak sonraki duruma geçiş olasılığı tahmin edilmektedir.

Alt örneklemeyle dayalı işaretleme olarak da adlandırılan bu yöntem  $i$  durumunda gözlemlenen bireylerin alt kümesini dikkate almaktır. Tahminler veri alt kümelerinden türetilen KM tahmin edicileri arasındaki farklara dayanmaktadır [26].

$s$  zamanında birinci durumda sınırlandırılmış  $p_{1j}(s, t)$  ( $j=1,2,3$ ) olsun.  $S_1 = \{i: Z_i > s\}$  kümesinde  $C$  durdurma zamanı  $Z$ 'den bağımsızdır [25].  $\tilde{Z} > s$  alt örnekleminde  $C(Z, T)$  ikilisinden bağımsız olduğu için KM'ye dayalı tahmin tutarlı sonuç verir. Benzer şekilde  $s$  zamanında ikinci durumda  $S_2 = \{i: \tilde{Z}_i \leq s \leq \tilde{T}_i\}$  sınırlandırılmış  $p_{2j}(s, t)$  ( $j=2,3$ ), geçiş olasılıkları olsun. Bu durumda geçiş olasılıkları için LM tahmin edicileri aşağıda verilmiştir [27]:

$$\begin{aligned}\hat{p}_{12}^{LM}(s, t) &= \hat{S}_0^{(s)}(t), \\ \hat{p}_{13}^{LM}(s, t) &= \hat{S}^{(s)}(t), \\ \hat{p}_{23}^{LM}(s, t) &= \hat{S}^{[s]}(t).\end{aligned}\tag{11}$$

$\hat{S}_0^{(s)}$  birinci durumdaki  $S_1$  alt örneklemlerinden hesaplanan KM tahmin edicisi,  $\hat{S}^{(s)}$  aynı alt örneklemdaki toplam süredeki KM tahmin edicisi ve  $\hat{S}^{[s]}(t)$ ,  $S_2$  alt örneklemlerinden elde edilen toplam süredeki KM tahmin edicisidir.

Putter ve Spitoni [28] alt örnekleme çalışması fikrinden yola çıkarak AJ tahmin edicisine alternatif olarak işaretlenmiş AJ (LMAJ) tahmin edicisini geliştirmişlerdir. Alt örneklemeyle AJ tahmin edicisine uyarlanmış ve LMAJ tahmin edicisini geliştirmişlerdir.

Simülasyon çalışmalarında LM ve LMAJ'ın benzer sonuçlar gösterdiğini ortaya koymuşlardır.  $p_{11}(s, t)$ ,  $p_{22}(s, t)$  ve  $p_{23}(s, t)$  geçiş olasılıkları her iki tahmin edici için de eşdeğer sonuçlar vermiştir. Bu tahmin ediciler özellikle küçük örneklemlerde ve durdurulmuş verinin fazla olduğu bazı durumlarda büyük standart hatalara sahip olabilmektedirler. Bu durumun önüne geçebilmek için ön düzgünleştirme yapılabilir. LM ve LMAJ tahmin edicileri yerine ön düzgünleştirilmiş LM (PLM) ve ön düzgünleştirilmiş LMAJ (PLMAJ) tercih edilebilir [29].

### 2.4. Ön düzgünleştirilmiş tahmin ediciler

Geçiş olasılıklarının tahmininde kullanılan bir diğer etkili yöntem tahmin edicilerde düzeltme yapılmasıdır. Dikta [30] KM tahmin edicisinde durdurulmuş verilerin yerine ön düzgünleştirilmiş veri tahmini yerleştirerek tahmin yapılmasını önermiştir. Durdurulmuş veriler için düzgünleştirilmiş veriler tahmin edilir ve durdurulmuş veriler yerine üretilen bu yeni veriler kullanılır.

Ön düzgünleştirme işlemi ile veri setinde durdurulmuş veriler için bir modifikasyon yapılarak tahmin üretilmektedir. Başlangıç düzgünleştirilmesi lojistik gibi belli parametrik dağılım ailesine dayandırılabilir gibi, parametrik olmayan iki değişkenli regresyon eğrilerinden de elde edilebilmektedir. Parametrik dağılım kullanılması durumunda yarı parametrik bir tahmin edici elde edilmektedir.

Markov olmayan modeller için Amorim ve ark. [31] ön düzgünleştirilmiş geçiş olasılıkları için bir tahmin edici önermiştir. Moreira [23] hastalık ölüm modelinde AJ tahmin edicisi üzerinde ön düzgünleştirme yapmış ve ön düzgünleştirilmiş AJ (PAJ) tahmin edicisini geliştirmiş, tahmin edicileri

simülasyon ile karşılaştırmıştır. Küçük örneklem büyüklüklerinde ve yüksek oranda durdurulmuş veri varlığında ön düzgünleştirme işleminin iyi bir alternatif çözüm olduğu ifade edilmiştir.

Ön düzgünleştirme ile tahmin edicide durdurulmuş verilerin yerine ön düzgünleştirilmiş tahminler yerleştirilmektedir. Geçiş olasılığının ön düzgünleştirilmiş versiyonunda durdurulmuş verilerin yerine düzgünleştirilmiş ikili regresyon (binary regression) fonksiyonu  $m_0(z) = P(\Delta_1 = 1 | \tilde{Z} = z)$  yerleştirilir. Burada  $m_0(z)$  ikili regresyon fonksiyonunun bir tahmin edicisidir. Ön düzgünleştirmenin ana mantığı her durdurulmuş verinin yerine ikili regresyon/lojistik regresyon ile düzgünleştirilmiş bir tahminini yapmak ve bu tahmin ile durdurulmuş verinin yer değiştirmesidir.

### 2.5. Düzeltilmiş geçiş olasılığı tahmin edicileri

Bu çalışmada Zaman ve ark. [32] tarafından iki durumlu modeller için önerilen düzeltilmiş olasılık ve varyans tahmin edicileri üç durumlu hastalık ölüm modelinde kullanılmış ve verilen tüm yöntemlerde durumlar arası geçişler için olasılık ( $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{13}$ ,  $p_{22}$  ve  $p_{23}$ ) ve standart hata değerleri hesaplanmıştır. KM yaşam fonksiyonu üzerinden daralan (shrunken) varyans tahmini yapılması konusunda Borkowf [33] bir tahmin edici önermiştir. Zaman ve ark. [32] iki durumlu modeller için yaşam fonksiyonu ve varyansın hesaplanması için daralan KM yaşam fonksiyonundan yola çıkarak yaşam olasılığı ve varyansı için aşağıdaki düzeltilmiş tahmin edicileri önermişlerdir:

$$\hat{S}_{Düz.}(t) = \left(1 - \frac{1}{\sqrt{n}}\right) \hat{S}(t) + \frac{1}{(2n)^2}, \quad (12)$$

$$\text{Var}[\hat{S}_{Düz.}(t)] = \left(1 - \frac{1}{\sqrt{n}}\right)^2 \text{Var}[\hat{S}(t)].$$

Burada Greenwood formülünün uygulanması ile önerilen düzeltilmiş varyans tahmin edicisi;

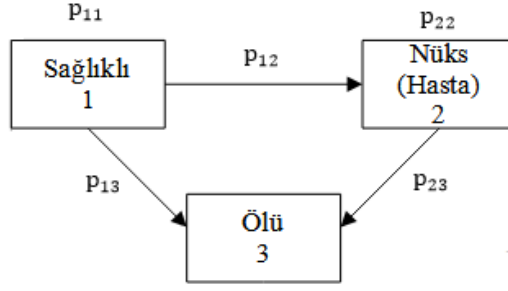
$$\text{Var}(\hat{S}_{Düz.}(t)) = (\hat{S}(t))^2 \left(1 - \frac{1}{\sqrt{n}}\right)^2 \sum_{j=1}^k \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \quad (13)$$

şeklinde ifade edilmektedir. Önerilen düzeltilmiş tahmin edicinin özellikle dağılımın kuyruklarında daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür [32].

Bu çalışmada üç durumlu modeller için kullanılan bütün tahmin ediciler üzerinden düzeltme yapılmıştır. Düzeltilmiş geçiş olasılığı ve düzeltilmiş standart hata tahminleri elde edilmiştir. Yapılan düzeltmenin etkinliğinin incelenmesi için elde edilen sonuçlar üzerinden tahmin ediciler kendi içlerinde ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

### 3. Uygulama

Yöntemlerin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla geçiş olasılıklarının ve standart hata tahminlerinin elde edilmesi için R programı Survidm paketinde yer alan 929 kişiden oluşan 3. evre kolon kanseri verisi (colonIDM) kullanılmıştır [34]. Kolon kanseri olan kişiler ameliyat edilerek tedavi edilmiş ve sonraki süreç takip edilmiştir. Modelin yapısı Şekil 3'de verilmiş olup, model sağlıklı (ameliyat sonrası sağlıklı), nüks (hasta) ve ölü olmak üzere üç durumlu bir hastalık ölüm modelidir. Geçişler 1'den 2'ye, 1'den 3'e ve 2'den 3'e şeklinde gerçekleşmektedir.



Şekil 3. Kolon kanseri verisi model yapısı

Şekil 3’de verilen model yapısında,

- $p_{11}$ ; sağlıklı olan kişilerin çalışma boyunca sağlıklı olarak kalma olasılığını,
- $p_{12}$ ; sağlıklı olan kişilerin hastalığının nüksetmesi olasılığını,
- $p_{13}$ ; sağlıklı olan kişilerin ölmesi olasılığını,
- $p_{22}$ ; hastalığı nüksetmiş kişilerin nükste kalması olasılığını,
- $p_{23}$ ; hastalığı nükseden kişilerin ölmesi olasılığını ifade etmektedir.

Geçiş olasılığı ve standart hata tahminlerinde kullanılan yöntemlerin kısaltmalarının açıklamaları aşağıda verilmiştir:

- AJ; Aalen-Johansen,
- PAJ; Ön düzgünleştirilmiş (Presmoothed) Aalen-Johansen,
- LIDA; Yaşam verisi analizi (Lifetime Data Analysis),
- LM; İşaretlenmiş (Landmark),
- PLM; Ön düzgünleştirilmiş işaretlenmiş (Presmoothed Landmark),
- LMAJ; İşaretlenmiş (Landmark) Aalen-Johansen,
- PLMAJ; Ön düzgünleştirilmiş İşaretlenmiş (Presmoothed Landmark) Aalen-Johansen.

Çalışmadaki 929 hastanın 468’inde (%50) kanser nüksetmiş ve kanser nükseden hastaların 414’ü (%45) ölmüştür. 38 hasta (%4) ise nüks olmadan ölmüştür. Bu durumda çalışma sonunda toplam 452 hasta (%49) ölmüştür. Ayrıca çalışma sonunda 423 kişi (%46) sağlıklı kalmış ve kanseri nükseden 54 kişi de (%0.06) hayatta kalmıştır (Çizelge 1).

Çizelge 1. Kolon kanseri verisinde durumlar arası geçiş dağılımı

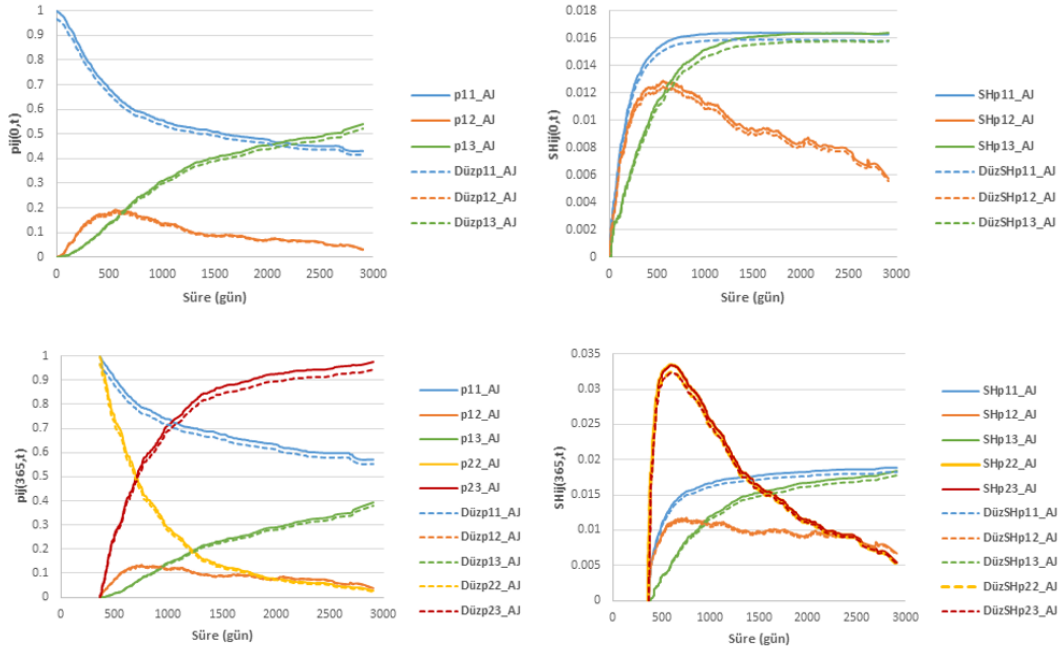
İlk durum	Son durum			Toplam
	Sağlıklı	Nüks	Ölü	
Sağlıklı	423	468	38	929
Nüks	0	54	414	468

AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ tahmin edicileri üzerinden geçiş olasılıkları ve standart hata tahminleri R programında Survidm paketinden yararlanılarak hesaplanmıştır. Bütün tahmin edicilere düzeltme yapılarak, sonuçlar belli zaman noktalarında karşılaştırılmış ve hem düzeltilmiş tahmin edicinin etkinliği hem de en iyi sonucu veren tahmin edici araştırılmıştır.  $s=0$  ve  $s=365$  zaman noktaları seçilerek hesaplamalar yapılmış ve grafikler çizilmiştir.  $s=0$  başlangıç zamanında gözlemlerin ilk durumda olduğu varsayıldığı için bu zaman noktasındaki ikinci durumdan üçüncü duruma geçiş ve üçüncü durumda kalma olasılık ve standart hata değerleri hesaplanmamıştır.

AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ yöntemleri için hesaplanan geçiş olasılıkları üzerinden düzeltilmiş tahmin edici yöntemi ile geçiş olasılıkları ve standart hatalara düzeltme yapılmış ve



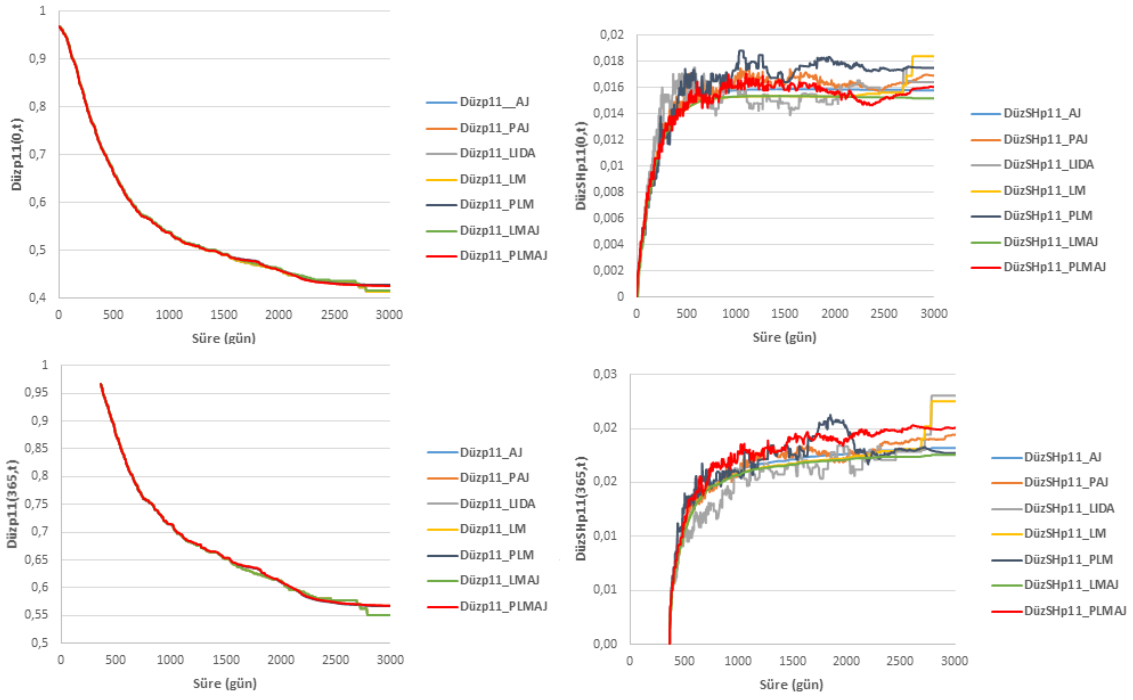
düzeltilmiş tahmin edicilerin sonuçları karşılaştırılmıştır. Şekil 4'te verilen AJ tahmin edicisinin sonuçlarına bakıldığında AJ tahmin edicisinin düzeltilmiş olasılık ve standart hata değerleri daha düşük elde edilmiştir. Diğer tahmin ediciler için de düzeltilmiş olasılık ve standart hata değerleri daha düşük bulunmuştur.



**Şekil 4.**  $s=0$  ve  $s=365$  için AJ ve düzeltilmiş AJ tahmin edicilerinin olasılık ve standart hata grafiği

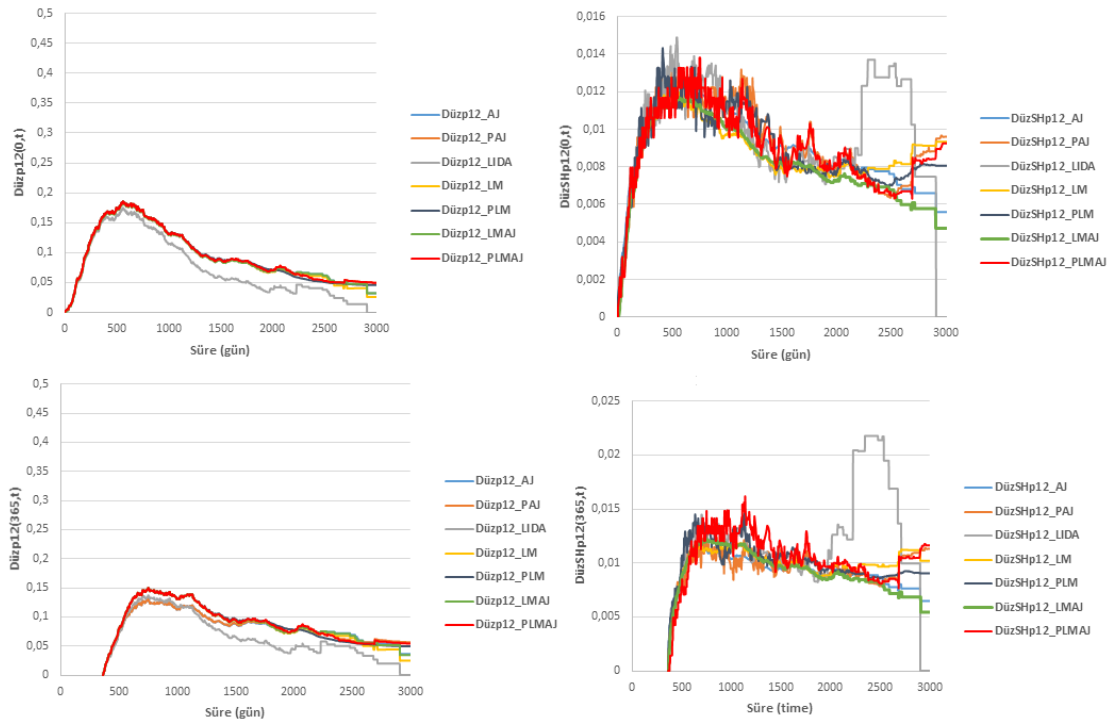
$p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{13}$ ,  $p_{22}$  ve  $p_{23}$  geçiş olasılıkları için genel olarak en iyi tahmin ediciyi bulmak amacıyla düzeltilmiş AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ tahmin edicileri karşılaştırılmıştır.

Şekil 5 incelendiğinde  $p_{11}$  geçiş olasılığının en düşük standart hataya sahip düzeltilmiş tahmin edicilerin  $s=0$  için Düz\_LIDA ve Düz\_LMAJ,  $s=365$  için Düz\_LIDA olduğu görülmektedir.



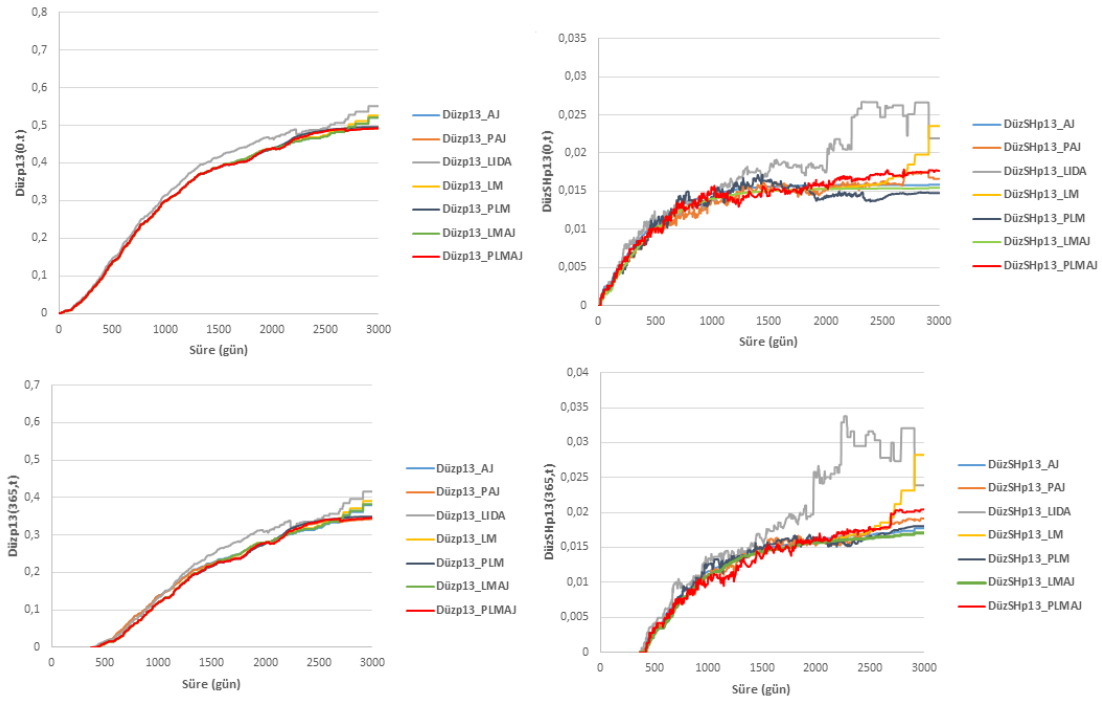
Şekil 5.  $s=0$  ve  $s=365$  için  $p_{11}$  geçiş olasılığı düzeltilmiş tahmin edicilerin olasılık ve standart hata grafiği

Şekil 6 incelendiğinde  $p_{12}$  geçiş olasılığının en düşük standart hataya sahip düzeltilmiş tahmin edicilerinin  $s=0$  için Düz\_LMAJ ve Düz\_LM,  $s=365$  için Düz\_PAJ ve Düz\_LMAJ olduğu görülmektedir.



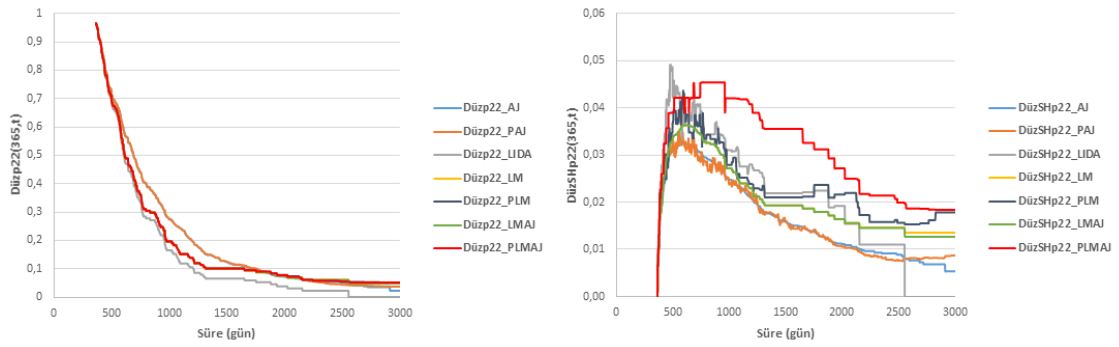
Şekil 6.  $s=0$  ve  $s=365$  için  $p_{12}$  geçiş olasılığı düzeltilmiş tahmin edicilerin olasılık ve standart hata grafiği

Şekil 7 incelendiğinde  $p_{13}$  geçiş olasılığının en düşük standart hataya sahip düzeltilmiş tahmin edicilerinin  $s=0$  için Düz\_PAJ ve Düz\_PLM,  $s=365$  için Düz\_LMAJ ve Düz\_PLMAJ olduğu görülmektedir.



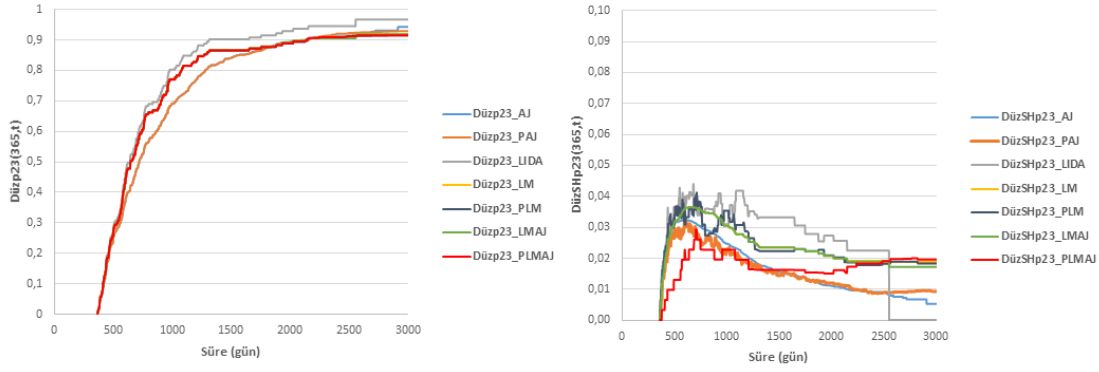
Şekil 7.  $s=0$  ve  $s=365$  için  $p_{13}$  geçiş olasılığı düzeltilmiş tahmin edicilerin olasılık ve standart hata grafiği

Şekil 8 incelendiğinde  $s=365$  için  $p_{22}$  geçiş olasılığının en düşük standart hataya sahip tahmin edicinin Düz\_PAJ olduğu görülmektedir.



Şekil 8.  $s=365$  için  $p_{22}$  geçiş olasılığı düzeltilmiş tahmin edicilerin olasılık ve standart hata grafiği

Şekil 9 incelendiğinde  $s=365$  için  $p_{23}$  geçiş olasılığının en düşük standart hataya sahip tahmin edicilerinin Düz\_PAJ ve Düz\_PLMAJ olduğu görülmektedir.



**Şekil 9.**  $s=365$  için  $p_{23}$  geçiş olasılığı düzeltilmiş tahmin edicilerin olasılık ve standart hata grafiği

Kullanılması önerilen düzeltilmiş tahmin ediciler daha düşük standart hata değerlerine sahiptir.  $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{13}$ ,  $p_{22}$  ve  $p_{23}$  geçiş olasılıklarına göre en düşük standart hata değerlerine sahip düzeltilmiş tahmin ediciler Çizelge 2’de verilmiştir.

**Çizelge 2.** Geçiş olasılıklarına göre en iyi sonucu veren tahmin ediciler

Geçiş Olasılığı	$s=0$ gün	$s=365$ gün
$p_{11}$	Düz_LIDA/Düz_LMAJ	Düz_LIDA
$p_{12}$	Düz_LMAJ/ Düz LM	Düz PAJ/ Düz_LMAJ
$p_{13}$	Düz_PLM/ Düz PAJ	Düz_LMAJ/ Düz_PLMAJ
$p_{22}$		Düz PAJ
$p_{23}$		Düz_PLMAJ/ Düz PAJ

AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ tahmin edicilerinin olasılık ve standart hata değerleri hesaplanmıştır. Bu tahmin ediciler üzerinden iki durumlu modeller için Zaman ve ark. [32] tarafından önerilen tahmin ediciden yararlanarak üç durumlu hastalık-ölüm modeli için düzeltilmiş tahmin edicilerin kullanılması önerilmiş ve  $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{13}$ ,  $p_{22}$  ve  $p_{23}$  geçiş olasılıkları için en düşük standart hatayı veren tahmin ediciler araştırılmıştır. AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ tahmin edicilerine yapılan düzeltmeler sonucu standart hata değerleri daha düşük elde edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre düzeltilmiş tahmin edicilerin bazı olasılık ve standart hata değerleri Çizelge 3’de verilmiştir. Çizelge 2’de verilen sonuçlara göre Çizelge 3’de  $s=0$  ve  $s=365$  başlangıç zamanlarına göre yorumlar yapılmıştır.

$s=0$  başlangıç zamanında bütün bireylerin birinci durumda olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle sadece birinci durumdan ikinci ve üçüncü duruma geçiş yapılabilir.  $s=0$  için bazı olasılık değerleri aşağıda verilmiştir:

$p_{11}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_LMAJ değerlerinden, sıfırıncı günde yaşayan bir bireyin 365. günde (1 yıl) yaşıyor olma olasılığı 0.729 (SH=0.0134), altıncı yılda (2197 gün) yaşama olasılığı 0.447’dir (SH=0.0153).

$p_{12}$  için en iyi tahmin ediciler olan Düz\_LMAJ ya da Düz\_LM değerlerinden sıfırıncı günde yaşayan bir bireyin bir yıl sonra hastalığının nüksetme olasılığı 0.158 (SH=0.0109), altıncı yılda hastalığının nüksetmesi olasılığı 0.065’dir (SH=0.0701).

$p_{13}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_PLM değerlerinden sıfırıncı günde yaşayan bir bireyin bir yıl sonra ölmesi olasılığı 0.081 (SH=0.00749), altıncı yılda ölmesi olasılığı 0.464’dür (SH=0.0145).

$s=365$  için (birinci yıldan sonraki geçişlerin) bazı olasılık değerleri aşağıda verilmiştir:

$p_{11}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_LIDA değerlerinden birinci yılda yaşayan bir bireyin bir yıl sonra ( $t=730$ ) yaşama olasılığı 0.77 ( $SH=0.0125$ ), üç yıl sonra ( $t=1455$ ) yaşama olasılığı 0.658'dir ( $SH=0.0162$ ).

$p_{12}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_PAJ değerlerinden; birinci yılda yaşayan bir bireyin bir yıl sonra hastalığının nüksetmesi olasılığı 0.126 ( $SH=0.0110$ ), üç yıl sonra nüksetmesi olasılığı 0.086'dır ( $SH=0.00894$ ).

**Çizelge 3.** En iyi sonucu veren tahmin edicilerin bazı olasılık ve standart hata değerleri

	$p_{11} \pm SHp_{11}$	$p_{12} \pm SHp_{12}$	$p_{13} \pm SHp_{13}$	$p_{22} \pm SHp_{22}$	$p_{23} \pm SHp_{23}$
<b>s=0, t=365 gün</b>					
Düz_AJ	0.728±1.37E-02	0.158±1.17E-02	0.081±8.80E-03		
Düz_PAJ	0.728±1.38E-02	0.158±1.12E-02	0.081±8.05E-03		
Düz_LIDA	0.728±1.54E-02	0.152±1.13E-02	0.087±9.28E-03		
Düz_LM	<b>0.728±1.34E-02</b>	<b>0.158±1.09E-02</b>	0.081±7.93E-03		
Düz_PLM	0.728±1.44E-02	0.158±1.28E-02	<b>0.081±7.49E-03</b>		
Düz_LMAJ	<b>0.729±1.34E-02</b>	<b>0.158±1.09E-02</b>	0.080±7.89E-03		
Düz_PLMAJ	0.728±1.38E-02	0.158±1.12E-02	0.081±8.49E-03		
<b>s=0, t=2197 gün</b>					
Düz_AJ	0.446±1.58E-02	0.065±7.86E-03	0.456±1.58E-02		
Düz_PAJ	0.442±1.62E-02	0.065±7.83E-03	0.460±1.54E-02		
Düz_LIDA	0.446±1.62E-02	0.032±8.64E-03	0.489±2.11E-02		
Düz_LM	0.446±1.54E-02	0.063±7.64E-03	0.458±1.55E-02		
Düz_PLM	0.442±1.78E-02	0.060±7.99E-03	<b>0.464±1.45E-02</b>		
Düz_LMAJ	<b>0.447±1.53E-02</b>	<b>0.065±7.01E-03</b>	0.455±1.53E-02		
Düz_PLMAJ	0.442±1.54E-02	0.065±7.40E-03	0.460±1.67E-02		
<b>s=365, t=730 gün</b>					
Düz_AJ	0.770±1.47E-02	0.126±1.11E-02	0.071±7.93E-03	0.453±3.06E-02	0.514±3.06E-02
Düz_PAJ	0.770±1.44E-02	<b>0.126±1.10E-02</b>	0.072±7.41E-03	<b>0.453±2.89E-02</b>	0.514±2.76E-02
Düz_LIDA	<b>0.770±1.25E-02</b>	0.132±1.36E-02	0.065±1.00E-02	0.351±4.05E-02	0.617±3.40E-02
Düz_LM	0.770±1.45E-02	0.143±1.11E-02	0.054±7.25E-03	0.375±3.47E-02	0.592±3.59E-02
Düz_PLM	0.770±1.55E-02	0.142±1.34E-02	0.055±7.76E-03	0.375±3.61E-02	0.592±3.66E-02
Düz_LMAJ	<b>0.770±1.45E-02</b>	0.143±1.19E-02	<b>0.054±7.24E-03</b>	0.375±3.47E-02	0.592±3.59E-02
Düz_PLMAJ	0.770±1.60E-02	0.143±1.20E-02	0.055±7.74E-03	0.375±4.22E-02	<b>0.592±2.60E-02</b>
<b>s=365, t=1455 gün</b>					
Düz_AJ	0.658±1.71E-02	0.086±9.29E-03	0.223±1.47E-02	0.129±1.60E-02	0.838±1.60E-02
Düz_PAJ	0.659±1.78E-02	<b>0.086±8.94E-03</b>	0.222±1.50E-02	<b>0.130±1.57E-02</b>	<b>0.837±1.58E-02</b>
Düz_LIDA	<b>0.658±1.62E-02</b>	0.064±1.05E-02	0.245±1.70E-02	0.065±2.20E-02	0.902±3.33E-02
Düz_LM	0.658±1.66E-02	0.091±9.74E-03	0.218±1.44E-02	0.102±1.93E-02	0.865±2.34E-02
Düz_PLM	0.659±1.84E-02	0.094±1.03E-02	0.214±1.48E-02	0.102±2.09E-02	0.865±2.23E-02
Düz_LMAJ	0.658±1.66E-02	0.091±9.56E-03	<b>0.218±1.43E-02</b>	0.102±1.93E-02	0.865±2.34E-02
Düz_PLMAJ	0.659±1.87E-02	0.092±9.77E-03	0.216±1.43E-02	0.102±3.56E-02	0.865±1.62E-02

$p_{13}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_LMAJ değerlerinden birinci yılda yaşayan bir bireyin bir yıl sonra ölmesi olasılığı 0.054 ( $SH=0.00724$ ), üç yıl sonra ölmesi olasılığı 0.218'dir ( $SH=0.0143$ ).

$p_{22}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_PAJ değerlerinden birinci yılda hastalığı nükseden bir bireyin bir yıl sonra nüksetmiş şekilde kalması olasılığı 0.453 (SH=0.0289), üç yıl sonra da nüksetmiş şekilde kalması olasılığı 0.13'dür (SH=0.0157).

$p_{23}$  için en iyi tahmin edici olan Düz\_PLMAJ ya da Düz\_PAJ değerlerinden birinci yılda hastalığı nükseden bir bireyin bir yıl sonra ölmesi olasılığı 0.592 (SH=0.0260), üç yıl sonra ölmesi olasılığı 0.837'dir (SH=0.0158).

Tez çalışmasında kolon kanseri verisi dışında kalp nakli, meme kanseri ve serviks kanseri verileri ile de çalışılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir [35].

#### 4. Sonuç

Literatürde çoğunlukla iki durumlu (yaşıyor-ölü) çalışmalar mevcuttur. Üç durumlu (sağlıklı-hasta-ölü) çalışmalarla da karşılaşılmaktadır. Bu çalışmalar hastalık-ölüm modeli çalışmaları olarak ifade edilmektedir. Bu çalışmada hastalık-ölüm modellerinde kullanılan tahmin ediciler ele alınmıştır. Çok durumlu modellerde yaşam fonksiyonlarının ve standart hataların elde edilmesi genellikle Markov varsayımı altında yapılmaktadır. Sürecin Markov olup olmamasından bağımsız olarak tahminlerin yapılması için kullanılan tahmin ediciler yazılım süreçlerinin de ilerlemesi ile birlikte son yıllarda geliştirilmiştir. Bu alandaki literatür Markov modellere göre daha kısıtlıdır.

Bu çalışma ile kolon kanseri verisi kullanılarak AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ tahmin edicileri ile geçiş olasılıkları ve standart hataları hesaplanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda bu tahmin edicileri bir arada karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. İki durumlu modeller için önerilen tahmin ediciden yararlanarak, üç durumlu hastalık-ölüm modeli için literatürde kullanılan bu yedi tahmin edici üzerinden düzeltilmiş tahmin edicilerin olasılık ve standart hata değerleri hesaplanmış ve  $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{13}$ ,  $p_{22}$  ve  $p_{23}$  geçiş olasılıkları için en düşük standart hatayı veren tahmin ediciler araştırılmıştır.

Kolon kanseri verisinde AJ, PAJ, LIDA, LM, PLM, LMAJ ve PLMAJ tahmin edicilerine yapılan düzeltmeler sonucu elde edilen Düz\_AJ, Düz\_PAJ, Düz\_LIDA, Düz\_LM, Düz\_PLM, Düz\_LMAJ ve Düz\_PLMAJ tahmin edicilerin standart hataları daha düşük elde edilmiştir.

Düzeltilmiş sonuçlara göre en düşük standart hataya sahip tahmin ediciler üzerinden geçiş olasılıkları ve standart hata değerleri incelenmiştir. Başlangıç zamanında yani sıfırıncı günde yaşayan bir bireyin birinci yılda yaşama olasılığı 0.729 (SH=0.0134), altıncı yılda yaşama olasılığı 0.447'dir (SH=0.0153). Başlangıç zamanında yaşayan bir bireyin birinci yılda ölmesi olasılığı çok düşükken zaman ilerledikçe ölmesi olasılığı daha da artmaktadır. Birinci yılda kanseri nüksetmiş bir bireyin bir yıl sonra ölmesi olasılığı 0.592 (SH=0.0260), üç yıl sonra ölmesi olasılığı ise 0.837'dir (SH=0.0158).

#### Kaynaklar

- [1] J. D. Kalbeisch, R. L. Prentice, 1980, *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, John Wiley & Sons., New York.
- [2] D.R. Cox, D. Oakes, 1984, *Analysis of Survival Data*, Chapman and Hall, New York.
- [3] A. Hamerle, 1989, Multiple-spell regression models for duration data, *Applied Statistics*, 38, 127-138.
- [4] J. P. Klein, M. L. Moeschberger, 1997, *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*, Springer, New York.
- [5] P. Hougaard, 2000, *Analysis of Multivariate Survival Data*, Statistics for Biology and Health, Springer-Verlag, New York.

- [6] H. Putter, M. Fiocco, B. Geskus, 2007, Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models, *Statistics in Medicine*, 26, 2389-2430.
- [7] P.K. Andersen, Ø. Borgan, R.D. Gill, N. Keiding, 1993, *Statistical Models Based on Counting Processes*, Springer-Verlag, New York.
- [8] L. Meira-Machado, C. Cadarso Suarez, J. de Una Alvarez, P. Andersen, 2009, Multi-state models for the analysis of time to event data, *Statistical Methods in Medical Research*, 18 (2), 195-222.
- [9] D.R. Cox, 1972, Regression models and life-tables, *Journal of Royal Statistical Society, Series B* 34, 187-220.
- [10] S.W. Lagakos, 1976, A stochastic model for censored-survival data in the presence of an auxiliary variable, *Biometrics*, 32, 551-559.
- [11] O.O. Aalen, 1978, Nonparametric inference for a family of counting processes, *Annals of Statistics*, 6, 701-726.
- [12] O.O. Aalen, S. Johansen, 1978, An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations, *Scandinavian Journal of Statistics*, 5, 141-150.
- [13] D. Courgeau, E. Lelievre, 1992, *Event History Analysis in Demography*, Clarendon Press, Oxford.
- [14] H.P. Blossfeld, G. Rohwer, 1995, *Techniques of Event History Modeling*, Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- [15] D. Commenges, 1999, Multi-state models in epidemiology, *Lifetime Data Analysis*, 5, 315-27.
- [16] P. Hougaard, 1999, Multi-state models: A review, *Lifetime Data Analysis*, 239-264.
- [17] P.K. Andersen, N. Keiding, 2002, Multi-state models for event history analysis, *Statistical Methods in Medical Research*, 11, 91-115.
- [18] A. Moreira, J. de Una-Alvarez, L. Machado, 2013, Presmoothing the Aalen-Johansen estimator in the illness-death model, *Electronic Journal of Statistics*, 7, 1491-1516.
- [19] J. Beyersmann, A. Allignol, M. Schumacher, 2012, *Competing Risks and Multistate Models with R*, Springer Science+Business Media, London.
- [20] D.G. Kleinbaum, M. Klein, 2010, *Survival Analysis (Vol. 3)*, Springer, New York.
- [21] E. Kaplan, P. Meier, 1958, Nonparametric estimation from incomplete observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481.
- [22] D. Collett, 2003, *Modeling Survival Data in Medical Research. 2nd Edition*, Chapman & Hall., New York.
- [23] A. Moreira, 2014, *Methods for Analysis of Multi-state Survival Data*, Phd thesis, Universidade do Minho, Braga.
- [24] L. Meira-Machado, J. de Una-Alvarez, C. Cadarso-Suarez, 2006, Nonparametric estimation of transition probabilities in a non-Markov illness-death model, *Lifetime Data Analysis*, 12, 325-44.
- [25] J. de Una Alvarez, L. Meira-Machado, 2015, Nonparametric estimation of transition probabilities in the non-Markov illness-death model: a comparative study, *Biometrics*, 71, 364-375.
- [26] H.C. Van Houwelingen, 2007, Dynamic prediction by landmarking in event history analysis, *Scandinavian Journal of Statistics*, 34 (1), 70-85.

- [27] G. Soutinho, L. Meira-Machado, 2020, Estimations of the transition probabilities in multi-state survival data: New developments and practical recommendations, *Wseas Transactions on Mathematics*, 19, 353-366.
- [28] H. Putter, C. Spitoni, 2018, Nonparametric estimation of transition probabilities in non-Markov multistate models:” The Landmark Aalen-Johansen estimator, *Statistical Methods in Medical Research*, 27, 2081-2092.
- [29] G. Soutinho, L. Meira-Machado, P. Oliveira, 2022, A comparison of presmoothing methods in the estimation of transition probabilities, *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 51 (9), 5202-5221.
- [30] G. Dikta, 1998, On semiparametric random censorship models, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 66, 253-279.
- [31] A. Amorim, J. de Una-Alvarez, L. Meira-Machado, 2011, Presmoothing the transition probabilities in illness-death model, *Statistics and Probability Letters*, 81 (7), 797-806.
- [32] Q. Zaman, M. Iqbal, S. Din, R. Fazl-e, H. Nawaz, 2012, Proposed shrunken variance estimator for survival function, *Gomal University Journal of Research*, 28 (2), 9-26.
- [33] C.B. Borkowf, 2005, A simple hybrid variance estimator for the Kaplan-Meier survival function, *Statistics in Medicine*, 24, 827-851.
- [34] C. G. Moertel, T. R. Fleming, J. S. Macdonald, D. G. Haller, J. A. Laurie, P. J. Goodman, J. S. Ungerleider, W. A. Emerson, D. C. Tormey, J. H. Glick., M. H. Veeder, J. A. Mailliard, 1990, Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma, *New England Journal of Medicine*, 322 (6), 352–358.
- [35] E. Çiftçi, 2023, *Çok durumlu modellerde geçiş olasılıklarının tahmini*, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.