

Birleşik Modelleme Yaklaşımı ile Tekrarlı C-Reaktif Protein Ölçümlerinin Tanısal Performansını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Investigating Factors Affecting Diagnostic Performance of Serial C-Reactive Protein Measurements by Using Joint Modeling Approach

- Naime Meriç KONAR,^a
- Eda KARAIŞMAİLOĞLU,^b
- Oytun PORTAKAL,^c
- Aslı PINAR,^c
- Zeliha Günnur DİKMEN,^c
- Ahmet Ergun KARAAĞAOĞLU^a

^aBiyostatistik AD,

^cTıbbi Biyokimya AD,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

^bBiyostatistik AD,

Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kastamonu

Received: 01.11.2017

Received in revised form: 22.12.2017

Accepted: 25.12.2017

Available online: 05.04.2018

Correspondence:

Naime Meriç KONAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Biyostatistik AD, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

nmeric.konar@hacettepe.edu.tr

ÖZET Amaç: C-Reaktif Protein (CRP), erişkin yoğun bakımda yatan hastalardan tekrarlı ölçümleri sıklıkla alınan bir belirteçtir. Bu çalışmada söz konusu belirtecin tekrarlı ölçümlerinin, izlem süresi olarak belirlenen 30 günlük süre sonunda yoğun bakımda ölüm olgusunu kestirmedeki tanısal performansını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Hacettepe Üniversitesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalara ait tekrarlı CRP ölçümleri ile sağkalım sürelerinin eş zamanlı olarak modellenebilmesi için birleşik modelleme yaklaşımı kullanılmıştır. Bu yaklaşımdan yararlanılarak, belirteçlerin tanısal performanslarının belirlenebilmesi için zamana bağlı ROC Eğrisi altında kalan alan (zb-EAA) değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Tekrarlı CRP ölçümlerinin izlem süresi sonunda yoğun bakımda ölümü kestirmedeki tanısal performansı orta düzeyde bulunmuştur. Bununla birlikte, sağkalım zamanına ait dağılım türünün ya da uzunlamasına veri bölümünde rassal etkiler kısmının daha detaylı olarak modellenmesinin tekrarlı CRP ölçümlerinin tanısal performansına etki etmediği saptanmış, en yüksek performansın standart birleşik model ile elde edildiği belirlenmiştir. **Sonuç:** Analiz sonuçlarına göre, optimum tanısal doğruluğun elde edilebilmesi için, standart birleşik modelin kullanılması önerilmekle birlikte, söz konusu modelin uzunlamasına bölümünde rassal eğim ve rassal kesim noktası modelinin; modelin sağkalım kısmında ise, parametrik bir dağılım olmasından dolayı Piecewise-Constant dağılımının kullanılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zamana-bağlı ROC eğrileri; belirteç; zamana-bağlı eğri altında kalan alan; birleşik model; sağkalım zamanı; CRP

ABSTRACT Objective: Serial C-Reactive Protein (CRP) measurements are frequently taken in Adult Intensive Care Units. In this study it's aimed to evaluate the factors affecting diagnostic accuracy of this biomarker's serial measurements in predicting the risk of death at Intensive Care Units (ICU) at the end of follow-up period, 30 days. **Material and Methods:** Joint Modelling Approach is used to model repeated CRP measurements taken from Hacettepe University Adult Intensive Care Units and survival times simultaneously. With the help of this model, time-dependent Area Under ROC Curve (td-AUC) values are calculated and assessed as diagnostic performance criteria. **Results:** Diagnostic performance of serial CRP values in predicting the risk of death is found as moderate. However, it's found that neither the distribution of survival times in survival sub-model nor utilizing more detailed function in random-effects part of longitudinal sub-model affect the diagnostic performance. Also it's determined that the highest diagnostic performance is obtained with standart standard joint model. **Conclusion:** To reach the highest diagnostic accuracy, standart joint model with Piecewise Constant Distribution in survival sub-model and random intercepts - random slope structure in longitudinal sub-model should be used.

Keywords: Time-dependent ROC Curves; biomarker; time-dependent area under curve; joint model; survival time; CRP

Sağlık alanında, bireylerden izlem süresi içinde birden fazla ölçüm sıklıkla alınır ve söz konusu ölçümlerin izlem süresi içinde gösterdiği değişim incelenerek bireyin ilgilenilen hastalık için risk altında olup olmadığı belirlenmeye çalışılır. Örneğin; HIV çalışmalarında izlem süresi içinde alınan tekrarlı CD4 ölçümleri, prostat kanseri tanısında yararlanılan tekrarlı PSA (prostat spesifik antijen) ölçümleri, kardiyovasküler hastalık için elde edilen kardiyak panel (miyogloblin, troponin-I, troponin-T, CK-MB (Kreatin Kinaz-MB)) ölçümleri, söz konusu tekrarlı ölçümlerin sıklıkla alındığı alanların başında gelmektedir. Tekrarlı tanı testi ölçümleri ile izlem süresi sonunda oluşacak olgu arasındaki ilişkinin modellenenbilmesi için literatürde bir kaç yöntem olmakla birlikte, çeşitli avantajlarından dolayı, birleşik modelleme yaklaşımından (joint modeling approach) son yıllarda sıklıkla yararlanılmaktadır.¹⁻⁵

Tıpta, hastalıkların tanısında kullanılan altın standart testlerini uygulamak; pahalı, hasta için uygulaması riskli ya da bazı hastalık tipleri için altın standart testi uygulamak imkansızdır. Bu gibi durumlarda, altın standart gibi kesin sonuçlar vermeyen fakat uygulaması daha az maliyetli ve risk içermeyen tanı testlerinden yararlanılır. Bu testler de tıpkı altın standart testler gibi çeşitli hastalıkların tanısında kullanılmakla birlikte, altın standart test gibi kesin sonuç vermediklerinden, tanısal performansları çeşitli ölçütlerle (duyarlılık, seçicilik, Youden Index gibi) elde edilmeye çalışılır. Bu ölçütler arasında en yaygın kullanılanı, ROC Eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve) yöntemidir⁶. Klasik ROC eğrilerinde, bireyin hastalık durumunun zamanla değişmediği varsayılır, bir diğer deyişle belirteç veya tanı testinden alınan ölçüm ile olgunun gerçekleşme zamanı aynıdır. Oysaki klinikte pek çok durumda belirteç ya da tanı testlerinden elde edilen ölçüm ile olgunun gerçekleşmesi arasında belli bir süre geçmektedir. Bu izlem süresi içinde bazı gözlemlerde olgu gerçekleşirken bazılarında ise olgu gerçekleşmeyebilir. İzlem süresince olgu gerçekleşmeyen gözlemler sansürlü veriler olarak adlandırılır. Sansürlü veriler söz konusu olduğunda belirteç ya da tanı testlerinin performanslarının karşılaştırılması için zamana-bağlı ROC eğrileri kullanılmaktadır. Zamana-bağlı ROC eğrileri ile belirteç ya da tanı testlerinin izlem süresi içindeki her bir zaman noktasında olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri ayırmadaki kestirim güçleri belirlenebilmektedir. Zamana- bağılı ROC eğrilerinde izlem süresi t olmak üzere, [0,t] aralığında ölçülen tek bir belirteç ya da tanı testi değerinin tanısal performansı değerlendirilir.⁷ Oysaki izlem süresi içindeki pek çok zaman noktasında belirteç ya da tanı testlerinden ölçümler alınabilir. Tekrarlı ölçümlerin izlem süresi içinde ya da dışındaki herhangi bir zaman noktasında, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen gözlemleri birbirinden ayırabilme gücünün değerlendirilmesi için de zamana-bağlı ROC eğrilerinden yararlanılır.⁸⁻¹³

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Ocak 2015-Mart 2017 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatan hastalar, retrospektif olarak dahil edilmiştir. Veriler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, hastaların kayıtlı dosyaları taranarak elde edilmiştir.

Hastaların kayıtları incelenip; yaş, cinsiyet, yatış yapılan erişkin yoğun bakım ünitesi (acil yoğun bakım, beyin cerrahisi yoğun bakım, genel cerrahi yoğun bakım, iç hastalıklar yoğun bakım, kardiyoloji yoğun bakım, nöroloji yoğun bakım) ve C-Reaktif Protein (CRP) belirteci kaydedilmiştir. Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri bireyler ile Erişkin Yoğun Bakım Üniteleri'nde 24 saatten fazla yatan hastalar dahil edilmişken; ilgili tarihler arasında Erişkin Yoğun Bakım Birimleri'nden herhangi birine yatış yaptırılan fakat farklı tanı grubunda (onkoloji vb.) yer alan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon/enfeksiyonun erken belirteci olarak kullanılan bir akut faz reaktanıdır. İnterlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin uyarısı ile başlıca karaciğerde sentezlenir. Normalde kanda 10 mg/L'nin altındaki konsantrasyonlarda bulunur. Enfeksiyon varlığı ya da iltihaplı hastalık durumlarında CRP düzeyleri ilk 6-8 saat içinde hızla yükselir ve 48 saatte pik yapar; 10000 kat artabilir.¹⁴⁻¹⁷ CRP, bakteri, parazit ve mantarlarda bulunan polisakaritler ve peptosakkaritlere bağlanarak bağışıklık sisteminin klasik kompleman kaskatını aktive eder ve fagositik hücrelerin aktivitesini modüle eder. Böylelikle enfeksiyöz ajanlar ve ölmüş hücrelerin yakalanması ve yok edilmesi sürecinde rol oynar.^{14,17} İnflamasyon veya doku yıkımı çözüldüğünde, CRP seviyeleri düşer ve hastalık aktivitesini izlemek için yararlı bir biyokimyasal belirteç haline getirir.^{14,18} İnflamasyona veya enfeksiyona yanıt olarak CRP'nin değişen seviyeleri hasta takibinde kullanılmaktadır. Serum CRP konsantrasyonları, enzim bağımlı immünosorban ölçümü (ELISA), turbidimetrik veya nefelometrik yöntemler ile tayin edilmektedir. Bu çalışmada yeralan serum CRP düzeyleri nefelometrik yöntem (IMMAGE system, Beckman Coulter, Co, USA) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm sensitivitesi 1 mg/L dir. Ölçüm içi ve total presizyon %5 ve %6.5'tir.

Klinik olarak akut inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi amacı ile CRP izlem süresi, Erişkin Yoğun Bakım'da geçirilen ilk 30 gün olarak belirlenmiştir. Sağkalım süresi gün olarak planlanmış, ilk 30 günde ölçülen CRP değerleri dikkate alınmıştır. İlgilenilen olgu, Erişkin Yoğun Bakım Üniteleri'nde ölüm olarak belirlenmiştir. Söz konusu ölüm için herhangi bir neden belirtilmesi planlanmamıştır. Ölümün nedeni kardiyolojik rahatsızlıklar olabileceği gibi, septik şok gibi enfeksiyon kaynaklı bir neden de olabilir.

Verilerin toplanması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Onay tarihi: 14.03.2017, Numara: GO 17/233)

Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler SPSS paket programı (SPSS 22, Armonk, NY: IBM Corp) ve R 3.4.2 programı ile yapılmıştır.

BİRLEŞİK MODELLEME YAKLAŞIMI

Uzunlamasına veri yapısı ile sağkalım veri yapısını birlikte modelleyebilmek için, ilk olarak 1992'de Schluchter tarafından önerilen bu yaklaşım, özellikle 2000'li yıllardan beri sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁹ Bu yaklaşımın en büyük avantajı, alternatiflerinin aksine her iki veri yapısının birlikte modellenebilmesine olanak sağlaması ile birlikte, tekrarlı ölçümler ile sağkalım zamanları arasındaki ilişkiyi de incelemeye imkan verebilmesidir. t, izlem süresi içinde yer alan herhangi bir zaman noktasını göstermek üzere, izlem süresi içinde alınan tekrarlı belirteç ölçümlerinin Doğrusal Karışık Etkiler Modeli (LME) ile; sağkalım zamanının ise Cox Oransal Risk Modeli ile modellendiği varsayımı altında, standart bir birleşik model, aşağıdaki gibi formüle edilebilmektedir:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp [\gamma^T w_i + \underbrace{\alpha \{x_i^T(t)\beta + z_i^T(t)b_i\}}_{m_i(t)}]$$

$m_i(t)$ i.kişinin t.zamanda ölçüm hatası olmadan elde edilen tekrarlı ölçüm değeri

$x_i(t)$: sabit etkiler için tasarım matrisi

$z_i(t)$: rassal etkiler için tasarım matrisi

β : sabit etkiler regresyon katsayıları

b_i rassal etkiler regresyon katsayıları

$h_i(t)$: i.gözlemin t.zamanda ölçümlenen riski

$h_0(t)$: temel risk fonksiyonu

γ : Cox regresyon katsayıları

w_i i. gözleme ait ortak değişken vektörü

BİRLEŞİK MODELLEME YAKLAŞIMI'NDA PARAMETRELENDİRME TİPLERİ

t zamanında ölçülen belirteç değeri ile risk arasındaki ilişkinin kuvveti α ile ölçülür. Standart birleşik model yapısında, t zamanındaki riskin, yine t zamanında ölçülen belirteç değerine bağlı olduğu varsayılır. Fakat oluşacak risk üzerinde yalnızca tek bir ölçüm değerinin etkili olmasının, hatalı sonuçlara neden olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.²⁰⁻²² Bu nedenle, standart birleşik modele alternatif olarak, uzunlama veri yapısı ile sağkalım verisi arasındaki ilişkinin kuvvetini daha kapsamlı fonksiyonlar ile belirten parametrelendirme tipleri geliştirilmiştir. Bunlar:

- Zamana-Bağlı Eğim Parametrelendirme Tipi
- Güncel Değer ve Zamana-Bağlı Eğim Parametrelendirme Tipi
- Kümülatif Etkiler Parametrelendirme Tipi

olarak özetlenebilir.

- Zamana-Bağlı Eğim Parametrelendirme Tipi

Bu parametrelendirme tipinde, t zamanındaki risk; t zamanında ölçülen belirteç değerinin ilgili zamandaki eğimine bağlıdır.²³ Standart birleşik model formülünün, zamana bağlı eğim parametrelendirme tipine uyarlanmış formülü aşağıdaki gibidir:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp [\gamma^T w_i + \alpha_1 m_i'(t)]$$

$$m_i'(t) = \frac{d}{dt} \{x_i^T(t)\beta + z_i^T(t)b_i\}$$

- Güncel Değer ve Zamana-Bağlı Eğim Parametrelendirme Tipi

Bu parametrelendirme tipinde, t zamanındaki risk; t zamanında ölçülen belirteç değerine ve ilgili değer t zamanındaki eğimine bağlıdır.²³ Söz konusu parametrelendirme tipine ait formül aşağıdaki gibidir:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp [\gamma^T w_i + \alpha_1 m_i(t) + \alpha_2 m_i'(t)]$$

$$m_i'(t) = \frac{d}{dt} \{x_i^T(t)\beta + z_i^T(t)b_i\}$$

- Kümülatif Etkiler Parametrelendirme Tipi

Bu parametrelendirme tipinde, t zamanındaki risk; t zamanına kadar ölçülen tekrarlı belirteç ölçümlerine bağlıdır.²⁴ Bu parametrelendirme tipinin ortaya çıkmasına, t zamanında elde edilen risk için, t zamanına kadar ölçülen tekrarlı belirteç değerlerinin daha detaylı bir fonksiyonundan yararlanılması gerektiği düşüncesi öncülük etmiştir.^{21,24-26} Bu parametrelendirme tipinde, birleşik model formülü aşağıdaki gibidir:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp \left[\gamma^T w_i + \alpha \int_0^t m_i(s) ds \right]$$

Formülde yer alan $\int_0^t m_i(s) ds$ değeri, t zamanına kadar elde edilen uzunlamasına ölçüm bilgisini içermektedir.

Piecewise-Constant Dağılımı: Pek çok çalışmada, birleşik modelin sağkalım bölümünde, sağkalım zamanlarının herhangi bir dağılıma uyduğu varsayılmadan modelleme yapılmaktadır. Bununla birlikte sağkalım zamanlarının, Üstel (Exponential), Weibull, Gompertz gibi belirli dağılımlara uyduğu varsayılarak da modelleme yapılan çalışmalar literatürde mevcuttur.^{27,28} Çalışmalarda sağkalım zamanını modellemede kullanılan bir diğer dağılım türü, Piecewise-Constant Dağılımı'dır. Kullanımındaki kolaylığı ve esnek bir model olması, bu dağılımın avantajlarından. Bu dağılımda, sağkalım zamanları belirli parçalara (segmentlere) ayrılır. Dağılımda, her bir parçanın riskinin sabit, parçalar arası riskin ise farklı olduğu varsayılır. Sağkalım zamanlarının parçalara bölünmesinde, bireylerin sağkalım zamanlarına ait kantiller göz önüne alınarak bölme işlemi yapılmaktadır. Birleşik Modelin sağkalım bölümü Piecewise-Constant Dağılımı ile modellendiğinde, temel risk fonksiyonu aşağıdaki gibi olmaktadır:

$$h_0(t) = \sum_{q=1}^Q \xi_q I(v_{q-1} < t \leq v_q)$$

Formüldeki $v_1 < v_2 < \dots < v_Q$ sıralaması, v_Q , en büyük sağkalım süresinden büyük olmak üzere sağkalım sürelerinin küçükten büyüğe sıralanışını ifade etmektedir. ξ_q ise, $(v_{q-1}, v_q]$ aralığındaki riski belirtmektedir.²³

Analiz kapsamında, modelin uzunlamasına bölümünün sabit etkiler kısmı zaman ve yaş değişkenlerinin ana etkisi ve ilgili değişkenlerin etkileşim terimleri ile modellenmişken; rassal etkiler bölümü için iki farklı model kullanılmıştır. Modellere ait formüller aşağıdaki gibidir:

Model-I: $h_i(t) = h_0(t)[\alpha\{\beta_0 + \beta_1 * zaman + \beta_2 * yaş + \beta_3 * zaman * yaş + b_0 + b_1 * zaman\}]$

Model-II: $h_i(t) = h_0(t)[\alpha\{\beta_0 + \beta_1 * zaman + \beta_2 * yaş + \beta_3 * zaman * yaş + b_0 + b_1 * zaman + b_2 * (zaman)^2\}]$

BİRLEŞİK MODELLEME YAKLAŞIMI'NDA TANISAL PERFORMANS

Uzunlamasına çalışmalarda çoğunlukla izlem süresi içinde alınan tanı testi ölçümlerinin, izlem süresi içinde ya da izlem süresi dışında belirlenen herhangi bir zaman noktasında oluşacak olgu ile ilişkisi incelenir. Bununla birlikte, t, izlem süresi içinde yer alan bir zaman noktası olmak üzere, izlem süresi içinde t zamanına kadar alınan tekrarlı belirteç ölçümlerinin; $(t, t+\Delta t]$ zaman aralığında, olgu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen bireyleri birbirinden ayırma gücü konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{8-13,24}

Tekrarlı belirteç veya tanı testi ölçümlerinin izlem süresi sonundaki tanısal performansının değerlendirilmesi için literatürde birkaç yöntem olmakla birlikte, çeşitli avantajlarından dolayı birleşik model yardımıyla elde edilen zamana-bağlı ROC eğrisi analizinden sıklıkla yararlanır.^{29,30} Tanısal performans ölçümleri olarak zamana-bağlı duyarlılık ve zamana-bağlı seçicilik değerleri elde edilir. İlgili ölçüler yardımı ile zamana-bağlı ROC eğrisi elde edilir ve izlem süresi içinde alınan tekrarlı belirteç ölçümlerinin tanısal performansının değerlendirilmesinde eğrinin altında kalan zamana-bağlı EAA değerinden yararlanır.

Uzunlamasına verilerde tanı testlerinin tanısal performanslarının belirlenmesinde, ham ölçüm değerlerinden hesaplanan sağkalım olasılıkları kullanılır. \mathbb{I} ; t zamanına kadar yaşamış bir bireyin $t+\Delta t$ zamana kadar yaşama olasılığını göstermek üzere; belirlenmiş bir c eşik değerinin $[0,1]$ aralığında olduğu bilindiğinde, $\mathbb{I} \leq c$ durumu, “ilgilenilen olgunun gerçekleşmesi”; $\mathbb{I} > c$ durumu ise, “ilgilenilen olgunun gerçekleşmemesi”, yani “sansürlü gözlem” olarak değerlendirilmektedir. Bu bilgiler altında, zamana-bağlı duyarlılık ve zamana-bağlı seçicilik değerleri, aşağıdaki gibi formüle edilebilmektedir:

Zamana - bağlı duyarlılık: $\Pr\{\pi_j(t + \Delta t|t) > c | T_j^* > t + \Delta t\}$

Zamana - bağlı seçicilik: $\Pr\{\pi_j(t + \Delta t|t) \leq c | T_j^* \in (t, t + \Delta t]\}$

Bu ölçüler yardımı ile belirtecin t zamanına kadar elde edilen ölçümlerinden yararlanarak $(t, t+\Delta t]$ zaman aralığında hasta ve sağlıklıları ayırabilme gücünü belirten zamana-bağlı EAA değerinin formülü, aşağıdaki gibidir:

$$EAA(t, \Delta t) = \Pr [\pi_i(t + \Delta t|t) < \pi_j(t + \Delta t|t) | \{T_i^* \in (t, t + \Delta t]\} \cap \{T_j^* > t + \Delta t\}]$$

Zamana-bağlı EAA değerinin elde edilişi, klasik EAA'nın hesaplanması ile benzerdir. Tek farklılık, klasik EAA değerinin hesaplanmasında ham belirteç değerlerinin; zamana-bağlı EAA değerinin elde edilmesinde ise sağkalım olasılıklarının kullanılmasıdır. İzlem süresi içinde belirli bir t zaman noktasında gerçek sağkalım süreleri sırası ile T_i^* ve T_j^* olan iki birey ele alınırsa, $(t, t+\Delta t]$ zaman aralığında olgu gerçekleşen ve ilgili zaman aralığında sağkalan bireylerden, olgu gerçekleşen bireyde sağkalım olasılığı daha düşük olmalıdır.

Bu çalışmada, tekrarlı CRP ölçümleri ile sağkalım zamanlarının eş zamanlı modellenebilmesi ve zamana - bağlı EAA değerlerinin elde edilebilmesi için JM R paketi kullanılmıştır.²³ Ayrıca çalışmada yer alan tüm zamana - bağlı EAA değerleri, 1000 bootstrap örnekleme yardımıyla hesaplanan %95'lik güven aralıkları ile birlikte verilmiştir. Güven aralıklarının elde edilmesinde Güven Aralıkları için Normal Yaklaşım Yöntemi (Normal Approximation Confidence Intervals) kullanılmış, “boot” R paketinden yararlanılmıştır.^{31,32}

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

CRP ham ölçüm değerlerinin normal dağılıma uyup uymadıkları, Shapiro-Wilks Normallik Testi ile incelenmiş; değerler normal dağılıma uymadığından ($p<0.05$), belirteç değerlerine Box-Cox dönüşüm yöntemlerinden Shapiro-Francia uygulanmış; çalışma boyunca da bütün analizler dönüştürülmüş değerler üzerinden yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortanca ile en küçük değer ve en büyük değer ile; kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde ile sunulmuştur. Grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler için Mann-Whitney U Testi, kategorik değişkenler için ise Ki-Kare Testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Birleşik modelin sağkalım bölümünde sağkalım zamanlarının modellenebilmesi için Cox Oransal Risk Regresyon modeli kullanılmıştır. Sağkalım zamanına etki edebilecek potansiyel değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla yaş ve cinsiyet değişkenleri için ortak değişken düzeltmesi yapılmış, Cox Regresyon Modeli sonuçlarına göre $p<0.20$ kriterine uyan değişkenlerin final modele alınması amaçlanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde $p<0.05$, istatistiksel anlamlılık kriteri olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 457 hasta alınmıştır. Hastaların tekrarlı CRP ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 1'de verilmiştir.

TABLO 1: CRP belirtecine ait temel tanımlayıcı istatistikler.

CRP		n (%)	CRP		Durum		p-değeri
Durum	Sansürlü	322 (70.5)	Cinsiyet	Kadın	154 (47.8)	69 (51.1)	0.547
	Ölü	135 (29.5)		Erkek	168 (52.2)	66 (48.9)	
Cinsiyet	Kadın	223 (48.8)	Değişken	Ortanca [En Küçük Değer , En Büyük Değer]		p-değeri	
	Erkek	234 (51.2)		Sansürlü			
Değişken		Ortanca [En Küçük Değer , En Büyük Değer]	CRP (Dönüşümsüz)		7.985 [0.148, 57.500]	11 [0.138, 47.700]	0.001
CRP (Dönüşümsüz)		8.850 [0.138, 57.500]	CRP (Dönüştürülmüş)		2.917 [-1.442, 8.102]	3.558 [-1.479, 7.464]	0.001
CRP (Dönüştürülmüş)		3.116 [-1.479, 8.102]	Yaş		69 [18, 96]	69 [18, 96]	0.18
Yaş		69 [18, 96]	Sağkalım Zamanı		18 [2, 30]	18 [2, 30]	0.436
Sağkalım Zamanı		18 [2, 30]	Sağkalım Zamanı		18 [2, 30]	18 [2, 30]	0.436

Yapılan Cox regresyon analizlerin sonucunda, CRP için sağkalım süresini etkileyen herhangi bir aday değişken saptanmamıştır ($p>0.20$) (Tablo 2). Bu nedenle birleşik modelin sağkalım bölümü, herhangi bir değişken olmaksızın, yalnızca temel risk fonksiyonu ile modellenmiştir.

TABLO 2: Cox oransal risk regresyon analizine ait sonuçlar.

Değişken	β	Standart Hata(β)	Risk Oranı (Exp(β))	Exp(β) için %95'lik GA	p-değeri
Yaş	0.001	0.005	1.001	0.992 - 1.010	0.854
Cinsiyet	-0.051	0.172	0.951	0.678 - 1.332	0.768

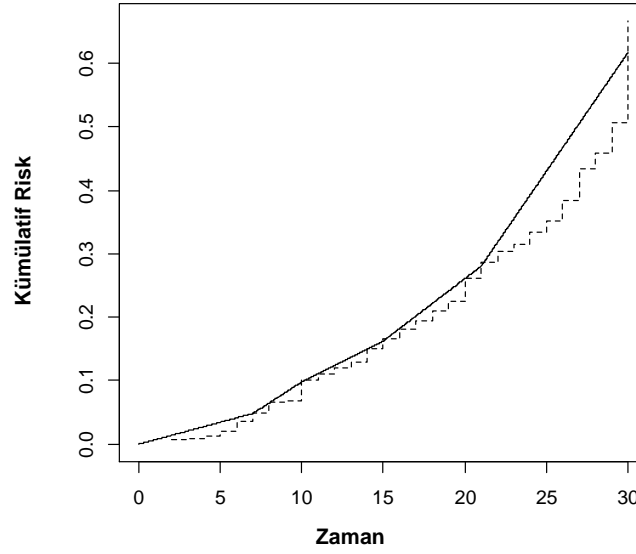
Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatan hastaların sağkalım zamanlarının Piecewise-Constant Dağılımı'na uygun olup olmadığının belirlenmesi için Uyum İyiliği Analizi yapılması amaçlanmış, bu nedenle "eha" R Paketinden yararlanılmıştır.³³ Sağkalım sürelerinin dağılımının belirtilmediği yarı-parametrik Cox Regresyon Modeli ile söz konusu zamanların Piecewise-Constant Dağılıma uyduğu parametrik Cox Regresyon Modeli olmak üzere iki ayrı regresyon modeli kurulmuş, ilgili modellerin kümülatif risk fonksiyonları, bir grafikte karşılaştırılmıştır. Elde edilen grafikte modellerin kümülatif risk fonksiyonlarına ait eğriler birbirine oldukça benzer çıktığından, çalışmada yer alan bireylerin sağkalım zamanlarının Piecewise-Constant Dağılıma oldukça yakınsadığı söylenebilir. Grafikte kalın çizgi, yarı-parametrik modelin kümülatif risk fonksiyonuna ait eğriyi, kesik çizgi ise parametrik modelin (Piecewise Constant Dağılımı ile kurulan modelin) kümülatif risk fonksiyonuna ait eğriyi göstermektedir (Şekil 1).

CRP belirtecine ait sağkalım zamanlarının ortancası 18 gündür. 18. güne kadar bireylerden alınan tekrarlı CRP ölçümlerinin ortancası 3, ortalaması 3.735'tir. Söz konusu güne kadar bireylerden minimum 2, maksimum 11 ölçüm alınmıştır. Bireylerin 18. güne kadar olan ölçümlerinden yararlanılarak, izlem süresinin sonu olan 30.günde belirtecin yoğun bakımda ölen ve sağkalan bireyleri ayırım gücü incelenmiştir.

Tekrarlı CRP ölçümlerinin zamana-bağlı tanısız performans değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıklarını gösteren p değerleri ve zamana-bağlı EAA değerlerine ait %95'lik güven aralıkları Tablo 3'te yer almaktadır.

İki farklı rassal etkiler modeli, dört farklı parametrelendirme tipi ve sağkalım zamanlarına ait iki farklı dağılım seçeneğine göre zamana-bağlı EAA değerlerinin değişimlerini gösteren grafikler sırası ile Şekil 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

Uyum iyiliği Grafiği

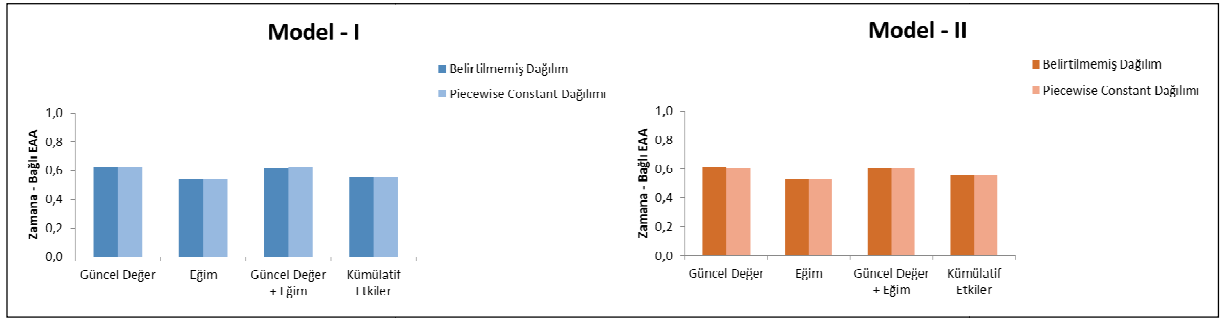


ŞEKİL 1: Piecewise-Constant dağılımı için uyum iyiliği grafiği.

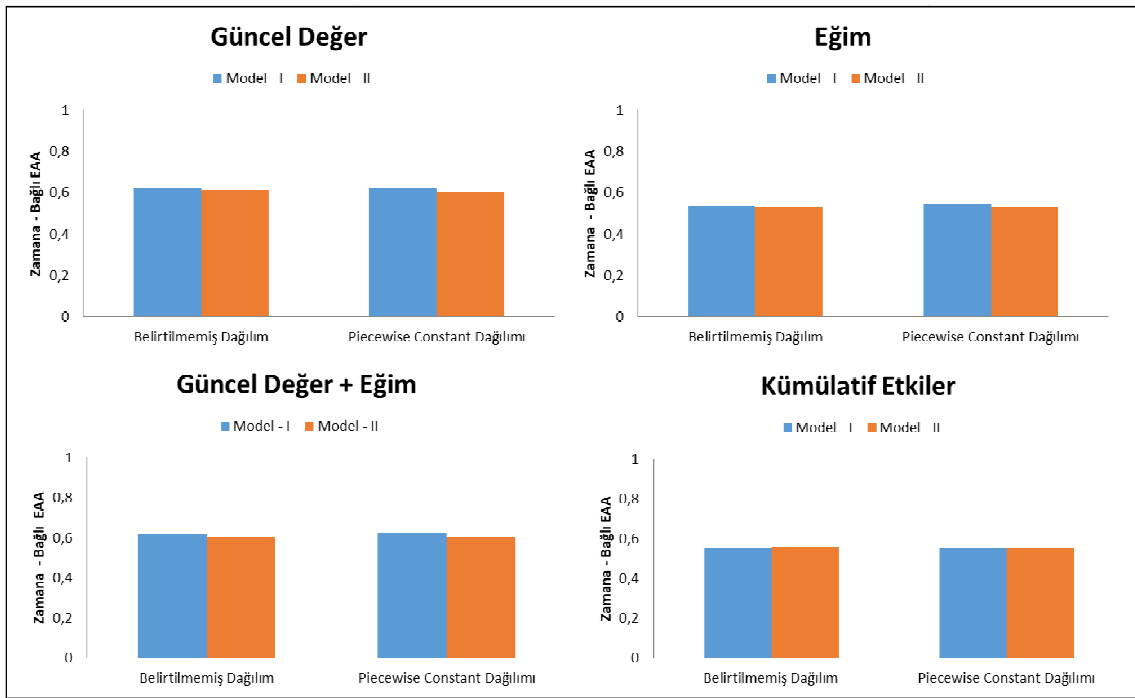
TABLO 3: CRP belirtecine ait tanısal performans değerleri.

Rassal Etkiler	Parametrelendirme	Temel Risk Fonksiyonu	zb-EAA	p - değeri	%95'lik Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Model - I (Rassal Etkiler:~zaman)	Güncel Değer	Belirtilmemiş	0.624	<0.001	0.595	0.701
	Eğim		0.537	0.424	0.488	0.672
	Güncel Değer + Eğim		0.621	<0.001	0.592	0.695
	Kümülatif Etkiler		0.554	0.086	0.505	0.629
	Güncel Değer	Piecewise Constant Dağılımı	0.624	<0.001	0.595	0.701
	Eğim		0.542	0.386	0.499	0.69
	Güncel Değer + Eğim		0.625	<0.001	0.595	0.707
	Kümülatif Etkiler		0.553	0.105	0.503	0.632
Model - II (Rassal Etkiler:~zaman+(zaman ²))	Güncel Değer	Belirtilmemiş	0.611	<0.001	0.585	0.682
	Eğim		0.531	0.466	0.483	0.653
	Güncel Değer + Eğim		0.609	<0.001	0.581	0.681
	Kümülatif Etkiler		0.559	0.086	0.501	0.645
	Güncel Değer	Piecewise Constant Dağılımı	0.605	<0.001	0.576	0.675
	Eğim		0.531	0.514	0.474	0.659
	Güncel Değer + Eğim		0.605	<0.001	0.577	0.673
	Kümülatif Etkiler		0.554	0.107	0.502	0.634

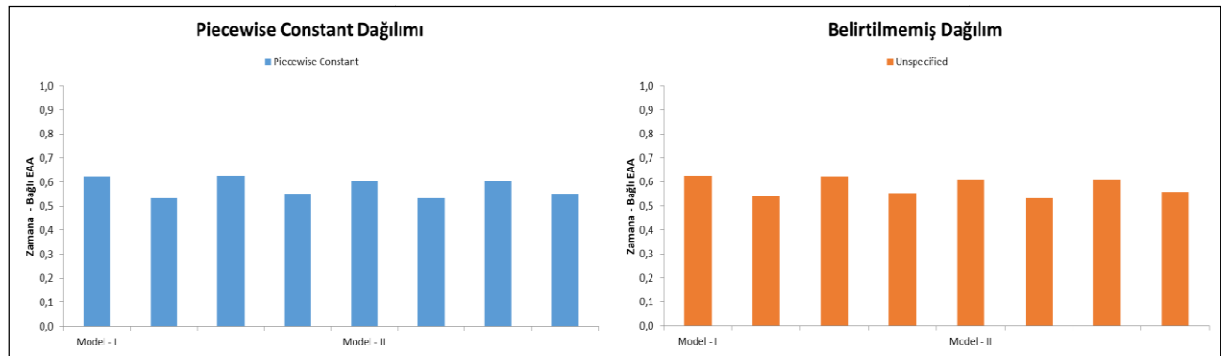
Analize ait tablo ve grafikler incelendiğinde, genel olarak CRP belirtecinin tekrarlı ölçümlerine ait tanısal doğruluk, orta düzeyde bulunmuştur. Her iki modelin tanısal performanslarının birbirine oldukça benzer olduğu saptanmış, bununla birlikte genel olarak daha yüksek tanısal performansa sahip modelin, Model-I olduğu belirlenmiştir. Sağkalım bölümünde farklı sağkalım seçeneklerinin, tanısal performansı etkilemediği görülmüştür. Farklı parametrelendirme tiplerinden ise gerek Model-I'de, gerekse Model-II'de genel olarak yüksek tanısal doğruluklar güncel değer ile güncel değer+eğim parametrelendirme tipleri ile elde edilmiş, buna karşılık her iki modelde de en düşük tanısal performansın eğim parametrelendirme tipi ile elde edildiği saptanmıştır. Genel olarak güncel değer ile güncel değer+eğim parametrelendirme tiplerine ait tanısal doğruluklar her iki modelde ve her iki dağılım seçeneğinde benzer bulunmuştur. Aynı biçimde eğim ile kümülatif etkiler parametrelendirme tiplerinin tanısal performanslarının da her iki modelde ve her iki dağılım seçeneğinde birbirine benzer



ŞEKİL 2: Tekrarlı CRP değerlerinin rasal etkiler model yapısına göre tanısal performansları.



ŞEKİL 3: Tekrarlı CRP değerlerinin 4 farklı parametrelendirme tipine göre tanısal performansları



ŞEKİL 4: Tekrarlı CRP değerlerinin sağkalm zamanlarının dağılımına göre tanısal performansları

sonuçlar verdiği saptanmış olup, söz konusu değerlerin güncel değer ile güncel değer+eğim parametrelendirme tiplerinden elde edilen tanısal performans değerlerinden düşük olduğu görülmüştür.

Zamana-bağlı EAA değerlerine ait %95'lik güven aralıkları ve p-değerleri incelendiğinde, en geniş güven aralıklarının her iki modelde de eğim parametrelendirme tipine ait olduğu, bununla beraber her iki modelde de en dar güven aralıklarının güncel değer+eğim parametrelendirme tipine ait olduğu belirlenmiştir. Genel olarak Model-I ve Model-II'ye ait güven aralıkları benzer genişlikte bulunmuştur. Sağkalıma ait dağılım seçenekleri güven aralıkları bazında karşılaştırıldığında ise her iki seçenekten elde edilen güven aralıklarına ait genişliklerin birbirine oldukça benzer olduğu, bununla birlikte dağılım türü belirtilmediğinde elde edilen güven aralıklarının, alternatifine göre az da olsa daraldığı gözlemlenmiştir. Gerek Model-I, gerekse Model-II'de güncel değer ile güncel değer+eğim parametrelendirme tipleri kullanılarak elde edilen zb-EAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.001$), diğer parametrelendirme tiplerinden elde edilen tanısal performanslar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada tekrarlı CRP ölçümlerinin tanısal performansının belirlenmesinde yararlanılan zamana-bağlı EAA değerleri, birleşik modelleme yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Birleşik modelleme yaklaşımı, özellikle 2000'li yıllardan itibaren başta kardiyovasküler hastalıklar, kanser türleri, HIV çalışmaları olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır.³⁴⁻⁴⁰ Bununla birlikte, literatürde yoğun bakımda yatan hastalardan elde edilen tekrarlı ölçümlerin birleşik modelleme yöntemi ile modellendiği çok az çalışma bulunmaktadır. Bu konuda Deslandes ve Chevret(2010), çalışmalarında erişkin yoğun bakımda yatan bireylerden günlük olarak alınan SOFA skorlarının, yoğun bakımda ölüm ya da yoğun bakımdan taburcu olma üzerine etkisini birleşik modelleme yöntemi ile analiz etmiş; sağkalım zamanlarının modellenmesinde yarışan riskler analizini kullanmışlardır.⁴¹ Khoundabi ve ark., yoğun bakımda yatan bireylerin tekrarlı idrar ölçümlerinin akut böbrek yetmezliği oluşumuna etki edip etmediğini birleşik modelleme yaklaşımı ile analiz etmişlerdir.⁴² Söz konusu çalışmalar, yoğun bakımda yatan hastaların tekrarlı ölçümlerinin birleşik modelleme yaklaşımı ile değerlendirildiği çalışmalar olmakla birlikte, çalışmalarda tekrarlı belirteç ölçümlerinin olgu ile ilişkisi araştırılmış fakat belirteçlerin tanısal performansları incelenmemiştir.

Bu çalışmada tanısal doğruluğu araştırılan CRP belirteci, yoğun bakımda yatan hastalardan sıklıkla ölçümleri alınan bir belirteçtir. Literatürde ilgili belirtecin tekrarlı ölçümlerinin tanısal performansının incelendiği çalışmalar yer almaktadır. Póvoa ve diğ.(2006), tekrarlı CRP ölçümlerinin yoğun bakımda kazanılmış enfeksiyona etki edip etmediğini araştırmış, alınan CRP ölçümleri arasındaki fark olarak adlandırdıkları Δ CRP değerinin tanısal performansını klasik ROC Eğrisi analizi ile incelemişlerdir. Sonuç olarak, tekrarlı CRP ölçümlerinden yararlanmanın tanı koymadan çok antibiyotik kullanımına karar vermeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.⁴³ Kostić ve ark., kalın bağırsak kanseri olan ve kalın bağırsağından parça alınan bireylerde tekrarlı CRP ölçümlerinin, kolorektal cerrahide bulaşıcı komplikasyonların tespitinde önemli olup olmadığını araştırmışlardır.⁴⁴ Bu amaçla bireylerden CRP değerleri, parça alımı operasyonu sonrasındaki birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde alınmış, ölçüm alınan her bir gün için ayrı ayrı klasik ROC Eğrisi analizi uygulanmış, sonuç olarak CRP'nin tekrarlı ölçümlerinin, kolorektal cerrahide bulaşıcı komplikasyonu olan bireylerin erken tanısında yararlanılabileceğini belirtmişlerdir. Tek bir CRP ölçümünün tanısal performansının araştırıldığı

çalışmalardan Wang ve ark., CRP ile NT-proBNP belirteçlerinin yoğun bakımda ölüm olgusunu kestirmedeki tanısal performanslarını karşılaştırmışlardır. CRP ve NT-proBNP belirteçlerinin, izlem süresince alınan tek bir ölçümlerinin tanısal doğruluğu araştırılmış, CRP belirtecinin tek başına yoğun bakım bakımında ölümü kestirmede kullanılabileceği belirtilmiştir.⁴⁵

Tekrarlı belirteç ölçümleri ile sağkalım zamanı arasındaki ilişkiyi farklı fonksiyonlar ile gösteren parametrelendirme tiplerine ilişkin çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Rizopoulos ve ark., farklı parametrelendirme tipleri ile kurulan birleşik modellerden elde edilen sağkalım olasılıkları, ayırimsama ve kalibrasyon değerlerini karşılaştırmışlar, güncel değer ile güncel değer ve eğim parametrelendirme tiplerinden elde edilen tanısal performansın, kümülatif etkiler parametrelendirme tipinden elde edilen tanısal performanstan daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir.⁴⁶

SONUÇ

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Erişkin Yoğun Bakım Birimleri'nden retrospektif olarak elde edilen tekrarlı CRP ölçümlerinin tanısal performansı incelenmiştir. İzlem süresi olan 30 günün sonunda, söz konusu belirtecini yoğun bakımda ölen ve sağkalan bireyleri ayırimsama gücünü etkileyen faktörler araştırılmış ve ilgili tanısal doğruluklar, zamana-bağlı EAA değerleri ile verilmiştir. Çalışmada uzunlamasına belirtecini modellenmesi aşamasında doğrusal-karışık etkiler modelinin sabit etkiler kısmı sabit tutularak, modelin rassal etkiler kısmı iki farklı rassal etki modeli ile modellenmiş; sağkalım bölümünde sağkalım sürelerinin modellenmesinde iki farklı seçenek (sağkalım zamanı belirtilmemiş, Piecewise Constant Dağılım) kullanılmıştır. Bunun yanı sıra modelde sağkalım ve uzunlamasına veri yapısı arasındaki ilişkinin kuvvetini gösteren 4 farklı parametrelendirme yöntemi de (standart(güncel değer), eğim, güncel değer ve eğim, kümülatif etkiler) ilgili analize dahil edilmiş ve belirtecini tanısal performansı üç farklı açıdan (farklı rassal etki modelleri, sağkalım süreleri dağılımı ve parametrelendirme türleri) değerlendirilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre, daha yüksek tanısal performansa sahip modelin, Model-I olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de uzunlamasına modelin rassal etkiler bölümünde, daha detaylı bir modellendirmenin, belirtecini tanısal performansına etki etmediği belirlenmiştir. Modelin sağkalım bölümünde ise farklı sağkalım seçeneklerinin, tanısal performansı etkilemediği görülmüştür. Farklı parametrelendirme tiplerinden ise güncel değer ile güncel değer ve eğim parametrelendirme tipleri ile elde edilen tanısal doğruluğun, eğim ve kümülatif etkiler parametrelendirme tipleri kullanılarak elde edilen tanısal doğruluklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. En yüksek tanısal performansın ise güncel değer parametrelendirme tipi ile elde edildiği belirlenmiştir. Bununla birlikte hangi parametrelendirme tipinin kullanılacağı araştırmacının klinik yanıtına göre değişkenlik gösterebilir. Sonuç olarak, optimum tanısal doğruluğun elde edilebilmesi için, standart birleşik modelin kullanılması önerilmekle birlikte, söz konusu modelin uzunlamasına bölümünde rassal eğim ve rassal kesim noktası modelinin; modelin sağkalım kısmında ise esnek yapısından ve parametrik bir dağılım olmasından dolayı Piecewise-Constant dağılımının kullanılması önerilmektedir.

Literatürde CRP belirtecini tekrarlı ölçümlerinin tanısal performansını belirlemede, birleşik modelleme yaklaşımını kullanan bir çalışma bulunmamaktadır. Aynı şekilde, yoğun bakımda yatan hastalarda izlem süresi sonunda ölen ve sağkalan bireylerin ayırimsanmasında da CRP belirtecini kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın, farklı erişkin yoğun bakım

birimlerinde yatan hastalarda CRP belirtecinin tanısal performansının değerlendirilmesinde birleşik modelleme yaklaşımını kullanan ilk çalışma olduğu düşünülmektedir.

Literatürde tekrarlı ölçümlerin tanısal performanslarının incelendiği çalışmalarda tanısal performansa ait güven aralıklarını normal yaklaşım yöntemiyle sunan ve tanısal doğruluk değerlerine ilişkin p değerlerini veren bir çalışma olmaması; ayrıca birleşik modelin uzunlamasına veri bölümünde tanısal performansa etki edebileceği düşünülen iki farklı rassal model, modelin sağkalım bölümünde iki farklı dağılım seçeneği ve tekrarlı ölçümler ile sağkalım zamanları arasındaki ilişkinin kuvvetini belirten dört farklı parametrelendirme tipinin birlikte karşılaştırılması bakımından bu çalışmanın oldukça kapsamlı olduğu ve bir çok yönden özgünlük barındırdığı söylenebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ahmet Ergun Karaağaoğlu; **Tasarım:** Naime Meriç Konar; **Eda Karaismailoğlu, Ahmet Ergun Karaağaoğlu; Denetleme/Danışmanlık:** Ahmet Ergun Karaağaoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Naime Meriç Konar; **Analiz ve/veya Yorum:** Naime Meriç Konar; **Eda Karaismailoğlu; Kaynak Taraması:** Naime Meriç Konar; **Eda Karaismailoğlu; Makalenin Yazımı:** Naime Meriç Konar; **Eleştirel İnceleme:** Eda Karaismailoğlu, Oytun Portakal, Zeliha Günnur Dikmen, Ahmet Ergun Karaağaoğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Oytun Portakal, Ash Pınar, Zeliha Günnur Dikmen; **Malzemeler:** Ash Pınar, Zeliha Günnur Dikmen.

KAYNAKLAR

- Rizopoulos D, Takkenberg JJ. Tools & techniques--statistics: dealing with time-varying covariates in survival analysis--joint models versus Cox models. *EuroIntervention* 2014;10(2):285-8.
- Tsiatis AA, Davidian M. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Stat Sin* 2004;14(3):809-34.
- Ibrahim JG, Chu H, Chen LM. Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2796-801.
- Hickey GL, Philipson P, Jorgensen A, Kolumunnage-Dona R. Joint modelling of time-to-event and multivariate longitudinal outcomes: recent developments and issues. *BMC Med Res Methodol* 2016;16(1):117.
- Asar Ö, Ritchie J, Kalra PA, Diggle PJ. Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data: an introductory tutorial. *Int J Epidemiol* 2015;44(1):334-44.
- Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett* 2006;27(8):861-74.
- Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000;56(2):337-44.
- Rizopoulos D. Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics* 2011;67(3):819-29.
- Daher Abdi Z, Essig M, Rizopoulos D, Le Meur Y, Prémaud A, Woillard JB, et al. Impact of longitudinal exposure to mycophenolic acid on acute rejection in renal-transplant recipients using a joint modeling approach. *Pharmacol Res* 2013;72:52-60.
- Andrinopoulou ER, Rizopoulos D, Geleijnse ML, Lesaffre E, Bogers AJ, Takkenberg JJ. Dynamic prediction of outcome for patients with severe aortic stenosis: application of joint models for longitudinal and time-to-event data. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15(1):15-28.
- Blanche P, Proust-Lima C, Loubère L, Berr C, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risks. *Biometrics* 2015;71(1):102-13.
- Yang L, Yu M, Gao S. Prediction of coronary artery disease risk based on multiple longitudinal biomarkers. *Stat Med* 2016;35(8):1299-314.
- Njagi EN, Rizopoulos D, Molenberghs G, Dendale P, Willekens K. A joint survival-longitudinal modelling approach for the dynamic prediction of rehospitalization in telemonitored chronic heart failure patients. *Stat Model* 2013;13(3):179-98.
- Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991;183(1-2):133-45.
- Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;317(8221):653-7.
- Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1982;27:345-72.
- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23(2):118-24.
- Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992;37:313-36.
- Schluchter MD. Methods for the analysis of informatively censored longitudinal data. *Stat Med* 1992;11(14-15):1861-70.
- Fisher LD, Lin DY. Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. *Annu Rev Public Health* 1999;20:145-57.
- Vacek P. Assessing the effect of intensity when exposure varies over time. *Stat Med* 1997;16(5):505-13.

22. Wolkewitz M, Allignol A, Schumacher M, Beyersmann J. Two pitfalls in survival analyses of time-dependent exposure: a case study in cohort of Oscar nominees. *Am Stat* 2010;64(3):205-11.
23. Rizopoulos D. JM: an R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw* 2010;35(9):1-33.
24. Rizopoulos D. Cumulative effects parameterization. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: with Applications in R*. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012. p.106.
25. Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics* 2000;56(4):1105-8.
26. Sylvestre MP, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. *Stat Med* 2009;28(27):3437-53.
27. Hayat EA, Suner A, Uyar B, Dursun Ö, Orman MN, Kitapçioğlu G. Comparison of five survival models: breast cancer registry data from Ege University Cancer Research Center. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(5):1665-74.
28. Akram M, Aman Ullah M, Taj R. Survival analysis of cancer patients using parametric and non-parametric approaches. *Pakistan Vet J* 2007;27(4):194-8.
29. Zheng Y, Heagerty PJ. Prospective accuracy for longitudinal markers. *Biometrics* 2007;63(2):332-41.
30. Zheng Y, Heagerty PJ. Semiparametric estimation of time-dependent ROC curves for longitudinal marker data. *Biostatistics* 2004;5(4):615-32.
31. Cauty A, Ripley B. boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. R Package Version 1.3-20. 2017.
32. Davison AC, Hinkley DV. Confidence intervals. *Bootstrap Methods and Their Application*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p.582.
33. Broström G. eha: Event History Analysis. R Package Version 2.5.1. 2017. <https://CRAN.R-project.org/package=eha>
34. Katki HA, Cheung LC, Fetterman B, Castle PE, Sundaram R. A joint model of persistent human papilloma virus infection and cervical cancer risk: implications for cervical cancer screening. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2015;178(4):903-23.
35. Huang Y, Yan C, Xing D, Zhang N, Chen H. Jointly modeling event time and skewed-longitudinal data with missing response and mismeasured covariate for AIDS studies. *J Biopharm Stat* 2015;25(4):670-94.
36. Lim HJ, Mondal P, Skinner S. Joint modeling of longitudinal and event time data: application to HIV study. *J Med Stat Inform* 2013;1(1):1.
37. Piccorelli AV, Schluchter MD. Jointly modeling the relationship between longitudinal and survival data subject to left truncation with applications to cystic fibrosis. *Stat Med* 2012;31(29):3931-45.
38. Andrinopoulou ER, Rizopoulos D, Jin R, Bogers AJ, Lesaffre E, Takkenberg JJ. An introduction to mixed models and joint modeling: analysis of valve function over time. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1765-72.
39. Ivanova A, Molenberghs G, Verbeke G. Mixed models approaches for joint modeling of different types of responses. *J Biopharm Stat* 2016;26(4):601-18.
40. Ferrer L, Rondeau V, Dignam J, Pickles T, Jacqmin-Gadda H, Proust-Lima C. Joint modelling of longitudinal and multi-state processes: application to clinical progressions in prostate cancer. *Stat Med* 2016;35(22):3933-48.
41. Deslandes E, Chevret S. Joint modeling of multivariate longitudinal data and the dropout process in a competing risk setting: application to ICU data. *BMC Med Res Methodol* 2010;10(1):69.
42. Khoundabi B, Kazemnejad A, Mansourian M, Hashemian SM, Kazempoor Dizaji M. Acute kidney injury risk factors for ICU patients following cardiac surgery: the application of joint modeling. *Trauma Mon* 2016;21(4):e23749.
43. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10(2):R63.
44. Kostić Z, Panišić M, Milev B, Mijušković Z, Slavković D, Ignjatović M. Diagnostic value of serial measurement of C-reactive protein in serum and matrix metalloproteinase-9 in drainage fluid in the detection of infectious complications and anastomotic leakage in patients with colorectal resection. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(10):889-98.
45. Wang F, Pan W, Pan S, Wang S, Ge Q, Ge J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein to predict ICU mortality in unselected medical ICU patients: a prospective, observational study. *Crit Care* 2011;15(1):R42.
46. Rizopoulos D, Molenberghs G, Lesaffre EMEH. Dynamic predictions with time-dependent covariates in survival analysis using joint modeling and landmarking. *Biom J* 2017;59(6):1261-76.