

Sürekli Yapıdaki Çoklu Tanı Testleri İçin Birleştirme Yöntemlerinin ROC Eğrisi Analizi Kullanarak Karşılaştırılması

Comparison of Combining Methods for Multiple Continuous Diagnostic Tests Using ROC Curve Analysis

¹Muzaffer Bilgin, ²Aşkın Doğan, ¹Ertuğrul Çolak

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

Özet: Tıp alanında, eksik klinik bilgilere ve klinik sonuçlarla ilgili belirsizliğe rağmen, hastanın tedavisi ve bakımı ile ilgili doğru ve mantıklı kararlar vermek gerekmektedir. Medikal testler tıbbi tanı açısından önemli bir role sahip olmanın yanı sıra doğru tedavinin planlanması ile tedavi maliyetlerinin azaltılması yönünden göz ardı edilemeyecek katkılar sağlamaktadırlar. Hastanın durumu hakkında güvenilir bilgi sağlamak, hasta ile sağlıklı birimleri doğru sınıflamak ve hastanın tedavisi için sağlık personelinin doğru planlama yapmasına olumlu katkılar sağlamak medikal testin temel amaçlarını oluşturmaktadır. Sınıflandırma kuralının performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan istatistiksel tekniklerden biri, Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisidir. Günümüzde, tek bir tanı testi sonucu kullanılarak hastalığa ait tanının belirlenmesi yerine birden fazla test kullanılarak daha kesin bir tanı ya da sınıflandırma yapmak mümkündür. Sağlık alanında yapılan çalışmalarda farklı tanı testleri, hastalığın farklı yönlerine duyarlıdır. Dolayısıyla, bireyin sağlık durumunu değerlendirmek için her zaman tek bir tanı testine güvenilemez. Birden fazla tanı testi kullanılarak gerçeğe daha yakın ve doğru sınıflandırma yapmak mümkündür. Bu amaç doğrultusunda çeşitli modeller öne sürülmüştür. Bu modeller, en iyi doğrusal birleştirme yöntemi, doğrusal ayırma analizi, karesel ayırma analizi ve lojistik ayırma analizi yöntemleridir. Bu çalışmanın amacı, tanı testlerinin birleştirilmesinde kullanılan yöntemlere alternatif olarak lojistik regresyon modeli ile doğrusal ve karesel ayırma analizlerinin tanı testlerinin birleştirilmesinde kullanılabilirliğini göstermek, lojistik, doğrusal ve karesel ayırma analizlerinin tanı testlerinin birleştirilmesindeki performanslarını, minimax prosedürü ile en iyi doğrusal birleştirme yönteminin performansını parametrik ve parametrik olmayan ROC analizleri ile karşılaştırmak, çok değişkenli normal dağılım varsayımının gerçekleştiği ve gerçekleşmediği durumlarda hangi yöntemin iyi performans gösterdiğini belirlemektir.

Anahtar Kelimeler: En iyi doğrusal birleştirme yöntemi, Doğrusal ayırma analizi, Karesel ayırma analizi, Lojistik ayırma analizi

Abstract: In the field of medicine, despite the uncertainty about incomplete clinical information and clinical outcomes, it is necessary to make accurate and logical decisions about the treatment and care of the patient. Medical tests have an important role in terms of medical diagnosis, but they also provide indispensable benefits in terms of planning of correct treatment and reduction of treatment costs. Providing reliable information about the patient's condition, correctly classifying patients and healthy units, and providing positive contributions to healthcare staff's correct planning for the treatment of the patient constitute the main objectives of the medical test. One of the widely used statistical techniques for evaluating the performance of the classification rule is the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Nowadays, rather than using a single diagnostic test result to determine the diagnosis of the disease, it is possible to make more precise diagnosis or classification using more than one test. Different diagnostic tests in health field studies are sensitive to different aspects of the disease. Therefore, a single diagnostic test can not always be relied upon to assess an individual's health condition. It is possible to make more accurate and closer classification using more than one diagnostic test. Various models have been proposed for this purpose. These models are best linear combination method, linear discriminant analysis, quadratic discriminant analysis and logistic discriminant analysis methods. The purpose of this study is to demonstrate the utility of the logistic regression model as an alternative to the methods used in the combination of diagnostic tests in combining diagnostic tests of linear and quadratic discriminant analysis. The second objective is to compare the performance of combining diagnostic tests of logistic, linear and quadratic discriminant analyzes with parametric and nonparametric ROC analyzes of the performance of the best linear combination method with the minimax procedure. It is to determine which method performs well in cases where the assumption of the multivariate normal distribution is realized and not realized.

Keywords: Best linear combination method, Linear discriminant analysis, Quadratic discriminant analysis, Logistic discriminant analysis

ORCID ID of the author: M.B. 0000-0002-6072-6466, A.D. 0000-0001-5334-6265, E.Ç. 0000-0003-3251-1043

Received 10.01.2020

Accepted 28.01.2020

Online published 28.01.2020

Correspondence: Muzaffer BİLGİN- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail mbilgin@ogu.edu.tr

Cite this article as:

Bilgin M, Dogan A, Colak E, Comparison of Combining Methods for Multiple Continuous Diagnostic Tests Using ROC Curve Analysis, Osmangazi Journal of Medicine, 2020; Doi: 10.20515/otd.673372

1. Giriş

Tıp alanında, eksik klinik bilgilere ve klinik sonuçlarla ilgili belirsizliğe rağmen, hastanın tedavisi ve bakımı ile ilgili doğru ve mantıklı kararlar vermek gerekmektedir. Hastanın öyküsünden ve fizik muayenesinden elde edilen verilerin rehberliğinde bir tanı koymak çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Bu gibi durumlarda, sağlık personeli daha fazla veri elde etmek için medikal testlere başvurur. Medikal testler birçok özelliğe göre sınıflandırılırsalar da genel olarak tarama ve tanı testi olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Medikal testler tıbbi tanı açısından önemli bir role sahip olmanın yanı sıra doğru tedavinin planlanması ile tedavi maliyetlerinin azaltılması yönünden de göz ardı edilemeyecek katkılar sağlamaktadırlar (2). Ancak, tanı testlerinin geliştirilmesinde, uygulanmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde yapılan hatalar dikkat çekmektedir. Reid, Lachs ve Feinstein (1995), 1978-1993 yılları arasında yayınlanan tanı testleri hakkındaki bilimsel makaleleri incelediklerinde, geliştirilen tanı testlerinin tasarım ve analizinde önemli hatalar olduğunu saptamışlardır. Bu hatalar, medikal test çalışmalarının sonuçlarına karşı güvensizliğe, testlerinin seçimi ve yorumlanmasında yanlış anlamalara neden olmuştur. En çok yapılan hatalardan biri, sadece sağlıklı gönüllülerden elde edilen test sonuçlarına göre değerlendirme ya da sınıflandırma kriterleri geliştirmek olmuştur (3).

Bir sınıflandırma kuralının performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan istatistiksel tekniklerden biri, Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisidir. Basit bir tanı testi probleminde, yeni gözlenen bir birimin hasta ya da sağlıklı sınıfa atanacağı bu tanı testinin kesme noktası değerine göre belirlenir. Sınıflamanın doğruluğu seçilen kesim noktasına bağlıdır. Bir tanı testinin doğru sınıflandırmasının değerlendirilmesi altın standarda göre belirlenir ancak altın standardın olmadığı durumlar da söz konusudur (4).

Kesme noktası belirlendiğinde, gerçek ve yanlış pozitif oranları ile duyarlılık (S_n) ve özgüllük (S_p) değerleri hesaplanır. Her bir

kesme değeri için S_n ve S_p değeri elde edilerek, ROC eğrisi yatay ekseninde ($1-S_p$), dikey ekseninde de S_n olacak şekilde oluşturulur. Belli bir tanı testinin performansını değerlendiren en önemli kriter, 0 ile 1 arasında değerler alan, eğri altında kalan alandır (Area Under Curve, AUC) (5). AUC, hasta toplumundan rasgele seçilen bir bireyin tanı testi değerinin sağlıklı toplumdaki rasgele seçilen bir bireyin tanı testi değerinden yüksek olma olasılığına eşittir (6,7,8).

Günümüzde, tek bir tanı testi sonucu kullanılarak hastalığa ait tanının belirlenmesi yerine birden fazla test kullanılarak daha kesin bir tanı ya da sınıflandırma yapmak mümkündür. Tanı testleri genelde mükemmel değildir. Ancak aynı hastalık ya da tanı için geliştirilmiş birden fazla tanı testinin birleştirilmiş sonuçlarını kullanmak daha doğru sonuca ulaşmada oldukça önemlidir (9). Bu amaç doğrultusunda çeşitli modeller önerilmiştir. Su ve Liu (1993), en iyi doğrusal birleştirme yönteminde hasta ve sağlıklı toplumlardan elde edilen tanı testlerinin çok değişkenli normal dağılım gösterdiği varsayımını kullanarak, kovaryans matrislerini iki farklı yönden ele almışlardır. İlk yaklaşımda, kovaryans matrislerinin orantısız olduğunu, diğerinde ise kovaryans matrisleri üzerinde herhangi bir kısıt olmadığını incelemişlerdir. Reiser ve Faraggi (1997), çoklu tanı testinin birleştirilmesinde kullanılan genelleştirilmiş ROC modelinde, AUC'nin güven aralıkları için yöntemler önermişlerdir. Pepe ve Thomson (2000), tanı testlerinin doğrusal birleştirilmesinin belirlenmesinde herhangi bir dağılım varsayımı içermeyen, sıralama puanlarına dayalı bir yaklaşım önermişlerdir. Liu ve ark. (2011), Gao ve ark. (2008) belirlenen sabit bir S_p değerinde, S_n değerini maksimize eden ve en iyi doğrusal birleştirmeyi tahmin eden bir yöntem geliştirmişlerdir. Yu W. ve Park T. (2015), çok değişkenli normal dağılım varsayımı altında, tanı testlerinin doğrusal birleştirilmesi için iki farklı algoritma kullanmışlardır. Sameera ve ark. (2016), minimax prosedürünü kullanarak en iyi doğrusal birleştirme yöntemi geliştirmişler ve önceki yaklaşımlarda önerilen yöntemlere göre daha etkili olduğunu

ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu yöntemde optimum kesme noktasının elde edilmesi için Youden indeksinden yararlanılmıştır. Birden çok tanı testi kullanılarak elde edilen bu yöntem çok değişkenli ROC (Multivariate ROC, MROC) adını almaktadır (10,11,12,13,14,15,16).

Bu çalışmada; yukarıda belirtilen yöntemlere alternatif olarak lojistik regresyon, doğrusal ve karesel ayırma analizlerinin tanı testlerinin birleştirilmesinde kullanılabilirliğini göstermek ve bu analizlerin performanslarını, Sameera ve ark. (2016) tarafından önerilen yöntem ile en iyi doğrusal birleştirme yöntemi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla yöntemlerin karşılaştırılmasında çok değişkenli normal dağılım varsayımının gerçekleştiği ve gerçekleşmediği durumlara göre değişik örnek büyüklükleri kullanarak belirlenen senaryolar aracılığı ile Monte-Carlo simülasyon çalışması yapıldı. Ayrıca over kanseri tanısında kullanılan testleri içeren

gerçek bir veri seti kullanılarak da simülasyon sonuçlarının tutarlılığı denetlendi (17).

2. Gereç ve Yöntem

Çoklu tanı testlerinin birleştirilmesinde kullanılan minimax prosedürüne göre en iyi birleştirme yöntemi, ayırma analizi ve lojistik ayırma analizi yöntemleri bu çalışmada kullanılan çok değişkenli yöntemlerdir (18,19,20).

Doğrusal, Karesel Ayırma Analizleri ve Lojistik Regresyon Analizi İçin Parametrik ROC Modeli

Doğrusal ($v = D$), karesel ayırma analizi ($v = K$) ve lojistik ayırma ($v = L$) analizinden elde edilen skor değerleri kullanılarak parametrik ROC modeli aşağıdaki şekilde tanımlanır. Gerçek pozitif ve yalancı pozitif oranı eşitlik 2.1 ve 2.2'de verilmiştir.

$$GP(c) = P(L_v(\mathbf{x}) > c | \mathbf{X} \in \Pi_h) = \Phi\left(\frac{\mu_{v,h} - c}{\sigma_{v,h}}\right) \quad (2.1)$$

$$YP(c) = P(L_v(\mathbf{x}) > c | \mathbf{X} \in \Pi_s) = \Phi\left(\frac{\mu_{v,s} - c}{\sigma_{v,s}}\right) \quad (2.2)$$

Burada, $\mu_{v,h}$, $\sigma_{v,h}$ ve $\mu_{v,s}$, $\sigma_{v,s}$ sırasıyla hasta ve sağlıklı toplum için $L_v(\mathbf{x})$ 'den elde edilen skor değerlerine ait ortalama ve standart sapma değerlerini göstermektedir (21).

Yalancı pozitif oranı $YP(c) = y$ ile gösterilirse, eşitlik 2.4 ve eşitlik 2.5 kullanılarak ROC eğrisi fonksiyonu eşitlik 2.3'de elde edilir (22).

$$ROC(y) = \Phi(a + b\Phi^{-1}(y)) \quad (2.3)$$

Burada;

$$a = \frac{\mu_{v,h} - \mu_{v,s}}{\sigma_{v,h}}, b = \frac{\sigma_{v,s}}{\sigma_{v,h}} \quad (2.4)$$

Yalancı pozitiflik oranı (y) için kesme noktası,

$$AUC = \Phi\left(\frac{a}{\sqrt{1 + b^2}}\right) \quad (2.6)$$

a , b ve AUC 'nin en büyük benzerlik tahminçileri $\bar{L}_{v,h}$, $\bar{L}_{v,s}$, $LS_{v,h}$ ve $LS_{v,s}$ kullanılarak elde edilir.

$$\bar{L}_{v,h} = \frac{\sum_{i=1}^{n_h} L_{i,v,h}}{n_h}, LS_{v,h} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_h} (L_{i,v,h} - \bar{L}_{v,h})^2}{n_h - 1}} \quad (2.7)$$

$$\bar{L}_{v,s} = \frac{\sum_{j=1}^{n_s} L_{jv,s}}{n_s}, \quad LS_{v,s} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_s} (L_{jv,s} - \bar{L}_{v,s})^2}{n_s - 1}} \quad (2.8)$$

$$\hat{a} = \frac{\bar{L}_{v,h} - \bar{L}_{v,s}}{LS_{v,h}}, \quad V(\hat{a}) = \frac{n_h(\hat{a}^2 + 2) + 2n_s\hat{b}^2}{2n_h n_s} \quad (2.9)$$

$$\hat{b} = \frac{LS_{v,s}}{LS_{v,h}}, \quad V(\hat{b}) = \frac{(n_h + n_s)\hat{b}^2}{2n_h n_s} \quad (2.10)$$

$$\widehat{AUC} = \Phi\left(\frac{\hat{a}}{\sqrt{1 + \hat{b}^2}}\right) \quad (2.11)$$

Burada,

- $L_{i v, h}$: Hasta grubundaki birimlerin Doğrusal ($v = D$), Karesel ayırma analizi ($v = K$) ve Lojistik ayırma ($v = L$) analizlerinden elde edilen skor değerlerini,
- $L_{j v, s}$: Sağlıklı grubundaki birimlerin Doğrusal ($v = D$), Karesel ayırma analizi ($v = K$) ve Lojistik ayırma ($v = L$) analizlerinden elde edilen skor değerlerini,
- $\bar{L}_{v, h}$: Hasta grubundaki birimlerin Doğrusal ($v = D$), Karesel ayırma analizi ($v = K$) ve Lojistik ayırma ($v = L$) analizlerinden elde edilen skor değerlerine ait ortalamalarını,
- $\bar{L}_{v, s}$: Sağlıklı grubundaki birimlerin Doğrusal ($v = D$), Karesel ayırma analizi ($v = K$) ve Lojistik ayırma ($v = L$) analizlerinden elde edilen skor değerlerine ait ortalamalarını,
- $LS_{v, h}$: Hasta grubundaki birimlerin Doğrusal ($v = D$), Karesel ayırma analizi ($v = K$) ve Lojistik ayırma ($v = L$) analizlerinden elde edilen skor değerlerine ait standart sapmalarını,
- $LS_{v, s}$: Sağlıklı grubundaki birimlerin Doğrusal ($v = D$), Karesel ayırma analizi ($v = K$) ve Lojistik ayırma ($v = L$) analizlerinden elde edilen skor değerlerine ait standart sapmalarını,
- n_h : Hasta sınıftaki birim sayısını,
- n_s : Sağlıklı sınıftaki birim sayısını göstermektedir.

Youden indeks kullanılarak, optimum kesim noktası (c) için tahmin değeri eşitlik 2.12'deki gibi hesaplanır.

$$\hat{c} = \max(\hat{J}) = \max[\widehat{GP}(c) - \widehat{YP}(c)] \quad (2.12)$$

Doğrusal, Karesel Ayırma Analizleri ve Lojistik Regresyon Analizi İçin Parametrik Olmayan ROC Modeli

analizlerinden elde edilen skor değerleri kullanılarak parametrik olmayan ROC modeli aşağıdaki şekilde tanımlanır (23,24).

Doğrusal ($v = D$), karesel ayırma analizi ($v = K$) ve lojistik ayırma ($v = L$)

Gerçek pozitif ve yalancı pozitif oranı eşitlik 2.13 ve 2.14'de verilmiştir.

$$GP(c) = P(L_v(x) > c | L_v(x) \in \Pi_h) = \frac{s_h(c)}{n_h} \quad (2.13)$$

$$YP(c) = P(L_v(x) > c | L_v(x) \in \Pi_s) = \frac{s_s(c)}{n_s} \quad (2.14)$$

Burada,

$s_h(c)$: Hasta sınıfında skor değeri n_s : Sağlıklı sınıftaki birim c 'den büyük olanların sayısını, sayısını
 n_h : Hasta sınıftaki birim göstermektedir.
 $s_s(c)$: Sağlıklı sınıfta skor değeri c 'den büyük olanların sayısını, Skor değerlerine ait eğri altında kalan alanın tahmin değeri eşitlik 2.15'de verilmiştir.

$$\widehat{AUC} = \frac{1}{n_h n_s} \sum_{i=1}^{n_h} \sum_{j=1}^{n_s} \psi(L_{i v, h}, L_{j v, s}) \quad (2.15)$$

Burada;

$$\psi(L_{i v, h}, L_{j v, s}) = \begin{cases} 1 & \text{Eğer } L_{i v, h} > L_{j v, s} \\ \frac{1}{2} & \text{Eğer } L_{i v, h} = L_{j v, s} \\ 0 & \text{Eğer } L_{i v, h} < L_{j v, s} \end{cases} \quad (2.16)$$

$L_{i v, h}$ ve $L_{j v, s}$ sırası ile hasta ve sağlıklı birimlerin skor değerlerini göstermektedir. Skor değeri için optimum kesim noktasının tahmin değeri (c) eşitlik 2.17'deki gibi elde edilir.

$$\hat{c} = \max(\hat{J}) = \max[\widehat{GP}(c) - \widehat{YP}(c)] \quad (2.17)$$

Tahmin edilen AUC'nin varyansı eşitlik 2.18'deki gibi hesaplanır.

$$v(\widehat{AUC}) = \frac{\widehat{AUC}(1 - \widehat{AUC}) + (n_h - 1)(Q_h - \widehat{AUC}^2)}{n_h n_s} + \frac{(n_s - 1)(Q_s - \widehat{AUC}^2)}{n_h n_s} \quad (2.18)$$

Burada;

$$Q_h = \frac{1}{n_s n_h^2} \sum_{L_v(x)}^{=L_v(x)} n_s^{=L_v(x)} \times \left[\left(n_h^{>L_v(x)} \right)^2 + n_h^{>L_v(x)} \times n_h^{=L_v(x)} + \frac{\left(n_h^{=L_v(x)} \right)^2}{3} \right] \quad (2.19)$$

$$Q_s = \frac{1}{n_s^2 n_h} \sum_{L_v(x)}^{=L_v(x)} n_h^{=L_v(x)} \times \left[\left(n_s^{<L_v(x)} \right)^2 + n_s^{<L_v(x)} \times n_s^{=L_v(x)} + \frac{\left(n_s^{=L_v(x)} \right)^2}{3} \right] \quad (2.20)$$

Burada,

$n_s^{=L_v(x)}$: skor değerleri $L_v(x)$ 'e eşit olan gerçek negatif birimlerin sayısını,

$n_h^{=L_v(x)}$: skor değerleri $L_v(x)$ 'e eşit olan gerçek pozitif birimlerin sayısını,

$n_s^{<L_v(x)}$: skor değerleri $L_v(x)$ 'den küçük olan gerçek negatif birimlerin sayısını,

$n_h^{>L_v(x)}$: skor değerleri $L_v(x)$ 'den büyük olan gerçek pozitif birimlerin sayısını

göstermektedir.

MiniMax Prosedürene Göre Doğrusal En İyi Birleştirme Yöntemi ve ROC Modeli

Minimax prosedürünü (25) kullanılarak Sameera ve ark. (2016)'larının önermiş olduğu tanı testlerinin doğrusal kombinasyonları aşağıdaki eşitlik 2.21'deki gibi verilmiştir.

$$\mathbf{b} = [t\boldsymbol{\Sigma}_h + (1 - t)\boldsymbol{\Sigma}_s]^{-1}(\boldsymbol{\mu}_h - \boldsymbol{\mu}_s) \quad (2.21)$$

Burada;

t : (0, 1) aralığında değerler alan sabiti göstermektedir. t 'nin değeri deneme yanılma yöntemi ile belirlenir.

\mathbf{b} : ($p \times 1$) boyutlu doğrusal modeldeki katsayılar vektörü

L_M : \mathbf{b} vektöründeki katsayılar kullanılarak tanı testlerinden elde edilen doğrusal skor değeridir. Aşağıdaki eşitlikte 2.22'deki gibi hesaplanır.

$$L_M(\mathbf{x}) = \mathbf{b}'\mathbf{x} \quad (2.22)$$

$$c = \mathbf{b}'\boldsymbol{\mu}_s + \sqrt{\mathbf{b}'\boldsymbol{\Sigma}_s\mathbf{b}} \Phi^{-1}(1 - \alpha) \quad (2.23)$$

Eşitlik 2.22 ve 2.23 kullanılarak gerçek pozitif ve yalancı pozitif oranı eşitlik 2.24 ve 2.25'de verilmiştir.

$$GP(c) = P(L_M(\mathbf{x}) > c | \mathbf{X} \in \Pi_h) = \Phi\left(\frac{\mathbf{b}'\boldsymbol{\mu}_h - c}{\sqrt{\mathbf{b}'\boldsymbol{\Sigma}_h\mathbf{b}}}\right) \quad (2.24)$$

$$YP(c) = P(L_M(\mathbf{x}) > c | \mathbf{X} \in \Pi_s) = \Phi\left(\frac{\mathbf{b}'\boldsymbol{\mu}_s - c}{\sqrt{\mathbf{b}'\boldsymbol{\Sigma}_s\mathbf{b}}}\right) \quad (2.25)$$

Eşitlik 2.23 ve 2.25 kullanılarak gerçek pozitiflik oranı eşitlik 2.26'de verilmiştir.

$$GP = \Phi\left(\frac{\mathbf{b}'(\boldsymbol{\mu}_h - \boldsymbol{\mu}_s) - \sqrt{\mathbf{b}'\boldsymbol{\Sigma}_s\mathbf{b}} \Phi^{-1}(1 - \alpha)}{\sqrt{\mathbf{b}'\boldsymbol{\Sigma}_h\mathbf{b}}}\right) \quad (2.26)$$

Burada, α yalancı pozitiflik oranını göstermektedir.

Minimax prosedürü GP ile $1 - YP$ oranlarını maksimize ederken, yanlış sınıflandırma oranını minimize etme durumudur. (17,25).

Minimax prosedürüne göre kesim noktası olan c aşağıdaki eşitlikte 2.27'deki gibi elde edilir.

$$c = \frac{\mathbf{b}'\mu_h\sqrt{\mathbf{b}'\Sigma_s\mathbf{b}} + \mathbf{b}'\mu_s\sqrt{\mathbf{b}'\Sigma_h\mathbf{b}}}{\sqrt{\mathbf{b}'\Sigma_h\mathbf{b}} + \sqrt{\mathbf{b}'\Sigma_s\mathbf{b}}} \quad (2.27)$$

Çok değişkenli ROC analizi için eğri altında kalan alan eşitlik 2.28'deki gibidir.

$$AUC = \Phi \left\{ \frac{\mathbf{b}'(\mu_h - \mu_s)}{\sqrt{\mathbf{b}'(\Sigma_s + \Sigma_h)\mathbf{b}}} \right\} \quad (2.28)$$

Çok değişkenli ROC modeli eğrisi monoton artan bir eğridir. Bu eğrinin eğimi olabilirlik oranına eşittir. Tanı testlerine uygulanacak dönüşümlerden etkilenmez (17).

Çok değişkenli ROC modeli için Youden indeksi eşitlik 2.29'deki gibi verilmiştir.

$$J = \max[GP - YP] = \max \left[\Phi \left(\frac{\mathbf{b}'\mu_h - c}{\sqrt{\mathbf{b}'\Sigma_h\mathbf{b}}} \right) - \Phi \left(\frac{\mathbf{b}'\mu_s - c}{\sqrt{\mathbf{b}'\Sigma_s\mathbf{b}}} \right) \right] \quad (2.29)$$

Simülasyon Çalışması

Simülasyon çalışmasında 1000 tekrarlı Monte Carlo simülasyon tekniği kullanıldı. Çalışmada kullanılan örneklem büyüklükleri hasta ve sağlıklı gruplar için eşit sayıda ve $n=50, 100, 250$ ve 500 olarak belirlendi. Yöntemlerin karşılaştırılması ROC eğrileri altında kalan alan, optimum kesim noktası, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeksler göz önünde bulundurularak gerçekleştirildi.

Simülasyon çalışmaları ve uygulama veri setinin analizi R Studio paket programında gerçekleştirildi. *mvtnorm*, *plotROC*, *ggplot2*, *pROC*, *dplyr*, *haven* ve *sortinghat* paketleri kullanılarak sonuçlar elde edildi.

Simülasyon senaryoları aşağıdaki şekilde belirlendi.

Senaryo I: Ortalama vektörleri farklı, kovaryans matrisleri birbirine eşit olarak aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

$$\mu_h = \begin{bmatrix} 0.5 \\ 0.8 \\ 1 \\ 1.5 \end{bmatrix} \quad \mu_s = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\Sigma_h = \Sigma_s = \begin{bmatrix} 1 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 1 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1 \end{bmatrix}$$

Senaryo II: Ortalama vektörleri farklı, kovaryans matrisleri farklı olarak aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

$$\mu_h = \begin{bmatrix} 0.5 \\ 0.8 \\ 1 \\ 1.5 \end{bmatrix} \quad \mu_s = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\Sigma_h = \begin{bmatrix} 1 & 0.8 & 0.8 & 0.8 \\ 0.8 & 1 & 0.8 & 0.8 \\ 0.8 & 0.8 & 1 & 0.8 \\ 0.8 & 0.8 & 0.8 & 1 \end{bmatrix} \quad \Sigma_s = \begin{bmatrix} 1 & 0.2 & 0.2 & 0.2 \\ 0.2 & 1 & 0.2 & 0.2 \\ 0.2 & 0.2 & 1 & 0.2 \\ 0.2 & 0.2 & 0.2 & 1 \end{bmatrix}$$

Senaryo III: Bu senaryoda hasta gruba ait verilerin türetimi bozulmuş çok değişkenli normal dağılım modeli eşitlik 2.30 kullanılarak gerçekleştirildi.

$$(1 - \varepsilon_1)N_p(\mu_1, \Sigma_1) + \varepsilon_1 N_p(\mu_2, \kappa \Sigma_2) + (1 - \varepsilon_2)N_p(\mu_2, \Sigma_2) + \varepsilon_2 N_p(\mu_1, \kappa \Sigma_1) \quad (2.30)$$

Modelde de görüldüğü gibi iki farklı çok değişkenli normal dağılımdan türetilen veriler belirli ε_i olasılıkları oranında birleştirilmiştir. Kovaryans matrisleri, κ (kappa) katsayısı kadar büyütülerek verilerin değişkenliği

arttırıldı. Böylelikle, sonuçta elde edilecek verilerin çok değişkenli normal dağılıma uygunluk göstermemesi sağlandı.

Ortalama vektörleri ve kovaryans matrisleri aşağıdaki şekilde belirlendi.

$$\mu_s = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mu_h = \begin{bmatrix} 0.5 \\ 0.8 \\ 1 \\ 1.5 \end{bmatrix}$$

$$\Sigma_s = \begin{bmatrix} 1 & 0.2 & 0.2 & 0.2 \\ 0.2 & 1 & 0.2 & 0.2 \\ 0.2 & 0.2 & 1 & 0.2 \\ 0.2 & 0.2 & 0.2 & 1 \end{bmatrix} \quad \Sigma_h = \begin{bmatrix} 1 & 0.8 & 0.8 & 0.8 \\ 0.8 & 1 & 0.8 & 0.8 \\ 0.8 & 0.8 & 1 & 0.8 \\ 0.8 & 0.8 & 0.8 & 1 \end{bmatrix}$$

μ_s ve Σ_s kullanılarak türetilen çok değişkenli normal dağılım verilerinin hasta verilerinin %30'unu oluşturmasına ve bu dağılımın diğer dağılım tarafından bozulma yüzdesinin $\varepsilon_1 = 0.05$ olmasına karar verildi. μ_h ve Σ_h kullanılarak türetilen çok değişkenli normal dağılım verilerinin ise hasta verilerinin %70'ini oluşturmasına ve bu dağılımın diğer dağılım tarafından bozulma yüzdesinin de $\varepsilon_2 = 0.10$ olmasına karar verildi. Kovaryans matrisinin büyütülmesinde kullanılacak katsayı $\kappa = 10$ olarak belirlendi.

Simülasyon Algoritması

Bu çalışmada birleştirme yöntemlerini karşılaştırmak amacı ile simülasyon algoritması aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Seçilen senaryoya göre hasta ve sağlıklı gruplar için ayrı ayrı tanı testlerine ait veriler türetildi.

2. En iyi birleştirme yöntemi doğrusal ayırma, karesel ayırma ve lojistik ayırma analizi yöntemleri kullanılarak modeller kuruldu. Bu modellerden tek değişkenli skor değerler elde edildi.

3. Doğrusal ayırma, karesel ayırma ve lojistik ayırma analizi ile elde edilen skorlar parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemlerine ayrı ayrı yerleştirilerek ROC eğrisi altında kalan alan, optimum kesim noktası, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeks değerleri elde edildi. Optimum kesim noktası duyarlılık ve özgüllük seçimi Youden indeksin en büyük olduğu durum göz önünde bulundurularak yapıldı.

4. En iyi birleştirme yöntemi için ROC eğrisi altında kalan alan, optimum kesim noktası, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeks değerleri yöntemin kendi özgün algoritması kullanılarak hesaplandı. Bu hesaplama sırasında modelin katsayıları b

elde edilirken kullanılan t değeri için $t = [0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9]$ vektörü kullanıldı.

5. İlk 4 adım farklı örneklem büyüklüklerinde birbirinden bağımsız olarak 1000 defa tekrar edilerek sonuçlar kaydedildi.

6. Elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan, optimum kesim noktası, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeks değerlerin ortalama ve standart sapmaları her bir yöntem için ayrı ayrı hesaplandı.

7. Bu değerler göz önünde bulundurularak yöntemler karşılaştırılıp değerlendirildi.

Uygulama Veri Seti

Simülasyon çalışmalarına ek olarak, yöntemlerin karşılaştırılması gerçek uygulama veri seti kullanılarak yapılmıştır. Bu veri seti over kanserli 60 hasta ile 70 sağlıklı kadın bireylere ait CA-125, CA-19.9, CA-15.3 ve CEA olmak üzere 4 farklı medikal tanı test değerlerini içermektedir. Veriler, "Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi" İzmir'den elde edilmiştir. Verilerin kullanımı için, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurul'a başvuru gerçekleştirilmiş olup, 09.08.2017 gün ve 805587-21/G-217 sayı numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3. Bulgular

Tablo 3.1'de senaryo I'ye ait sonuçlar yer almaktadır. Doğrusal ayırma analizi, karesel ayırma analizi ve lojistik ayırma analizlerinin parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrisi

yöntemi ile elde edilen sonuçlar birbirine oldukça yakın olduğu bulundu. En iyi doğrusal birleştirme yöntemi de bu yöntemler ile oldukça yakın sonuçlar verdiği bulundu. Örneklem büyüklüklerindeki artış, ROC eğrisi altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük değerlerinde değişim yaratmadığı gözlemlendi.

Senaryo II'e göre türetilen veri setlerine ilişkin sonuçlar Tablo 3.2'de verildi. Tüm yöntemler yüksek ROC eğrisi altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük değerleri sergilemektedir ancak bunlar içerisinde karesel ayırma analizinden elde edilen skorların parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemine yerleştirilmesi ile oluşturulan yöntemle ait sonuçların her bir örneklem büyüklüğünde daha üstün olduğu görüldü.

Senaryo III'e göre elde edilen sonuçlar Tablo 3.3'de verilmektedir. Parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemi kullanılarak doğrusal ayırma analizi, karesel ayırma analizi ve lojistik ayırma analizinden elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük değerleri parametrik ROC eğrisi yönteminden elde edilen sonuçlara daha yüksek olduğu bulundu. En iyi doğrusal birleştirme yöntemi de parametrik ROC eğrisi yönteminden elde edilen sonuçlara yakın sonuçlar verdiği görüldü. Tüm yöntemler göz önünde bulundurulduğunda her bir örneklem büyüklüğü için parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemi ile elde edilen karesel ayırma analizi yönteminin sonuçları belirgin bir şekilde diğer yöntemlerden daha yüksek ROC eğrisi altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük sonuçları verdiği gözlemlendi.

Tablo 3.1- Senaryo I – Hasta ve Sağlıklı Toplumun Medikal Tanı Testi Değerleri Ortalama Vektörleri Farklı, Kovaryans Matrislerinin Aynı Olduğu Durum

			AUC	SH(AUC)	c	SH(c)	S_n	SH(S_n)	S_p	SH(S_p)	j max	SH(j max)
n=50	P	Doğrusal	0.8761	0.0320	0.0003	0.0463	0.7956	0.0392	0.7964	0.0412	0.5920	0.0632
		Karesel	0.8776	0.0307	0.0036	0.2953	0.8053	0.0627	0.8069	0.0654	0.6122	0.0595
		Lojistik	0.8756	0.0318	0.0008	0.1041	0.7951	0.0394	0.7960	0.0413	0.5911	0.0628
	NP	MM	0.8761	0.0320	0.3205	0.3282	0.7951	0.0318	0.7951	0.0318	0.5903	0.0635
		Doğrusal	0.8774	0.0325	0.9277	0.4424	0.8135	0.0849	0.8257	0.0813	0.3608	0.0701
		Karesel	0.8910	0.0303	0.1035	0.4453	0.8190	0.0812	0.8421	0.0758	0.6611	0.0674
		Lojistik	0.8780	0.0327	0.0779	0.4317	0.8134	0.0835	0.8278	0.0805	0.6412	0.0707
n=100	P	Doğrusal	0.8730	0.0238	-	0.0339	0.7916	0.0292	0.7915	0.0295	0.5831	0.0468
		Karesel	0.8738	0.0228	0.0012	0.2109	0.7968	0.0505	0.7975	0.0500	0.5943	0.0445
		Lojistik	0.8728	0.0237	0.0009	0.0717	0.7914	0.0291	0.7913	0.0295	0.5827	0.0467

n=250	NP	MM	0.8730	0.0238	1.2971	0.2249	0.7911	0.0235	0.7911	0.0235	0.5823	0.0470	
		Doğrusal	0.8739	0.0242	0.9423	0.3548	0.7999	0.0697	0.8161	0.0662	0.3840	0.0523	
		Karesel	0.8808	0.0228	0.0550	0.3635	0.8064	0.0687	0.8201	0.0666	0.6264	0.0513	
	P	Lojistik	0.8741	0.0242	0.0557	0.3617	0.8009	0.0707	0.8157	0.0680	0.6166	0.0525	
		Doğrusal	0.8703	0.0147	-	0.0232	0.7882	0.0187	0.7879	0.0184	0.5761	0.0286	
		Karesel	0.8705	0.0144	-	0.1469	0.7909	0.0362	0.7902	0.0353	0.5811	0.0284	
	n=500	NP	Lojistik	0.8703	0.0147	-	0.0467	0.7881	0.0187	0.7878	0.0184	0.5759	0.0286
			MM	0.8703	0.0147	1.2671	0.1351	0.7879	0.0143	0.7879	0.0143	0.5757	0.0286
			Doğrusal	0.8705	0.0150	0.9726	0.2585	0.7938	0.0507	0.8012	0.0478	0.4051	0.0331
P		Karesel	0.8733	0.0148	0.0316	0.2657	0.7950	0.0516	0.8044	0.0496	0.5994	0.0332	
		Lojistik	0.8706	0.0150	0.0261	0.2582	0.7942	0.0504	0.8009	0.0485	0.5951	0.0330	
		Doğrusal	0.8693	0.0111	0.0000	0.0162	0.7867	0.0133	0.7869	0.0134	0.5736	0.0215	
NP		Karesel	0.8694	0.0110	0.0021	0.0997	0.7875	0.0251	0.7883	0.0252	0.5758	0.0213	
		Lojistik	0.8693	0.0111	0.0008	0.0308	0.7866	0.0133	0.7869	0.0134	0.5735	0.0215	
		MM	0.8693	0.0111	1.2568	0.0951	0.7867	0.0107	0.7867	0.0107	0.5734	0.0215	
	Doğrusal	0.8694	0.0111	0.9824	0.2089	0.7904	0.0401	0.7964	0.0386	0.4132	0.0244		
	Karesel	0.8708	0.0110	0.0122	0.2136	0.7924	0.0405	0.7964	0.0397	0.5889	0.0241		
	Lojistik	0.8695	0.0111	0.0209	0.2080	0.7899	0.0407	0.7970	0.0388	0.5870	0.0244		

AUC: Eğri Altında Kalan Alan Sn: Duyarlılık Sp: Özgülük c: Optimum Kesim Noktası J: Youden İndeksi p: Parametrik ROC Eğrisi Analizi Yöntemi

NP: Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemi mm: MiniMax Prosedürü

Tablo 3.2- Senaryo II – Hasta ve Sağlıklı Toplumun Medikal Tanı Testi Değerleri Ortalama Vektörleri Farklı, Kovaryans Matrislerinin Farklı Olduğu Durum

			AUC	SH(AUC)	c	SH(c)	S_n	SH(S_n)	S_p	SH(S_p)	j max	SH(j max)	
n=50	P	Doğrusal	0.8773	0.0326	-	0.0500	0.8084	0.0399	0.7873	0.0439	0.5957	0.0645	
		Karesel	0.8946	0.0272	-	0.3741	0.9207	0.0373	0.7750	0.0396	0.6956	0.0497	
		Lojistik	0.8767	0.0324	-	0.1237	0.8099	0.0421	0.7856	0.0454	0.5955	0.0640	
	NP	MM	0.8770	0.0327	1.3713	0.3207	0.7968	0.0325	0.7968	0.0325	0.5936	0.0650	
		Doğrusal	0.8788	0.0334	0.9175	0.4327	0.8208	0.0830	0.8217	0.0809	0.3574	0.0702	
		Karesel	0.9533	0.0199	0.1526	0.5287	0.9151	0.0535	0.8840	0.0600	0.7991	0.0583	
	n=100	P	Lojistik	0.8794	0.0338	0.0677	0.4342	0.8203	0.0831	0.8239	0.0813	0.6443	0.0716
			Doğrusal	0.8733	0.0233	-	0.0401	0.8020	0.0299	0.7826	0.0317	0.5846	0.0454
			Karesel	0.8949	0.0193	-	0.2343	0.9162	0.0280	0.7689	0.0278	0.6852	0.0363
NP		Lojistik	0.8730	0.0232	-	0.0897	0.8034	0.0318	0.7814	0.0332	0.5848	0.0453	
		MM	0.8731	0.0233	1.3357	0.2259	0.7917	0.0229	0.7917	0.0229	0.5833	0.0457	
		Doğrusal	0.8738	0.0238	0.9573	0.3647	0.8097	0.0713	0.8063	0.0695	0.3841	0.0519	
n=250		P	Karesel	0.9487	0.0141	0.0878	0.4142	0.9053	0.0436	0.8653	0.0484	0.7706	0.0415
			Lojistik	0.8741	0.0239	0.0272	0.3624	0.8098	0.0709	0.8070	0.0690	0.6168	0.0522
			Doğrusal	0.8698	0.0155	-	0.0269	0.7972	0.0195	0.7786	0.0209	0.5758	0.0301
	NP	Karesel	0.8944	0.0125	-	0.1401	0.9146	0.0180	0.7641	0.0184	0.6786	0.0240	
		Lojistik	0.8697	0.0155	-	0.0589	0.7985	0.0207	0.7774	0.0221	0.5759	0.0301	
		MM	0.8697	0.0155	1.2967	0.1361	0.7875	0.0151	0.7875	0.0151	0.5750	0.0302	
	P	Doğrusal	0.8700	0.0156	0.9971	0.2588	0.8029	0.0515	0.7915	0.0499	0.4057	0.0342	
		Karesel	0.9454	0.0091	0.0506	0.3185	0.8977	0.0357	0.8529	0.0372	0.7506	0.0280	
		Lojistik	0.8701	0.0156	-	0.2606	0.8018	0.0516	0.7928	0.0499	0.5945	0.0342	
n=500	P	Doğrusal	0.8687	0.0110	-	0.0197	0.7952	0.0140	0.7776	0.0148	0.5728	0.0213	
		Karesel	0.8947	0.0086	-	0.0990	0.9135	0.0127	0.7629	0.0126	0.6764	0.0171	
		Lojistik	0.8687	0.0110	-	0.0423	0.7962	0.0150	0.7767	0.0157	0.5729	0.0213	
	NP	MM	0.8687	0.0110	1.2864	0.0946	0.7862	0.0107	0.7862	0.0107	0.5724	0.0213	
		Doğrusal	0.8689	0.0111	0.9971	0.2109	0.7982	0.0407	0.7873	0.0409	0.4145	0.0243	
		Karesel	0.9444	0.0063	0.0408	0.2547	0.8946	0.0291	0.8471	0.0300	0.7417	0.0200	
	P	Lojistik	0.8690	0.0111	-	0.2098	0.7995	0.0406	0.7860	0.0407	0.5855	0.0242	
		MM	0.8690	0.0111	1.2864	0.0946	0.7862	0.0107	0.7862	0.0107	0.5724	0.0213	
		Doğrusal	0.8689	0.0111	0.9971	0.2109	0.7982	0.0407	0.7873	0.0409	0.4145	0.0243	
NP	Karesel	0.9444	0.0063	0.0408	0.2547	0.8946	0.0291	0.8471	0.0300	0.7417	0.0200		
	Lojistik	0.8690	0.0111	-	0.2098	0.7995	0.0406	0.7860	0.0407	0.5855	0.0242		
	MM	0.8690	0.0111	1.2864	0.0946	0.7862	0.0107	0.7862	0.0107	0.5724	0.0213		

AUC: Eğri Altında Kalan Alan Sn: Duyarlılık Sp: Özgüllük c: Optimum Kesim Noktası J: Youden İndeksi p: Parametrik ROC Eğrisi Analizi Yöntemi
NP: Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemi mm: MiniMax Prosedürü

Tablo 3.3- Senaryo III – Hasta Verilerinin Türetiminde Bozulmuş Çok Değişkenli Normal Dağılım Verilerinin Kullanıldığı Durum

			AUC	SH(AUC)	c	SH(c)	S _n	SH(S _n)	S _p	SH(S _p)	j max	SH(j max)	
n=50	P	Doğrusal	0.7541	0.0446	0.1414	0.1022	0.6205	0.0719	0.7767	0.0683	0.3972	0.0708	
		Karesel	0.7493	0.0560	0.9129	0.6360	0.6133	0.0729	0.8919	0.0862	0.5052	0.0575	
		Lojistik	0.7534	0.0443	0.1995	0.1500	0.6146	0.0716	0.7861	0.0715	0.4007	0.0715	
		MM	0.7536	0.0446	0.3762	0.1614	0.6901	0.0360	0.6901	0.0360	0.3802	0.0719	
	NP	Doğrusal	0.7628	0.0441	0.8358	0.2944	0.6691	0.1140	0.8013	0.1083	0.5297	0.0765	
		Karesel	0.8232	0.0398	0.0132	0.4105	0.7206	0.1047	0.8241	0.0956	0.5447	0.0734	
		Lojistik	0.7633	0.0444	0.2028	0.3079	0.6648	0.1122	0.8056	0.1090	0.4704	0.0760	
		MM	0.7417	0.0328	0.1874	0.0727	0.5878	0.0538	0.7931	0.0508	0.3810	0.0504	
	n=100	P	Doğrusal	0.7240	0.0493	0.9968	0.3362	0.5751	0.0408	0.9267	0.0512	0.5018	0.0447
			Karesel	0.7412	0.0328	0.2394	0.1027	0.5822	0.0535	0.8029	0.0523	0.3852	0.0507
			Lojistik	0.7412	0.0328	0.2394	0.1027	0.5822	0.0535	0.8029	0.0523	0.3852	0.0507
			MM	0.7413	0.0328	0.3383	0.1016	0.6800	0.0259	0.6800	0.0259	0.3601	0.0518
NP		Doğrusal	0.7540	0.0307	0.8158	0.2050	0.6369	0.0873	0.8027	0.0834	0.5603	0.0530	
		Karesel	0.7996	0.0295	0.0098	0.3170	0.6788	0.0942	0.8141	0.0891	0.4928	0.0556	
		Lojistik	0.7543	0.0308	0.2148	0.2233	0.6328	0.0889	0.8069	0.0846	0.4398	0.0527	
		MM	0.7349	0.0213	0.2171	0.0420	0.5678	0.0348	0.8056	0.0322	0.3734	0.0322	
n=250		P	Doğrusal	0.7010	0.0346	0.9924	0.1934	0.5563	0.0216	0.9502	0.0238	0.5065	0.0288
			Karesel	0.7345	0.0212	0.2668	0.0572	0.5626	0.0338	0.8153	0.0320	0.3778	0.0324
			Lojistik	0.7345	0.0213	0.3290	0.0641	0.6746	0.0167	0.6746	0.0167	0.3493	0.0333
			MM	0.7345	0.0213	0.3290	0.0641	0.6746	0.0167	0.6746	0.0167	0.3493	0.0333
	NP	Doğrusal	0.7486	0.0192	0.8222	0.1548	0.6180	0.0691	0.7980	0.0654	0.5840	0.0335	
		Karesel	0.7844	0.0184	-	0.2371	0.6574	0.0796	0.7976	0.0744	0.4550	0.0366	
		Lojistik	0.7484	0.0192	0.2211	0.1666	0.6097	0.0682	0.8064	0.0651	0.4161	0.0334	
		MM	0.7324	0.0152	0.2284	0.0272	0.5604	0.0247	0.8102	0.0216	0.3706	0.0225	
	n=500	P	Doğrusal	0.6911	0.0266	0.9737	0.1314	0.5519	0.0157	0.9574	0.0153	0.5094	0.0208
			Karesel	0.7321	0.0152	0.2769	0.0384	0.5553	0.0240	0.8200	0.0213	0.3753	0.0227
			Lojistik	0.7320	0.0152	0.3242	0.0438	0.6727	0.0119	0.6727	0.0119	0.3454	0.0237
			MM	0.7473	0.0140	0.8153	0.1226	0.6086	0.0545	0.7981	0.0524	0.5932	0.0252
NP		Doğrusal	0.7788	0.0134	-	0.1897	0.6435	0.0675	0.7954	0.0628	0.4389	0.0281	
		Karesel	0.7469	0.0140	0.2290	0.1347	0.5989	0.0546	0.8077	0.0528	0.4066	0.0250	
		Lojistik	0.7469	0.0140	0.2290	0.1347	0.5989	0.0546	0.8077	0.0528	0.4066	0.0250	
		MM	0.7469	0.0140	0.2290	0.1347	0.5989	0.0546	0.8077	0.0528	0.4066	0.0250	

AUC: Eğri Altında Kalan Alan Sn: Duyarlılık Sp: Özgüllük c: Optimum Kesim Noktası J: Youden İndeksi p: Parametrik ROC Eğrisi Analizi Yöntemi
NP: Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemi mm: MiniMax Prosedürü

Uygulama Veri Seti Bulguları

Hasta ve sağlıklı kadın bireylere ait 4 tanı testi için ortalama vektörleri ve kovaryans matrisleri aşağıdaki gibi elde edilmiştir.

$$\mu_h = \begin{bmatrix} 100.43 \\ 85.91 \\ 2.54 \\ 1554.92 \end{bmatrix} \quad \mu_s = \begin{bmatrix} 29.04 \\ 21.74 \\ 2.40 \\ 80.40 \end{bmatrix}$$

$$\Sigma_h = \begin{bmatrix} 9361.68 & -1291.26 & -18.43 & 48171.26 \\ -1291.26 & 48748.23 & 605.84 & -49911.2 \\ -18.43 & 605.84 & 16.96 & -1238.45 \\ 48171.26 & -49911.2 & -1238.44 & 2440254 \end{bmatrix}$$

$$\Sigma_s = \begin{bmatrix} 673.61 & 90.1 & -0.61 & 509.27 \\ 90.1 & 437.02 & 7.58 & -358 \\ -0.61 & 7.58 & 4.96 & -19.71 \\ 509.27 & -358 & -19.71 & 12049.04 \end{bmatrix}$$

Hasta ve sağlıklı grupların ortalama vektörleri arasında anlamlı fark bulundu (Wilks' Lambda=0.5893; p<0.001). Box-M testi sonucu ile hasta ve sağlıklı bireylerin

kovaryans matrisleri homojen olmadığı gözlemlenmiştir (Ki-Kare=574.05; p<0.001).

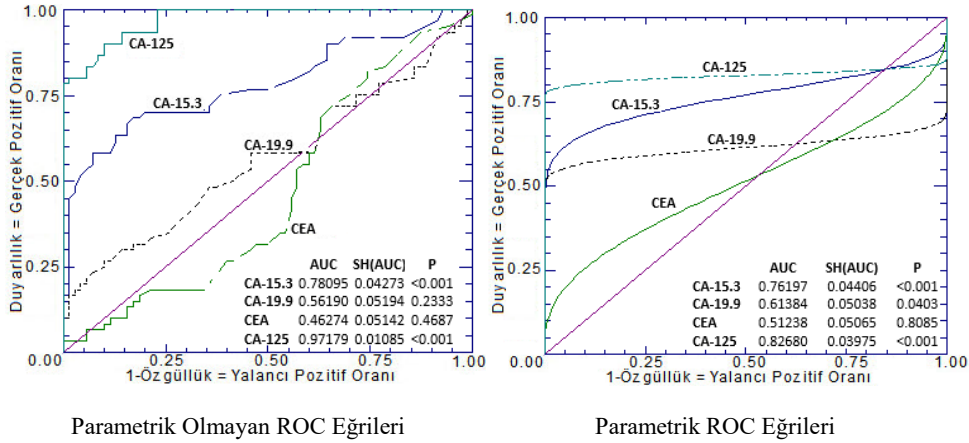
Medikal tanı testlerine ait verilerin gruplara göre çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu Doornik-Hansen testi ile araştırıldı. Hasta grubun (Ki-Kare=921.484; $p<0.001$) ve sağlıklı grubun (Ki-Kare=484.974; $p<0.001$) çok değişkenli normal dağılıma uymadığı belirlendi.

Over hastalığı tanısı koyma kullanılan 4 farklı medikal tanı testi (CA-15.3, CA-19.9, CEA, CA-125) Doğrusal, Karesel ve Lojistik ayırma analizi ve en iyi doğrusal birleştirme yöntemleri ile modellenerek her biri için ayrı ayrı ROC eğrisi altında kalan alan, optimum kesim noktası, duyarlılık, özgüllük ve Youden indeksi hesaplaması yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 3.4'da verilmiştir.

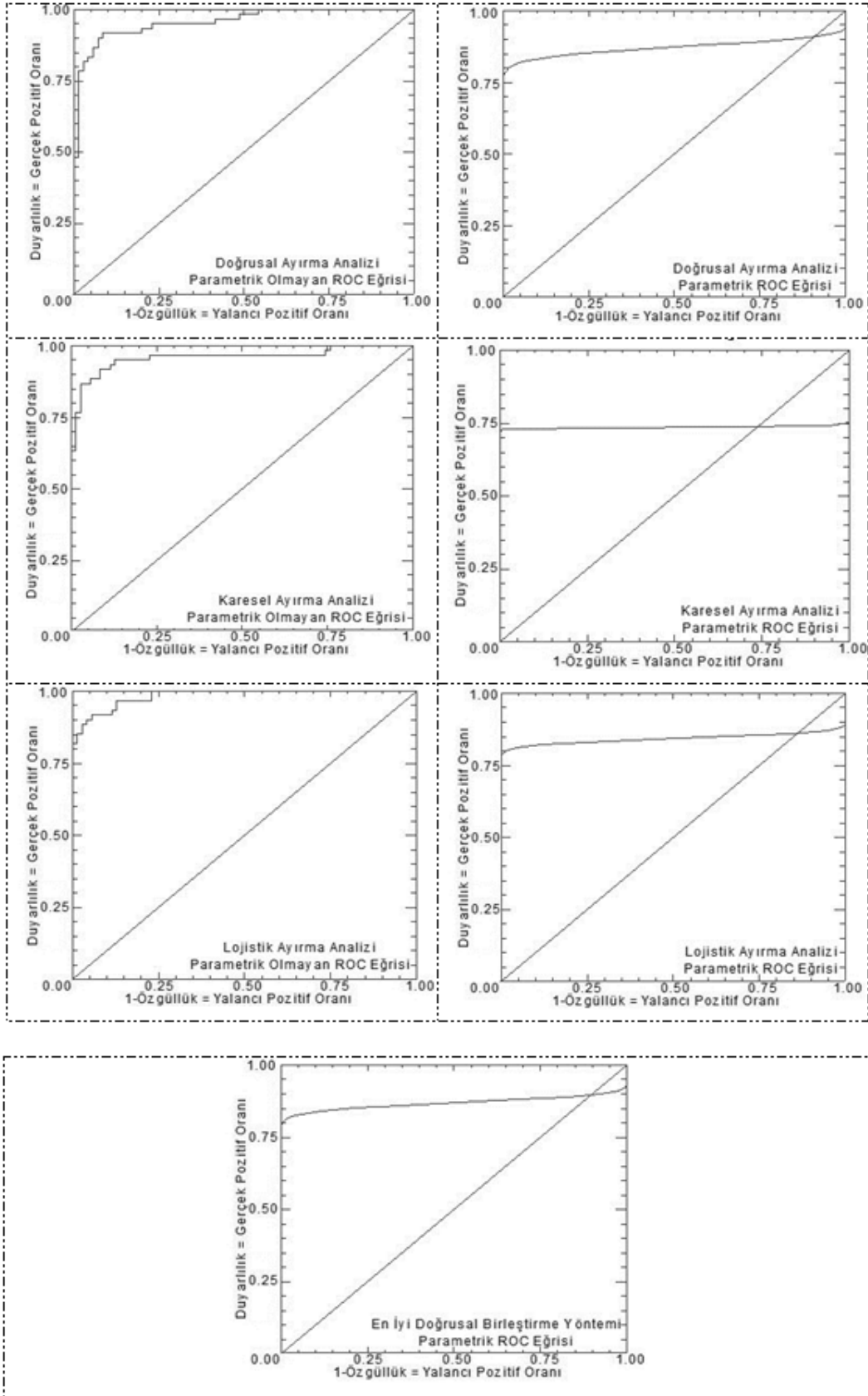
Skorların elde edilmesinde kullanılan doğrusal ayırma analizi, karesel ayırma analizi, lojistik ayırma analizi ve en iyi doğrusal birleştirme yöntemlerine ait modellerin katsayıları Tablo 3.5'de verildi.

Birleştirme yöntemlerine ait sonuçlar incelendiğinde, en yüksek eğri altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemi ile elde edildiği gözlemlendi. Bu sonuçlarda özellikle lojistik ayırma analizinin en yüksek eğri altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük değerleri verdiği görüldü.

Herbir tanı testine ait hem parametrik hemde parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1- Uygulama Veri Setindeki Tanı Testlerine Ait Parametrik ve Parametrik Olmayan ROC Eğrileri



AUC: Eğri Altında Kalan Alan Sn: Duyarlılık Sp: Özgüllük c: Optimum Kesim Noktası J: Youden İndeksi p: Parametrik ROC Eğrisi Analizi Yöntemi NP: Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemi

Tablo 3.5- Uygulama Veri Seti b_0 ve b katsayıları Sonuçları

	b_0	Katsayılar			
		b			
		CA-15.3	CA-19.9	CEA	CA-125
Doğrusal Ayırma Analizi	-1.771875	0.0100710320	0.004796214	-0.041812562	0.001180130
Karesel Ayırma Analizi	-6.000855	-0.024373082	-0.041003315	-0.256387982	-0.006682174
Lojistik Ayırma Analizi	-4.732216	0.013830	0.009664	-0.109353	0.013295
En İyi Doğrusal Birleştirme Analizi (t=0.1)	-	0.02772900	0.01857967	-0.04080667	0.00557608

Uygulama veri setinin analizi sonucunda elde edilen b_0 ve b katsayıları ile kurulan ayırma fonksiyonları aşağıdaki gibidir.

Doğrusal ayırma analizi için ayırma fonksiyonu

$$-1.772 + 0.010 \times CA15.3 + 0.004 \times CA19.9 - 0.042 \times CEA + 0.001 \times CA125$$

Karesel ayırma analizi için ayırma fonksiyonu

$$-6.000 - 0.024 \times CA15.3 - 0.041 \times CA19.9 - 0.256 \times CEA - 0.007 \times CA125$$

Lojistik ayırma analizi için ayırma fonksiyonu

$$-4.732 + 0.014 \times CA15.3 + 0.010 \times CA19.9 - 0.109 \times CEA + 0.013 \times CA125$$

En iyi doğrusal birleştirme analizi için ayırma fonksiyonu

$$0.028 \times CA15.3 + 0.019 \times CA19.9 - 0.041 \times CEA + 0.006 \times CA125$$

4. Tartışma

Medikal tanı testleri ile hasta ve sağlıklı grup olarak sınıflamada birden fazla yöntemin kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan literatür taramaları sonucu, hasta ve sağlıklı sınıflama yapabilmek için en sık kullanılan yöntemler arasında doğrusal ayırma analizi, karesel ayırma analizi ve lojistik ayırma analizi yöntemleri olduğu belirlendi. Bu üç yönteme ek olarak Su ve Liu (1993) tarafından önerilen en iyi doğrusal birleştirme yöntemi kullanılmaktadır. Qin ve Zhang (2009) yapmış oldukları çalışmada medikal testlerin birleştirilmesi sonucu eğri sınıflama başarılarının arttığını bulmuşlardır. Bu çalışmada; sağlık çalışanlarına yol göstermek ve kullanacakları yöntemin seçiminde kılavuzluk etmesi amacı ile bu yöntemlerin performans karşılaştırmaları yapıldı.

Tanı testlerinin çok değişkenli normal dağılıma uygunluk gösterdiğinde elde edilen eğri altında kalan alanların parametrik olmayan yöntemlere göre daha iyi eğri altında kalan alan tahmin ettiği bulunmuştur. En iyi doğrusal ayırma analizi yönteminde parametrik ROC eğrisi yöntemi ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar vermiştir. Bu yönü ile en iyi doğrusal birleştirme yöntemi güçlü bir yöntem olarak ifade edilebilir. Sameera,

Vardhan ve ark.'nın (2016) çalışmalarında en iyi doğrusal birleştirme yönteminin sonuçları ile benzerlik gösterdiği bulundu. Medikal tanı testlerinin normale uygunluk dağılımları incelendiğinde hasta grubundaki dağılımların çarpık bir dağılıma sahip olduğu bulundu. Bu durumda parametrik olmayan yöntemlerin parametrik yöntemlere göre daha yüksek eğri altında kalan alan hesapladığı bulundu. Yu ve Park (2015), belirli bir özgüllük aralığında, eğri altında kalan alanı optimize eden çoklu biyolojik belirteçlerin en iyi doğrusal kombinasyonunu bulmak için kolay uygulanabilen iki algoritma önermişlerdir. Algoritmalarından biri parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemidir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar ile Yu ve Park'ın bulguları örtüşmektedir.

Medikal tanı testleri çok değişkenli normal dağılıma uygunluk göstermediğinde parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemi ile birleştirme yapmak daha avantajlı olacaktır.

5. Sonuç

Ortalama vektörlerinin ve kovaryans matrislerinin benzer ya da farklı olduğu tüm senaryo durumları incelendiğinde en iyi

doğrusal birleştirme yönteminin medikal tanı testlerinin birleştirilmesinde en etkin yöntem olduğu belirlenmiştir. Diğer yöntemlerden olan karesel ayırma analizi ve lojistik ayırma analizi bu alanda yaygın kullanılan bir yöntem olmasına rağmen kovaryans matrislerinin ortaklığından etkilenmektedir.

Medikal tanı testlerinin hasta ve sağlam sınıflamasını yaparken yaygın olarak karşılaşılan durum, hasta grubundaki birimlerin değerlerinin çok farklı aralıkta yer almasıdır. Bu durumdan dolayı hasta grubunun normal dağılım varsayımından etkilenmemektedir. Medikal tanı testlerinin

birleştirilmesinde parametrik olmayan yöntemler ile bu çalışmada ele alınan en iyi doğrusal birleştirme yönteminin kullanılması önerilmektedir.

Yapılan simülasyon çalışmaları sonucunda geleneksel olan doğrusal ayırma analizi, karesel ayırma analizi ve lojistik ayırma analizini paket programlar aracılığı ile yapabilmek mümkündür. En iyi doğrusal birleştirme yöntemi ise programlama dili kullanılarak uygulanabilir. Gelecek çalışmalarda ise en iyi doğrusal birleştirme yönteminin paket program haline getirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Nicoll D. Pocket guide to diagnostic tests: Univerza v Ljubljani, *Medicinska fakulteta*; 2012.
- Epstein AM, Begg CB, McNeil BJNEJoM. The use of ambulatory testing in prepaid and fee-for-service group practices. 1986;314:1089-94.
- Zhang DD, Zhou XH, Freeman Jr DH, Freeman JLJSim et al. A non-parametric method for the comparison of partial areas under ROC curves and its application to large health care data sets. 2002;21:701-15.
- Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. The elements of statistical learning: Springer series in statistics *New York*; 2001.
- Colak E, Mutlu F, Bal C, et al. Comparison of semiparametric, parametric, and nonparametric ROC analysis for continuous diagnostic tests using a simulation study and acute coronary syndrome data. 2012;2012.
- Hanley JA, McNeil BJJR. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. 1982;143:29-36.
- Metz CE, editor Basic principles of ROC analysis. *Seminars in nuclear medicine*; 1978: Elsevier.
- Fawcett TJPrI. *An introduction to ROC analysis*. 2006;27:861-74.
- Li J, Fine JPJB. ROC analysis with multiple classes and multiple tests: methodology and its application in microarray studies. 2008;9:566-76.
- Su JQ, Liu JSJotASA. Linear combinations of multiple diagnostic markers. 1993;88:1350-5.
- Reiser B, Faraggi DJB. Confidence intervals for the generalized ROC criterion. 1997;644-52.
- Pepe MS, Thompson MLJB. Combining diagnostic test results to increase accuracy. 2000;1:123-40.
- Liu C, Liu A, Halabi SJSim. A min-max combination of biomarkers to improve diagnostic accuracy. 2011;30:2005-14.
- Gao F, Xiong C, Yan Y, Yu K, Zhang ZJJoDS. Estimating optimum linear combination of multiple correlated diagnostic tests at a fixed specificity with receiver operating characteristic curves. 2008;6:105-23.
- Yu W, Park TJCS, Analysis D. Two simple algorithms on linear combination of multiple biomarkers to maximize partial area under the ROC curve. 2015;88:15-27.
- Sameera G, Vardhan RV, Sarma KJJobs. Binary classification using multivariate receiver operating characteristic curve for continuous data. 2016;26:421-31.
- Kang L, Liu A, Tian LJSmimr. Linear combination methods to improve diagnostic/prognostic accuracy on future observations. 2016;25:1359-80.
- Mamtani MR, Thakre TP, Kalkonde MY, Amin MA, Kalkonde YV, Amin AP, et al. A simple method to combine multiple molecular biomarkers for dichotomous diagnostic classification. 2006;7:442.
- Ma S, Huang JJB. Combining multiple markers for classification using ROC. 2007;63(3):751-7.
- Qin J, Zhang BJSim. Best combination of multiple diagnostic tests for screening purposes. 2010;29:2905-19.
- Lin H, Zhou L, Peng H, Zhou XHJCJoS. Selection and combination of biomarkers using ROC method for disease classification and prediction. 2011;39:324-43.
- Johnson RA, Wichern DWJEoSiq, Reliability. *Multivariate analysis*. 2008;3.
- Schulzer MJM, Medicine NOJotAAoE. *Diagnostic tests: a statistical review*. 1994;17:815-9.
- Segen JC, Owens JW, Wade J. *The patient's guide to medical tests: everything you need to know about the tests your doctor orders: Infobase Publishing*; 2002.
- Anderson TW, Bahadur RRJTaoms. Classification into two multivariate normal distributions with different covariance matrices. 1962;33:420-31.