

Kümelenmiş Verilerde İşlem Karakteristiği Eğrisi (İKE) Altında Kalan Alanın Tahmini

Estimation of Area Under Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Clustered Data

Derya ÖZTUNA,^a
Can ATEŞ,^a
Salih Sinan GÜLTEKİN,^b
Yasemin GENÇ^a

^aBiyostatistik AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bNükleer Tıp Bölümü,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 22.02.2011

Bu makalede yer alan bilgiler, 10. Biyoistatistik Kongresi (5-8 Eylül 2007, Sivas)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Derya ÖZTUNA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dgokmen2001@yahoo.com

ÖZET Amaç: Tıp alanında tanı testlerinin doğruluğunun tanımlanmasında kullanılan çeşitli ölçütler bulunmaktadır. Bu ölçütlerden en yaygın olarak kullanılan işlem karakteristiği eğrisi (İKE) altında kalan alandır. İKE altında kalan alanın tahmin edilmesinde kullanılan yöntemler örneklemedeki test sonuçlarının bağımsız olduğu varsayımını temel alır. Fakat bazı çalışmalarda aynı denekten (kümeden) birden fazla sayıda gözlem alınması durumu ile karşılaşmaktadır. Bu durumda İKE altında kalan alanın tahmininde aynı kümedeki ölçümler arasındaki korelasyonu göz önüne alan yöntemler kullanılmalıdır. Bu çalışmanın amacı, kümelenmiş verilerde İKE altında kalan alanın ve standart hatasının tahmin edilmesinde Obuchowski tarafından geliştirilen yöntemin tanıtılması ve sağlık alanından bir örnek üzerinde uygulanmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda, kümelenmiş verilerde İKE altında kalan alanın ve standart hatasının tahmin edilmesi ile ilişkili iki İKE altında kalan alanın karşılaştırılması için Obuchowski tarafından geliştirilen yöntem tanıtılmış ve nükleer tıp alanından bir veri üzerinde uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada, sayım hızı ölçümlerinin, histopatolojik yöntemle göre tanı performansını değerlendirmek için cilt üzerinden, vücut içinden ve vücut dışından olmak üzere 3 farklı ölçüm alınmıştır. **Bulgular:** Cilt üzerinden alınan ölçümlerden elde edilen İKE altında kalan alan tahmini (0.702), vücut içinden (0.916) ve vücut dışından (0.966) elde edilenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken; vücut içinden ve vücut dışından elde edilenler arasında farklılık bulunmamıştır ($p=0.322$). İKE altında kalan alan tahminleri, küme içi korelasyon yapısının göz ardı edildiği standart yöntemden elde edilenlerle aynı olup, standart hata tahminleri standart yöntemle elde edilenlerden daha yüksek bulunmuştur. **Sonuç:** Kümelenmiş verilerde İKE altında kalan alanın tahmininde küme içi korelasyonu hesaba katan yöntemler kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tanısal testler, olağan; veri toplama; duyarlılık ve özgüllük

ABSTRACT Objective: There are several tools to evaluate the accuracy of diagnostic tests in health sciences. The most commonly used of them is the area under receiver operating characteristic (ROC) curve. The methods used in the estimation of the area under ROC curve assume the independence of the test results. However, some researches involve the collection of multiple observations for each subject (cluster) studied. In such cases, the methods taking the within-cluster correlation into account should be used in order to estimate the area under ROC curve. The aim of this study is to introduce the method proposed by Obuchowski in order to estimate the area under ROC curve and its standard error and apply it on a data set in medicine. **Material and Methods:** In this study, the method proposed by Obuchowski to estimate the area under ROC curve and its standard error, to compare the areas under two correlated ROC curves has been introduced and it has been applied on a data set in nuclear medicine. In this data set, in order to evaluate the diagnostic performance of count rate measurements according to histopathological method, three measurements have been taken from: through the skin, inside body and outside body. **Results:** While the area under ROC curve obtained from through the skin (0.702) has been found to be statistically lower than those obtained from inside (0.916) and outside body (0.966), there has been no difference between the estimates from the inside and outside body ($p=0.322$). Although there has been no difference between the estimates of areas under ROC curve computed from the standard method which does not consider the dependence between measurements, the standard error estimates have been found to be higher than the standard one. **Conclusion:** When estimating the area under ROC curve for clustered data, methods taking the within-cluster correlation into account should be used.

Key Words: Diagnostic tests, routine; data collection; sensitivity and specificity

Sürekli ve sıralı sonuç veren tanı testlerinin performansını bir bütün olarak irdelemek amacıyla kullanılan yöntemlerden en popüler olanı işlem karakteristiği eğrisi (İKE)'dir. İKE, olası tüm kesim noktaları için "duyarlılık" (doğru pozitiflik) değerlerine karşılık "1-seçicilik" (yanlış pozitiflik) değerlerinin noktalanması ve bu noktaların birleştirilmesi ile elde edilen bir grafikdir. İKE'nin içerdiği bilgiyi özetleyecek değişik ölçütler üzerinde durulmuşsa da, en yaygın olarak kullanılanı, İKE altında kalan alandır. Hanley ve Mc Neil,¹ İKE altında kalan alanın, rasgele seçilen bir hastanın test tarafından doğru bir şekilde, rasgele seçilen hasta olmayan bir kişiye göre daha yüksek bir olasılıkla "hasta olarak" tanımlanabilmesi olasılığını gösterdiğini belirtmiştir. Kesin testler (hiçbir hata olmaksızın hasta ile sağlıklıyı ayırt edebilen testler) için eğri altında kalan alan $1 br^2$ iken, hiç ayırsama yeteneği olmayan bir test için $0.5 br^2$ 'dir. İKE altında kalan alanın bire yaklaşması tanı yönteminin doğru ayırsama yeteneğinin arttığını gösterir.

İKE altında kalan alanın tahmin edilmesinde parametrik ve parametrik olmayan yöntemler kullanılmaktadır. İlk olarak Dorfman ve Alf² sıralı ölçekli veriler için binormal model yaklaşımı ile düzgünleştirilmiş İKE elde ederek, İKE altında kalan alanı ve standart hatasını tahmin etmişlerdir. Bu yöntem parametrik yöntem olarak adlandırılmaktadır. Kullanımı henüz çok yaygınlaşmamış olsa da, Tosteson ve Begg³, sıralı ölçekli veriler için İKE'nin kestirilmesinde sıralı regresyon modelini önermiştir. Binormal modelden farklı olarak bu yöntem, normallik varsayımı gerektirmez, İKE ve dolayısıyla doğruluk ölçütünü birlikte değişenlerin etkisini düzelterek elde eder. Bu yöntemlerle birlikte parametrik olmayan olarak adlandırılan ve genellikle sonuçları sürekli olan tanı testlerinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler de bulunmaktadır. Bunlardan en basit olanı gözlenen noktalardan yararlanılarak elde edilen trapezoidal yöntemdir. Bu yöntem ile sadece İKE altında kalan bulunabilirken; alanın standart hatası ancak "bootstrap" ve "jackknife" yöntemleri kullanılarak hesaplanabilir. Bamber,⁴ trapezoidal yöntemle Mann-Whitney U istatistiğinden elde edilen so-

nuçların ilişkisini göstermiştir. Hanley ve McNeil¹ ise alanın ve standart hatasının hesaplama yöntemlerini kolaylaştırarak bu yöntemin popüler olmasını sağlamıştır. DeLong ve ark.⁵ İKE altında kalan alanın ve bunun standart hatasının kestirilmesinde parametrik olmayan bir başka yöntem geliştirmişlerdir.

Ancak yukarıda bahsedilen bu yöntemler örneklemedeki test sonuçlarının bağımsız olduğu varsayımını temel alır. Fakat bazı çalışmalarda aynı denekten birden fazla sayıda gözlem alınması durumu (yani, bir deneğin birden çok test sonucu olması durumu) ile karşılaşmaktadır. Bu durumda elde edilen veriler "kümelenmiş veri" olarak adlandırılır. Kümelenmiş verilere sağlık alanında yapılan çalışmalarda sıklıkla rastlanır. Örneğin, aterosklerotik damar hastalığının derecesinin belirlenmesi için yapılan bir çalışmada her hastanın sağ ve sol olmak üzere iki karotid arteri üç boyutlu Manyetik Rezonans Anjiyografisi (MRA) ve gold standart test olarak kabul edilen Dijital Subtraction Anjiyografi (DSA) ile değerlendirilsin. Bu çalışmada her bir hasta kümeleri, her bir arter ise, analizin temel birimini oluşturur. Her hastanın arterleri karakteristik olarak benzer olduğu için, hastaların test sonuçları bağımlı olur. Bu durumda eğri altında kalan alanın tahmininde aynı kümedeki gözlemler arasındaki korelasyon yapısını göz önüne alan yöntemler kullanılmalıdır. Aynı küme içindeki gözlemler arasında pozitif ilişki olması, varyansın olduğundan daha düşük, buna bağlı olarak da test istatistiklerinin olduğundan daha yüksek elde edilmesine neden olur. Kümelenmiş verilerde bağımlı/bağımsız ortalama ve oranların karşılaştırılması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir⁶. Bu yöntemler, olduğundan daha düşük olarak tahmin edilen varyansın, çeşitli düzeltme faktörleri kullanılarak şişirilmesini temel alır.⁷

Çalışmamızda, kümelenmiş verilerde İKE altında kalan alanın ve standart hatasının tahmin edilmesi ve ilişkili iki İKE altında kalan alanın tahminlerinin karşılaştırılması için DeLong ve ark.⁵ tarafından geliştirilen yapısal bileşenler yöntemi ve Rao ve Scott⁷ tarafından kullanılan dizayn etkisi ve etkili örneklem büyüklüğü kavramlarından yarar-

lanılarak, Obuchowski⁸ tarafından kümelene- miş verilere genelleştirilen parametrik olmayan yöntem tanıtmış, nükleer tıp alanından bir veri seti üzerinde bu yöntem kullanılarak bir uygulama yapılmış- tır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

KÜMELENMİŞ VERİLERDE İKE ALTINDA KALAN ALANIN TAHMİNİ

Kümelene- miş verilerde İKE altında kalan alanın tahmin edilmesinde Obuchowski⁸ tarafından geliştiren yönteme ait test istatistiği, Tablo 1'deki gösterimler kullanılarak aşağıdaki eşitlikler yardımıyla elde edilir:

Bağımsız veriler için (her kümede bir birim olduğunda) İKE altında kalan alanın parametrik olmayan tahmini⁴:

$$\hat{\theta} = \frac{1}{MN} \sum_{i=1}^M \sum_{i'=1}^N \psi(X_i, Y_{i'}) \quad (1)$$

$$\psi(X, Y) = \begin{cases} Y < X \Rightarrow 1 \\ Y = X \Rightarrow 0.5 \\ Y > X \Rightarrow 0 \end{cases} \quad (2)$$

Kümelene- miş veriler için, İKE altında kalan alanın tahmini aşağıdaki gibidir:

$$\hat{\theta}_c = \frac{1}{MN} \sum_{i=1}^I \sum_{i'=1}^I \sum_{j=1}^{m_i} \sum_{k=1}^{n_{i'}} \psi(X_{ij}, Y_{i'k}) \quad (3)$$

Bu tahmin küme içinde ve kümeler arasındaki eşleştirilmiş gözlem çiftlerine eşit ağırlık verir. Her kümede sadece bir birim mevcut ise, $\hat{\theta}_c$, $\hat{\theta}$ 'ya eşit olur (Çalışmanın ilerleyen bölümlerinde İKE altında kalan alan tahmini için $\hat{\theta}$ gösterimi kullanılacaktır).

Hanley ve McNeil,¹ DeLong ve ark.⁵ ve Wienand ve ark.,⁹ küme yapısının olmadığı durumlarda $\hat{\theta}$ 'nın ortalama tahmini için benzer sonuçlar vermesine rağmen, $\hat{\theta}$ 'nın varyansı için farklı yaklaşımlar önermişlerdir. Obuchowski,⁸ DeLong ve ark.⁵ tarafından önerilen yöntemi, Rao ve Scott⁷'in kümelene- miş iki sonuçlu verilerde kullandığı yaklaşımı temel alarak, kümelene- miş verilerde uygulamak üzere genişletmiştir.

Bu yöntemde, ilk olarak, Eşitlik 2 kullanılarak hasta birimlerin test skorları X bileşenine, sağlıklı birimlerin test skorları da Y bileşenine dönüştürülür. Kümelene- miş verilerde X ve Y bileşenleri, tüm X_{ij} 'ler ve tüm $Y_{i'k}$ 'lar için sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$V_{10}(X_{ij}) = \frac{1}{N} \sum_{i'=1}^{I_{01}} \sum_{k=1}^{n_{i'}} \psi(X_{ij}, Y_{i'k}) \quad (4)$$

$$V_{01}(Y_{i'k}) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^{I_{10}} \sum_{j=1}^{m_i} \psi(X_{ij}, Y_{i'k}) \quad (5)$$

İKE altında kalan alan ($\hat{\theta}$), $\sum_i \sum_j V_{10}(X_{ij})/M$ ya da $\sum_{i'} \sum_j V_{01}(Y_{i'k})/N$ eşitlikleri kullanılarak elde edilebilir.

TABLO 1: Ölçüm tipi bazında elde edilen sonuçlar.

Hasta		Test sonucu (X_{ij}) j=1,2,..,m _i	Sağlıklı		Test sonucu ($Y_{i'k}$) k=1,2,..,n _{i'}
Küme i	Birim j		Küme i	Birim k	
1	m ₁	$X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1m_1}$	1	n ₁	$Y_{11}, Y_{12}, \dots, Y_{1n_1}$
2	m ₂	$X_{21}, X_{22}, \dots, X_{2m_2}$	2	n ₂	$Y_{21}, Y_{22}, \dots, Y_{2n_2}$
...
l	m _l	$X_{l1}, X_{l2}, \dots, X_{lm_l}$	l	n _l	$Y_{l1}, Y_{l2}, \dots, Y_{ln_l}$
M=Σ_i(m_i)			N= Σ_i(n_i)		

s_i = i. kümedeki toplam birim sayısı (s_i=m_i+n_i)

M= Toplam hasta birim sayısı

N= Toplam sağlıklı birim sayısı

I₁₀=En az bir hasta birime sahip küme sayısı

I₀₁=En az bir sağlıklı birime sahip küme sayısı

l= Toplam küme sayısı

X ve Y bileşenlerinin toplamları, i.küme için $V_{10}(X_i)$ ve $V_{01}(Y_i)$ olmak üzere, S_{10} ve S_{01} biçiminde ifade edilen kareler toplamları aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$S_{10} = \frac{I_{10}}{(I_{10}-1)M} \sum_{i=1}^{I_{10}} [V_{10}(X_i) - m_i \hat{\theta}^2]^2 \quad (6)$$

$$S_{01} = \frac{I_{01}}{(I_{01}-1)N} \sum_{i=1}^{I_{01}} [V_{01}(Y_i) - n_i \hat{\theta}^1]^2 \quad (7)$$

Aynı kümedeki hasta ve sağlıklı birimler arasındaki korelasyonu hesaba katan S_{11} değeri de hesaplandıktan sonra İKE altında kalan alana ilişkin varyans tahmini aşağıdaki gibi elde edilir:

$$S_{11} = \frac{I}{(I-1)} \sum_{i=1}^I \left([V_{10}(X_i) - m_i \hat{\theta}^1] [V_{01}(Y_i) - n_i \hat{\theta}^1] \right) \quad (8)$$

$$\hat{\text{var}}(\hat{\theta}) = \frac{1}{M} S_{10} + \frac{1}{N} S_{01} + \frac{2}{MN} S_{11} \quad (9)$$

DeLong ve ark.na göre,⁵ $(\hat{\theta} - \theta) / \sqrt{\hat{\text{var}}(\hat{\theta})}$, $\lim_{I \rightarrow \infty} I_{10} / I_{01}$ sınırlı ve sıfırdan farklı ise asimptotik olarak, $N(0,1)$ ile normal dağılım gösterir.

KÜMELENMİŞ VERİLERDE İLİŞKİLİ İKİ İKE ALTINDA KALAN ALAN TAHMİNLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İlişkili iki İKE altında kalan alan tahminleri karşılaştırılırken, iki alan arasındaki kovaryans gözönünde bulundurulmalıdır. $\hat{\theta}^1$ ve $\hat{\theta}^2$ iki İKE altında kalan alanı gösterdiğinde, her bir alan tahminine ilişkin varyans tahminleri aşağıdaki gibi bulunur:

$$S_{10}^{1,2} = \frac{I_{10}}{(I_{10}-1)M} \sum_{i=1}^{I_{10}} [V_{10}^1(X_i) - m_i \hat{\theta}^1] [V_{10}^2(X_i) - m_i \hat{\theta}^2] \quad (10)$$

$$S_{01}^{1,2} = \frac{I_{01}}{(I_{01}-1)N} \sum_{i=1}^{I_{01}} [V_{01}^1(Y_i) - n_i \hat{\theta}^1] [V_{01}^2(Y_i) - n_i \hat{\theta}^2] \quad (11)$$

Bir küme içerisindeki, hasta ve sağlıklı birimler arasındaki korelasyonu hesaba katan terimler aşağıdaki gibidir:

$$S_{11}^{1,2} = \frac{I}{(I-1)} \sum_{i=1}^I [V_{10}^1(X_i) - m_i \hat{\theta}^1] [V_{01}^2(Y_i) - n_i \hat{\theta}^2] \quad (12)$$

$$S_{11}^{2,1} = \frac{I}{(I-1)} \sum_{i=1}^I [V_{10}^2(X_i) - m_i \hat{\theta}^2] [V_{01}^1(Y_i) - n_i \hat{\theta}^1] \quad (13)$$

$\hat{\theta}^1$ ve $\hat{\theta}^2$ arasındaki tahmini kovaryans aşağıdaki gibidir:

$$\text{côv}(\hat{\theta}^1, \hat{\theta}^2) = \frac{S_{10}^{1,2}}{M} + \frac{S_{01}^{1,2}}{N} + \frac{S_{11}^{1,2}}{MN} + \frac{S_{11}^{2,1}}{MN} \quad (14)$$

İlişkili iki İKE altında kalan alanlar arasındaki farkın varyans tahmini Eşitlik 15'te verildiği gibidir:

$$\text{vâr}(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2) = \text{vâr}(\hat{\theta}^1) + \text{vâr}(\hat{\theta}^2) - 2 \text{côv}(\hat{\theta}^1, \hat{\theta}^2) \quad (15)$$

DeLong ve ark.na göre,⁵ $\lim_{I \rightarrow \infty} I_{10} / I_{01}$ sınırlı ve sıfırdan farklı ise, $[(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2) - (\theta^1 - \theta^2)] / \sqrt{\text{vâr}(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2)}$ standart normal dağılım gösterir.

VERİ SETİ

Bu çalışmada klinik ve biyokimyasal olarak primer ve sekonder hiperparatiroidizm tanısı konmuş ve gama prob eşliğinde paratiroidektomi ile tedavileri yapılmış 36 hastada gerçekleştirilen, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tıpta uzmanlık tezi olarak yürütülmüş araştırmaya ait veri seti kullanılmıştır. Histopatolojik çalışmanın gold standart yöntem olarak kullanıldığı bu araştırmada 36 hastadan eksize edilen toplam 70 lezyonun 52'si hastalıklı (adenomatöz ve hiperplazik bezler) ve 18'i hastaliksız (normal paratiroid bezi, lenf nodülü, tiroid nodülü, yağ dokusu) olarak saptanmıştır. Gama prob cihazı kullanılarak hastalıklı paratiroid bezlerinin lokalizasyonu amacıyla cilt üstü (CÜ), eksizyon öncesi vücut içi (Vİ) ve eksizyon sonrası vücut dışında (VD) olmak üzere üç ayrı ölçüm tipi için saniye başına sayım/saniye (cps/s) cinsinden sayım hızı ölçüm değerleri elde edilmiştir. Paratiroid bezlerinin sayısı normal anatomik varyant olarak bireyler arasında 3 ile 7 arasında değişim gösterebilmektedir. Böylece, her bir hasta için hastalıklı bezlerin sayısı birden çok olduğunda kümelenebilir veri yapısı söz konusu olmaktadır.

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yürütülmüş olup; etik kurul onayı alınmıştır.

UYGULAMA

Gama prob cihazı kullanılarak elde edilen sayım hızı ölçümlerinin tanı performansını değerlendirmek için yapılan bu çalışmada, eksize edilen 70 lezyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda 52 lezyon hastalıklı ve 18 lezyon hastaliksız olarak tanımlanmıştır. 19 hastadan 1 lezyon, 6 hastadan 2 lezyon, 7 hastadan 3 lezyon, 3 hastadan 4 lezyon ve 1 hastadan 6 lezyon çıkarılmış olup; 11 hastada hem hastalıklı hem de hastaliksız lezyon bulunmaktadır. Hastaların kümeleri; her bir hastadan çıkarılan lezyonların da analizin temel birimini oluşturduğu çalışmamızda, kümelerdeki birim sayısı eşit değilken; her bir hastada (kümede) hem hastalıklı hem de hastaliksız lezyonlar bulunabilmektedir. Bir hastadan birden fazla sayıda lezyon alındığı için, sayım hızı ölçümlerinin ayrıcalık performansının değerlendirilmesinde İKE altında kalan alan, kümelenmiş veri yapısını dikkate alan ve Obuchowski⁸ tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Bamber⁴ ve Hanley ve McNeil¹ tarafından önerilen yöntemden (standart yöntem) elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. İKE altında kalan alan ($\hat{\theta}$) ve standart hata tahminleri [$SH(\hat{\theta})$], her bir ölçüm tipi bazında Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2'den de görülebileceği gibi, kümelenmiş veri yapısının göz ardı edildiği ve hesaba katıl-

dığı durumlardan elde edilen İKE altında kalan alan tahminleri arasında farklılık yoktur. Farklılık standart hata tahminlerinden kaynaklanmaktadır. Kümelenmiş veri yapısı göz ardı edilerek standart yöntem kullanıldığında standart hata değerlerinin tüm ölçüm tipleri için olduğundan daha düşük tahmin edildiği görülmektedir.

Ölçüm tipleri ikiyeşerli olarak ele alındığında, ilişkili iki İKE altında kalan alanların farklarına ve standart hatalarına ilişkin tahminler Tablo 3'te verilmiştir. Ölçüm tipi sütununda ilk sırada yer alan ölçüm tipine ilişkin İKE altında kalan alan tahmini $\hat{\theta}^1$, ikinci sırada yer alan ölçüm tipine ilişkin tahmin ise $\hat{\theta}^2$ olarak gösterilmiştir.

Tablo 3'e göre, cilt üzerinden alınan ölçümlerden elde edilen İKE altında kalan alan tahmini, eksizyon öncesi Vİ ve eksizyon sonrası VD'da elde edilenlerden daha düşük olup, bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.006$). Ancak, eksizyon öncesi Vİ ve eksizyon sonrası VD'da elde edilen İKE altında kalan alan tahminleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0.322$). Vİ ve VD sayımları için elde edilen İKE altında kalan alan değerleri ile karşılaştırıldığında, CÜ sayımları için İKE eğrisi altında kalan alan değerinin düşüklüğünün, hastalıklı paratiroid bezlerinin boyunda derin yerleşimli veya ektopik lokalizasyona sahip olabilmeleri nedeniyle ortaya çıkan yalancı düşük ölçüm değerleri ve/veya eşlik eden tiroid

TABLO 2: Ölçüm tipi bazında elde edilen sonuçlar.

Ölçüm tipi	Standart yöntem		Kümelenmiş veriler için önerilen yöntem	
	$\hat{\theta}$	$SH(\hat{\theta})$	$\hat{\theta}$	$SH(\hat{\theta})$
Operasyon öncesi cilt üstü (CÜ)	0.702	0.073	0.702	0.090
Eksizyon öncesi vücut içi (Vİ)	0.916	0.042	0.916	0.057
Eksizyon sonrası vücut dışı (VD)	0.966	0.018	0.966	0.019

TABLO 3: İlişkili iki İKE altında kalan alan tahminlerinin karşılaştırılması.

Ölçüm tipleri	Standart Yöntem			Kümelenmiş veriler için önerilen yöntem		
	$(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2)$	$SH(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2)$	P	$(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2)$	$SH(\hat{\theta}^1 - \hat{\theta}^2)$	P
Vİ-CÜ	0.214	0.062	0.001	0.214	0.068	0.004
VD-CÜ	0.264	0.068	<0.001	0.264	0.089	0.006
VD-Vİ	0.050	0.032	0.112	0.050	0.050	0.322

CÜ: Operasyon öncesi cilt üstü, Vİ: Eksizyon öncesi vücut içi, VD: Eksizyon sonrası vücut dışı

nodülü gibi paratiroid dışı patolojilerin cilt yüzeyine daha yakın yerleşmeleri sonucunda oluşacak yalancı yüksek ölçüm değerlerinden kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Kümelenmiş veriler için önerilen yöntemin standart yöntemden farkı, standart hatanın artmasına bağlı olarak daha yüksek p değerlerinin elde edilmesidir. Bu durum, küme içi korelasyonun pozitif olduğunu göstermektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İKE, sürekli ve sıralı sonuçlu tanı testlerinde farklı kesim noktaları için hesaplanan duyarlılık ve (1-seçicilik) değerlerinin dağılımına ilişkin grafiksel bir yöntemdir. İKE, yeni bir testin ayırt edicilik gücünün belirlenmesine, çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasına, uygun pozitiflik eşliğinin belirlenmesine, laboratuvar sonuçlarının kalitesinin izlenmesine, uygulayıcının gelişiminin izlenmesine ve farklı uygulayıcıların tanı etkinliklerinin kıyaslanmasına olanak sağlar.¹⁰

İKE'nin içerdiği bilgiyi özetleyecek değişik ölçütlerden en yaygın olarak kullanılanı, İKE altında kalan alandır. Literatürde İKE altında kalan alanın tahmin edilmesi için parametrik ve parametrik olmayan yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemlerin temel varsayımı örneklemedeki test sonuçlarının bağımsız olmasıdır. Bununla beraber sağlık alanında yapılan çalışmalarda bir denekten birden fazla ölçümün alınması ve dolayısıyla aynı deneğe ilişkin çoklu test sonuçlarının elde edilmesi durumu ile sıklıkla karşılaşılır. Kümelenmiş veri olarak adlandırılan bu veri yapısının istatistiksel analizinde küme içi korelasyonu hesaba katan yöntemler kullanılmalıdır. Küme içi korelasyon göz ardı edil-

diğinde varyans olduğundan daha düşük tahmin edilirken; test istatistiği olduğundan daha büyük hesaplanır. Bu durum Tip I hatanın artmasına neden olur. Kümelenmiş veri yapısında, standart yöntemlerin kullanılmasından kaynaklanan hata miktarı, küme içi korelasyonun büyüklüğüne ve kümedeki birim sayısına bağlı olarak değişmektedir.

Obuchowski, 1997 yılında kümelenmiş verilerde İKE altında kalan alanın ve standart hatanın tahmin edilmesinde ve ilişkili iki İKE altında kalan alanın karşılaştırılmasında kullanılmak üzere bir yöntem geliştirmiştir. Önerilen bu yöntem sürekli ya da sıralı ölçekte elde edilen test sonuçları için eşit veya farklı genişlikteki küme büyüklüklerinde ve aynı küme içerisinde hem sağlıklı hem de hasta olarak sınıflandırılan birim bulunduğu durumlarda kullanılabilir. Yapılan benzetim çalışmaları, bu yöntemin farklı küme içi korelasyon yapılarına ve normal dağılım göstermeyen test sonuçlarına karşı sağlam olduğunu göstermiştir.⁸

İKE altında kalan alanın tahmin edilmesinde kümelenmiş veri yapısına uygun yöntemler kullanıldığında, alan tahmini, küme içi korelasyonunun göz ardı edildiği standart yöntemle elde edilenle aynıdır. Farklılık, standart hata tahminlerinden kaynaklanmaktadır ve bu durum İKE altında kalan alanın istatistiksel anlamlılığının yorumlanması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İKE altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi, test edilen parametrenin tanı koymada kullanılabileceğinin de göstergesi olduğundan kümelenmiş verilerde küme içi korelasyonu hesaba katan yöntemlerin kullanılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143(1):29-36.
- Dorfman DD, Alf EF. Maximum-likelihood estimation of parameters of signal-detection theory and determination of confidence intervals-rating method data. *J Math Psychol* 1969;6(3):487-96.
- Tosteson AN, Begg CB. A general regression methodology for ROC curve estimation. *Med Decis Making* 1988;8(3):204-15.
- Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristics graph. *Journal of Mathematical Research* 1975;12(4):387-415.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(3):837-45.
- Öztuna D, Gen Y. [Closed form methods to compare two independent proportions for clustered data]. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2010; 2(1):11-7.
- Rao JN, Scott AJ. A simple method for the analysis of clustered binary data. *Biometrics* 1992;48(2):577-85.
- Obuchowski NA. Nonparametric analysis of clustered ROC curve data. *Biometrics* 1997;53(2):567-78.
- Wieand S, Gail MH, James BR, James KL. A family of nonparametric statistics for comparing diagnostic markers with paired or unpaired data. *Biometrika* 1989;76(3):585-92.
- Dirican A. [Evaluation of the diagnostic test's performance and their comparisons]. *Cerrahpasa Journal of Medicine* 2001;32(1):25-30.