

Prostat Kanseri Tanısında PSA İçin İşlem Karakteristik Eğrisi Analizinde Ortak Değişken Düzeltmesi

Covariate Adjustment in Receiver Operating Characteristic Curve Analysis for PSA in Diagnosis of Prostate Cancer

Emre DEMİR,^a
Yasemin YAVUZ^b

^aBiyostatistik AD,
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çorum

^bBiyostatistik AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 31.03.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emre DEMİR
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik AD, Çorum,
TÜRKİYE/TURKEY
emredemir82@gmail.com

ÖZET Amaç: Tanı testi araştırmalarında hasta/sağlıklı, benign/malign gibi iki grubu ayırt etmek amacıyla kullanılan belirteçler (marker) veya tanı testleri için en uygun kesim değerlerinin belirlenmesi ve tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde yaygın olarak işlem karakteristiği eğrisi (İKE) kullanılmaktadır. Sınıflama doğruluğu araştırmalarında ağırlık, yaş gibi bazı ortak değişkenlerin ve cinsiyet gibi faktörlerin gruplarda benzer olmadığı durumlar ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu durumlarda İKE altında kalan alanın tahmininde ortak değişkenler göz önüne alınmalı ve İKE için ortak değişken düzeltmesi yapılmalıdır. Bu çalışmada ortak değişken düzeltmesi için literatürdeki yöntemlerin tanıtılması ve sağlık alanından seçilmiş bir örnek üzerinde uygulanmasının gösterilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, İKE altında kalan alanın tahmini ve ortak değişken düzeltmesi için literatürde kullanılan yöntemler tanıtılmış ve üroloji alanından bir veri üzerinde uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada, PSA (prostat spesifik antijen) ölçümlerinin, patolojik yöntemle göre tanı performansını değerlendirmek ve Yaş değişkeni için ortak değişken etkisini incelemek için 105 PSA ölçümü alınmıştır. **Bulgular:** PSA verisi için İKE analizinde ortak değişken etkisi YAŞ için 0.733 parametre tahmini ile anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). PSA ölçümleri ile ortak değişken etkisini göz ardı ederek elde edilen İKE altında kalan alan tahminleri yöntemlere göre (Non-parametrik (ampirik), non-parametrik (normal), yarı parametrik (ampirik), parametrik (normal)) sırası ile 0.708, 0.629, 0.709 ve 0.628 olarak bulunmuştur. Ortak değişken düzeltmesi ile elde edilen eğri altındaki alanlar 0.580, 0.577, 0.582 ve 0.579 olarak klasik İKE'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. **Sonuç:** Araştırmalarda eşleştirme tasarımı ile birlikte tanı testlerinin kesim değerini etkileyebilecek ortak değişkenlere göre düzeltme yapılarak İKE altında kalan alan tahmin edilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Belirteç; kesim değeri; prostat spesifik antijen; işlem karakteristik eğrisi (İKE); tanı testi

ABSTRACT Objective: Markers which are used for classification into two groups, such as patient / healthy, benign/malignant or prediction of optimal cut off value for diagnostic test and evaluating the performance of diagnostic tests is evaluated by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the diagnostic test researches. In classification accuracy research, some variables such as gender and age, commonly is not similar in groups. In these cases, covariates should be considered to estimate in the area under ROC and covariate adjustment for ROC should be performed. This study aims to introduce methods in the literature for the effect of covariate adjustment and to present an application with sample from the health field. **Material and Methods:** In the study, we introduced methods used in the literature for covariate adjustment and prediction of the area under ROC curves as well as an application with data from the field of urology. In this study, 105 PSA (prostate specific antigen) measurements were taken in order to examine the covariate effect for the age variable and to assess the diagnostic performance of PSA measurements with regard to pathologic methods. **Results:** Covariate effect were found statistically significant with 0.733 parameter estimation of the age in ROC curves analysis with PSA data ($p<0.001$). According to the methods (Non-parametric (empirical), non-parametric (normal), semi-parametric (empirical), parametric (normal)) that estimates of the area under ROC curves which is obtained without covariate effect were found 0.708, 0.629, 0.709 and 0.628, respectively, by using PSA measurements. Area under the curve that obtained by covariate adjustment were significantly lower as compared to the traditional ROC with estimation 0.580, 0.577, 0.582 and 0.579. **Conclusion:** Area under the ROC curves should be estimated with adjustment according to the covariates that could affect the markers value of diagnostic tests performed in concert with matching designs in research.

Key Words: Marker, cut off value; prostate specific antigen; Receiver Operating Characteristic (ROC); diagnostic test

doi: 10.5336/biostatic.2016-51624

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Biostat 2016;8(2):162-71

G ünümüzde sağlık araştırmalarında, tanı ve tedavi amacıyla; hasta, kanser veya yüksek riskli grupları diğerlerinden ayırmak için belirteç geliştirmek önemli bir yer tutmaktadır. Bu belirteçler; laboratuvar testleri, görüntüleme teknikleri, patoloji sonuçları, bakteri kültürü veya genetik değerlendirmeler sonucu oluşturulabilir. Bunun yanında hastalık dışındaki bazı faktörler de belirteç değerlerini etkileyebilir. Örneğin, prostat kanseri tanısı için sıklıkla kullanılan PSA'nın düzeyi yaşla birlikte artış göstermektedir. Belirteçleri etkileyecek bu faktörlerden bazıları; test veya numune toplama yöntemi, testi yapan kişi, saklama koşulları, ya da farklı merkezlerin etkisi olarak sıralanabilir. Belirteçleri etkileyebilecek çeşitli etkenler olmasına rağmen, Türkçe literatürde tanı doğruluğu çalışmalarında bu ortak değişken etkilerine yeterince değinilmemektedir. Yabancı literatürde ise ortak değişken düzeltmesi ile ilgili çalışmalar ve yeni yöntem önerileri ile ilgili yayınlar artmaktadır.

Faraggi (2003) İKE analizi için ortak değişken düzeltmesi önermiş simülasyon ve gerçek veri uygulaması ile yöntemi değerlendirmiştir. Uygulamada diyabet hastaları için önemli bir belirteç olan parmaktan alınan tokluk kan şekeri için yaşın etkisini ve İKE eğrisini nasıl etkilediğini incelemiştir.¹ Schisterman, Faraggi, Reiser (2004) hasta ve sağlıklı grubu ayırmak amacıyla birden fazla sürekli belirtecin en iyi doğrusal (lineer) kombinasyonunun ortak değişken ve faktör düzeltmesini tartışmışlar ve koroner kalp hastalığı sınıflaması için yaş ve cinsiyetin sınıflama doğruluğu üzerine etkisini bir uygulama ile incelemişlerdir.² Janes ve Pepe (2008) ortak değişken düzeltmesi gerekliliğini ve eşleştirme gibi bazı yöntemlerden farklılığını incelemişlerdir.³ Janes, Longton ve Pepe (2009) ortak değişken düzeltmesi adımlarını tanımlayarak yeni doğan çocuklarda işitme bozukluğu tespiti için kullanılacak iki belirteç için İşlem Karakteristik Eğrisine yaş ve cinsiyetin etkisini incelemişlerdir.⁴ Pepe, Longton ve

Janes (2009) ortak değişken düzeltmesi için önerdikleri parametrik, yarı-parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin pankreas kanseri için kullanılan bir belirteç için uygulanmasını ve detaylı kodlamalarını sunmuşlardır.⁵ Janes ve Pepe (2009) PSA belirteci için yaş değişkeni örneği kullanarak, ortak değişken düzeltmesi için yarı-parametrik ve parametrik olmayan yöntem önermişlerdir.⁶ Rodríguez-Álvarez, Roca-Pardiñas ve Cadarso-Suárez (2011) mevcut yöntemlerde belirteç için sürekli bir değişkenin parametrik formda etki ettiğinin aksine, düzeltme için parametrik olmayan etki üzerine bir yöntem önermişlerdir.⁷ Pardo-Fernández, Rodríguez-Álvarez ve Van Keilegom (2014) İKE analizinde ortak değişken etkisi için parametrik olmayan yöntem önermişler ve endokrin verisi ile kalp-damar hastalığı risk faktörlerinden vücut kitle indeksinin (BMI) sınıflama performansını değerlendirmişlerdir.⁸ Erkorkmaz, Çolak, Bal, Özdamar, Etikan ve Ekerbiçer (2015) PSA verisi kullandıkları bir uygulama ve simülasyon çalışması ile ortak değişken düzeltmesi sonuçları ile klasik İKE analiz sonuçlarını karşılaştırmışlardır.⁹

Bu çalışmada, sağlık araştırmalarında İKE için ortak değişken düzeltmesi sürecini tanımlamak ve Pepe ve ark. tarafından önerilen yöntem kullanılarak bir uygulama üzerinde parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler ile klasik İKE istatistiklerini ortak değişken düzeltmesi yaparak sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.³⁻⁶

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İKE (ROC) ANALİZİ

Bir sürekli değişkenin sınıflama doğruluğu vaka ve kontrol olarak adlandırılan iki grubu (hasta=1, sağlıklı= 0) ayırabilme yeteneğine bağlıdır. Tanı testi olarak alınan sürekli değişken için sınıflama doğruluğu yaygın olarak olası tüm eşik noktaları için yanlış pozitif oranına (1-seçicilik) karşı çizil-

len doğru pozitif oranı (duyarlılık) grafiği olan İKE ile belirlenmektedir.

Duyarlılık, gerçekte hasta olanlar arasında testin de pozitif sonuç verme oranıdır ($A/(A+C)$). Seçicilik ise gerçekte hasta olmayan bireyler içerisinde testin de negatif sonuç verme oranıdır ($D/(B+D)$). Yanlış Pozitiflik Oranı (YPO), gerçekte hastalığa sahip olmayanlar arasında testin hatalı olarak pozitif sonuç verme oranı ($B/(B+D)$) ve Yanlış Negatiflik Oranı (YNO), gerçekte hasta olanlar arasında testin hatalı olarak negatif sonuç verme oranıdır ($C/(A+C)$) (Tablo 1).

İKE altında kalan alan, İKE'nin içerdiği bilgiyi özetlemek ve tanı testlerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Area Under Curve). Hasta (pozitif) ile sağlıklıyı (negatif) tam olarak ayırt edebilen kesin testler için eğri altında kalan alan 1 br^2 iken, ayırım yeteneği olmayan bir test için $0,5 \text{ br}^2$ 'dir. İKE altında kalan alanın bire yaklaşması (doğru pozitiflik oranı yüksek ve yanlış pozitiflik oranı düşük) tanı yönteminin doğru ayırım yapma yeteneğinin yükseldiğini gösterir.¹⁰

İKE, ilk olarak elektronik sinyal algılama teorisi içerisinde geliştirilmiş ve benzer zamanlarda hızlı bir gelişim ile Psikoloji alanında kullanılmıştır. Günümüze kadar başta tıp alanı olmak üzere birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır.

Literatürde İKE altında kalan alan parametrik (binormal), yarı parametrik (semi-parametric) ve parametrik olmayan (non-parametric) yöntemler ile tahmin edilmektedir.¹¹ Bu çalışmada Pepe, Longton ve Janes (2009)'in pankreas kanserinde kullanılan bir belirteç için ortak değişken

düzeltilmesi yaptıkları makalelerinde önerdikleri parametrik tahminci (binormal), yarı-parametrik binormal tahminci (standardize edilmiş marker gözlemleri için hesaplama ampirik dağılım ile yapılır) ve parametrik olmayan iki tahminci (ampirik birikimli dağılım fonksiyonu kullanan, standart ampirik İKE tahmincisi – kontrollerde belirtecin normal dağıldığını varsayan tahminci) kullanılmıştır.⁵

EŞLEŞTİRME (MATCHİNG) YETERSİZLİĞİ VE ORTAK DEĞİŞKEN DÜZELTME GEREKLİLİĞİ

Eşleştirme (matching) sınıflama doğruluğu üzerinde ortak değişken etkisi varlığında yaygın kullanılan bir tasarım yöntemidir. Eşleştirme tasarımlarında vaka grubu rastgele örneklenir ve kontrol grubu; belirteç ve iki düzeyli tanı sonucu ile ilişkili olduğu bilinen ortak değişkenler dikkate alınarak vaka grubuna göre eşleştirilerek seçilir. Böyle bir eşleştirme ortak değişken tarafından oluşacak karıştırıcıyı kontrol etme girişimidir. Örneğin doktorlar sağlık çalışmalarında PSA'nın sınıflandırıcı özelliği için yaşın etkisini ortadan kaldırmak için yaşa göre vaka ve kontrol grubunu eşleştirmektedir. Ancak, Janes ve Pepe (2008), eşleştirme tasarımının, karıştırıcı problemini tek başına çözemeyebileceğini belirtmiştir.³

İKE İÇİN ORTAK DEĞİŞKEN DÜZELTMESİ (COVARIATE-ADJUSTED ROC CURVE "AROC")

İKE'nin temel tanımını kullanarak Pepe (2003) İKE analizinin iki aşamalı olarak nasıl gerçekleştirileceğini tanımlamıştır. Birinci aşamada sınıflandırıcının kontrol dağılımı tahmin edilir. Daha sonra kontrol grubuna dayalı olarak hesaplanan sınıflandırıcı değerlerinin yüzdeleri olarak seçicilik (specificity) belirlenir ve 1- seçicilik olarak YPO hesaplanır. İkinci aşamada önceden hesaplanan yüzdelerin vaka grubu altında sağ kalım fonksiyonu olarak ta bilinen vaka grubunun "yanlış pozitif" oranlarının birikimli (cumulative) dağılımı olarak İKE (doğru pozitif değerleri) tahmin edilir.¹²

TABLO 1. Çapraz tablo.

		Referans test (altın standart)		
		H+	H-	Toplam
Yeni test	H+	A	B	A+B
	H-	C	D	C+D
Toplam		A+C	B+D	A+B+C+D

İKE analizinin her iki aşamasını tanı testi dışında başka faktörler de etkileyebilir. Örneğin, bir test merkezi tanı testinin kontrol dağılımını etkileyebilir. Hastalık şiddeti vaka grubu altında tanı testinin standartlaştırılmış dağılımını etkileyebilir. Bu durumda etkisi olan bu ortak değişkenler dikkate alınarak yapılan İKE analizi daha doğru ve güvenilir olacaktır. Ortak değişkenler sınıflandırıcının vaka dağılımını etkilemediği takdirde klasik İKE ile ortak değişkene göre düzeltilmiş İKE sonuçları aynı olacaktır.

İKE analizinin birinci aşaması üzerine etki eden ortak değişkenin dâhil olduğu model için Janes ve Pepe (2009) bir ortak değişken düzeltmesi (covariate-adjusted ROC veya ROC regression) önermişlerdir.⁶

İKE kontrol grubuna göre standardize edilmiş marker gözlemlerinin birikimli dağılım fonksiyonu olarak temsil edilir. Standardize edilmiş marker gözlemleri ya da yüzdelik değerler (pv_D) olmak üzere,

$$pv_D = F(Y_D) \quad (1)$$

Burada Y sürekli marker gözlemleri, D iki düzeyli çıktı, F kontroller arasında Y'nin sağdan-sürekli birikimli dağılım fonksiyonu ve Y_D vakalarda belirteç gözlemini ifade eder. f yanlış pozitif oranı için İKE

$$ROC(f) = P(1 - pv_D \leq f) \quad (2)$$

olarak tanımlanır.⁵

Janes ve Pepe (2009) "the covariate-adjusted ROC curve" veya "AROC" olarak adlandırdıkları, sınıflama doğruluğunun ölçümü için bir ortak değişken düzeltmesi önermişlerdir. Kavramsal olarak bu marker performansının tabakalı ölçümü olarak aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

$$AROC(f) = P(1 - pv_{DZ} \leq f) \quad (3)$$

Burada $pv_{DZ} = F_Z(Y_{DZ})$ eşitliği Z'nin aynı değerleri ile kontrol popülasyonuna göre standardize edilmiş bir vaka marker gözlemini temsil eder. Eğer sınıflama için Z spesifik eşik değeri

kullanıldıysa Y için AROC, İKE (ROC) eğrisine eşdeğer olacaktır. Eşik değeri c_Z , ortak değişkene özgü YPO'nun Z'nin tüm düzeylerine aynı (ortak) olacak şekilde ($YPO_Z(c_Z) = f$) seçilir.⁴

AROC tahmini iki adımda yapılır;

1) Z'nin bir fonksiyonu olarak kontrol grubunda marker dağılımı F_Z hesaplanır. Vaka yüzdelik değerleri hesaplanır ($pv_{DZ_i} = F_{Z_i}(Y_{DZ_i})$)

2) Yüzdelik değerlerinin birikimli dağılım fonksiyonu hesaplanır.

F_Z Tahmini, kontrol grubunda Y'nin dağılımını Z'nin nasıl etkilediğini belirlemek ile başlar.

Örneğin lineer bir model Eş.1'deki gibi belirlenebilir.⁵

$$Y = \beta_0 + \beta_1 Z + \epsilon \quad (4)$$

Burada ϵ rastgele hata teriminin normal dağıldığı varsayılır, $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$. Yüzdelik değerler;

$$\widehat{pv}_{DZ} = \Phi((Y - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 Z) / \hat{\sigma}) \quad (5)$$

Φ standart normal birikimli dağılım fonksiyonu ve $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$ ve $\hat{\sigma}$ lineer model parametre tahminleridir. Alternatif olarak hatalar ampirik olarak tahmin edilebilir. Bu durumda yüzdelik değerler

$$\widehat{pv}_{DZ} = \hat{F}((Y - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 Z) / \hat{\sigma}) \quad (6)$$

Olaacaktır. Kısaca birikimli dağılım fonksiyonu ampirik veya parametrik dağılım varsayılarak hesaplanabilir.

Parametrik form

$$ROC(f) = P(1 - pv_{DZ} \leq f) = g(\alpha_0 + \alpha_1 g^{-1}(f)) \quad (7)$$

Burada $g = \Phi$ standart normal birikimli dağılım fonksiyonu veya

$g(.) = \exp(.) / (1 + \exp(.))$ Lojistik fonksiyondur. Bu formlar, binormal veya bilojistik İKE eğrisi oluşturacaktır.

İKE eğrisi oluşturmak için (0, 1) veya (a, b) aralığında bir kesikli YPO noktalarının kümesi, f_1, \dots, f_{n_p} seçilir. Tüm vaka gözlemleri için n_p kayıtlarının bir kümesi oluşturulur. k'ncü kayıt

iki düzeyli bir $U_{ki} = I[1 - \widehat{p}_{DZ} \leq f_k]$ çıktısı ve ortak değişken $g^{-1}(f_k)$ içerir. g bağlantı (link) fonksiyonu, U çıktı ve $g^{-1}(f)$ ile ikili (binary) lojistik regresyon modeli (α_0, α_1) tahminlerini sağlar.⁴

İKE İÇİN ÖZET İSTATİSTİKLER

Ortak değişken düzeltilmiş İKE eğrisi altındaki alan Eş.8

$$A \text{ AUC} = \int_0^1 AROC(f)df \quad (8)$$

Ve spesifik bir nokta için kısmi alan Eş.9 ile elde edilir.

$$pA \text{ AUC}(f_0) = \int_0^{f_0} AROC(f)df \quad (9)$$

AROC özet istatistikleri klasik İKE hesaplamalarındaki gibi benzer yollarla hesaplanır. $A \text{ AUC}$ tahmini vaka standardize edilmiş marker gözlemlerinin örneklem ortalamasıdır.

$$A \text{ AUC} = \sum_i^{n_D} \frac{\widehat{p}_{DZ_i}}{n_D} \quad (10)$$

Vaka yüzdelik değerleri non-parametrik (Z'yi tabakalandırarak) olarak tahmin edilecek ise bu tüm ortak değişken tabakalarında ampirik AUC 'un bir ağırlıklandırılmış ortalaması olacaktır.⁴

Parametrik olmayan tahminçilerle alan hesaplamak için sadece kontrol dağılımına göre vaka gözlemlerinin yüzdelik değerlerini hesaplamak yetecektir.

Spesifik bir nokta için kısmi alan ise Eş.11 ile hesaplanacaktır;

$$pA \widehat{AUC}(f_0) = \sum_i^{n_D} \max(\widehat{p}_{DZ_i} - (1 - f_0), 0) / n_D \quad (11)$$

Özet olarak, öncelikle ortak değişken için hangi modelin kullanılacağına karar vermek gerekir. Mevcut yaklaşımlar altında bu adım, ortak değişken üzerine tabakalı veya kontrol marker değerleri üzerine doğrusal etki ettiği varsayımı ile yapılabilir. Daha sonra standardize edilmiş vaka gözlemlerinin nasıl hesaplanacağına karar verilir. Bu da kontrol marker gözlemleri için bir normal model varsayımı veya ampirik varsayım ile olur.

Sonuç olarak, standardize edilmiş vaka gözlemlerinin birikimli fonksiyonu ampirik, binormal veya bilojistik varsayım kabul edilerek İKE hesaplanır. Standardize edilmiş vaka gözlemlerinin fonksiyonu olarak $AAUC$ ve $pAAUC$ görülebilir.³

İkinci aşamadaki ortak değişken etkisinin dahil edilebilmesi için bir parametrik model varsayılmaktadır. Özellikle İKE, ortak değişkenlerin bir genelleştirilmiş doğrusal modelidir. Yani ilgili ortak değişkenlerin tüm kombinasyonları için ayrı İşlem karakteristiği eğrilerine sahip olunacaktır. Bu yöntem kontrol dağılımı hakkında zayıf varsayımlar olması durumunda da iyi çalışmaktadır. Parametrik İşlem karakteristiği eğrisi için Pepe (2003) maksimum olabilirlik (Maximum Likelihood) tahminçilerinin de kullanımını göstermiştir.¹²

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu 2013 prensiplerine uygun olarak yürütülmüş olup; etik kurul onayı alınmıştır.

UYGULAMA

Çalışmada, veri seti olarak Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalında 2015-2016 yılları arasında prostat kanseri ön tanısı için prostat biyopsisi yapılan 105 hastanın PSA değerleri, yaş ve tanı değişkeni (pozitif 33, negatif 72) kullanılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $65,78 \pm 7,86$ (en küçük 47 - en büyük 87) ve PSA ortalaması $13,70 \pm 17,13$ olarak belirlenmiştir. Patoloji sonuçlarına göre oluşturulan gruplar arasında; PSA için istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunurken yaş için bulunmamıştır (Tablo 2).

Uygulama farklı modellere göre R istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Uygulamada ortak değişken düzeltmesi için parametrik, yarı-parametrik ve parametrik olmayan yöntemler ortak değişkenin doğrusal etkisi altında incelenmiş ve yüzdelik değer tahminleri için farklı dağılım seçenekleri (ampirik-normal) ile ayrı ayrı hesaplanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun sınıflandırılmasında normal dağılım

TABLO 2: Gruplara göre karşılaştırmalar.

	Grup	N	Ort. ± St. Sapma	Ortanca	p
Yaş	Pozitif Prostat	33	67,94 ± 7,88	68	0.061
	Negatif Prostat	72	64,82 ± 7,71	65	
PSA	Pozitif Prostat	33	21,91 ± 22,08	9	0.001*
	Negatif Prostat	72	9,94 ± 12,82	6	

* p<0.05 (t test, Mann-Whitney U test).

seçildiğinde hesaplama için Standard normal birikimli dağılım fonksiyonu (CDF), ampirik seçildiğinde ise ampirik birikimli dağılım fonksiyonu kullanılmıştır.

Çalışmada öncelikle ortak değişken etkisini göz ardı ederek marker değerleri olan PSA değerleri ve tanı sonuçları kullanılarak klasik İKE eğrisi çizdirilmiş (Şekil 1, 2, 3, 4) ve özet istatistikler elde edilmiştir (Tablo 4). Standart hata ve güven aralığı tahminleri ile birlikte İKE eğrisi altındaki alan tahmini için parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlar kullanılmıştır. Parametrik olmayan tahminlerde standart hata ve güven aralığını elde etmek için 1000 bootstrap tekrarı kullanılmıştır. Bu sayının yüzdelik güven aralıkları tahmini için makul bir sayı olduğu Mooney ve Duval (1993) tarafından benzetim çalışması ile gösterilmiştir.

tir.¹³ Çalışmanın ikinci kısmında parametrik, yarı-parametrik ve parametrik olmayan yöntemler ile ortak değişken etkisi düzeltilerek İKE eğrisi çizdirilmiş (Şekil 5, 6, 7, 8) ve sonuçlar tartışılmıştır (Tablo 3 ve 4).

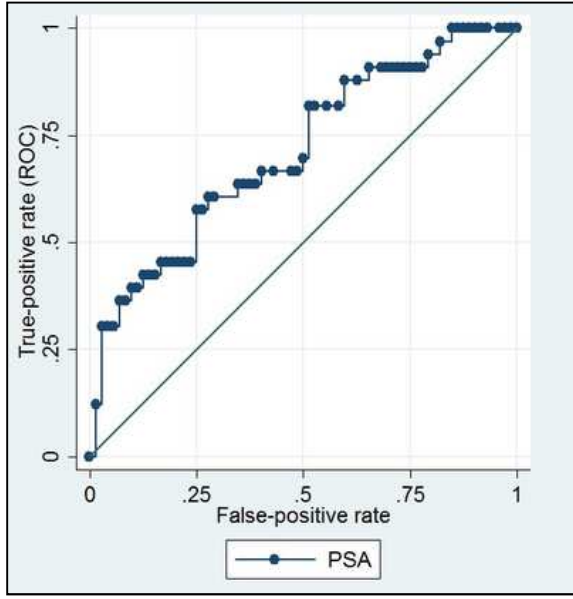
Parametrik, yarı-parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin her biri için ortak değişken etkisi araştırılırken kontrol dağılımını tahmin etmek için ampirik ve normal birikimli dağılım fonksiyonu (CDF) tahmincisi kullanılmıştır. Tablo 3 incelendiğinde, ortak değişken düzeltmesi sonuçları Yaşın PSA üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (p<0.001). Ortak değişken etkisinin göz önüne alındığı ve alınmadığı durumlarda yapılan İKE tahminleri Tablo 4'te verilmiştir. Tablo 4 incelendiğinde, anlamlı bulunan ortak değişken etkisi nedeniyle, eğri altında kalan alan değerleri önemli ölçüde düşmektedir. Ancak parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler, ortak değişken etkisi dikkate alınmadığında farklılık göstermesine rağmen, ortak değişken etkisi düzeltildiğinde eğri altındaki alan değerleri birbirine benzer tahmin edilmiştir.

TABLO 3. Ortak değişken düzeltmesi için etki tahmini.

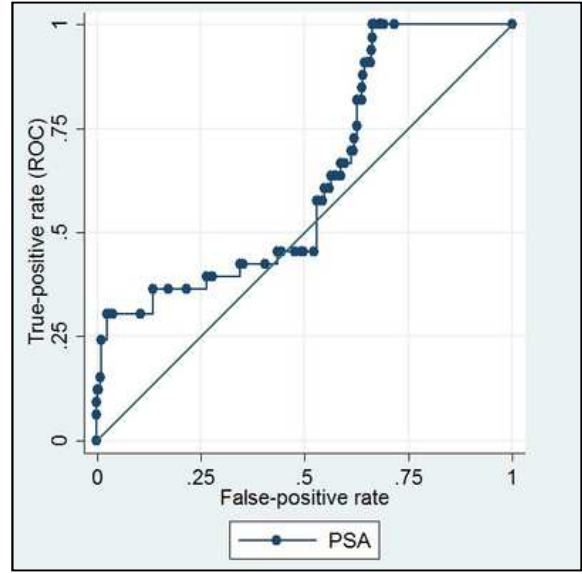
Yöntem	Yüzdelik değer tahmini	Parametre	Parametre tahmini	Standart hata	%95 Güven aralığı		P	R ²	F(1,70)
Non-parametrik, Yarı parametrik, Parametrik	Ampirik, Normal	Yaş	0.733	0.178	0.377	1.089	<0.001	0.195	16.91
		Sabit	-37.600	11.64	-60.81	-14.39	0.002		

Ortak değişken: Yaş, Ortak değişken kontrolü: Lineer, β_0 : sabit, β_1 : lineer regresyon parametre tahmini**TABLO 4:** Yöntemlere göre İKE altındaki alan ve istatistiklerin karşılaştırılması.

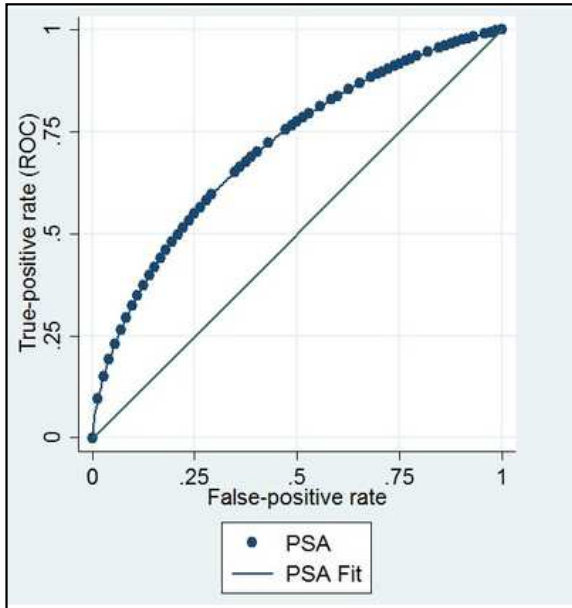
Yöntem (İKE için)	Yüzdelik değer tahmini	Ortak değişken etkisi düzeltilmemiş İKE Alan (Std. Hata) (%95 Güven aralığı)		Ortak değişken etkisi düzeltilmiş İKE Alan (Std. Hata) (%95 Güven aralığı)	
Non-parametrik	Ampirik	0.708 (0.053)	(0.604-0.811)	0.580 (0.076)	(0.431-0.729)
Non-parametrik	Normal	0.629 (0.056)	(0.519-0.740)	0.577 (0.068)	(0.443-0.710)
Yarı-parametrik	Ampirik	0.709 (0.055)	(0.601-0.818)	0.582 (0.079)	(0.427-0.737)
Parametrik	Normal	0.628 (0.052)	(0.526-0.731)	0.579 (0.068)	(0.445-0.713)



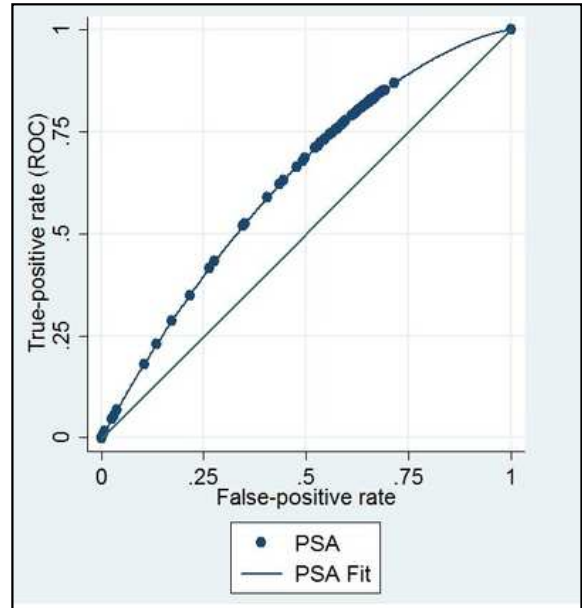
ŞEKİL 1: Ortak değişken düzeltilmemiş İKE (ampirik dağılım) (non-parametric).



ŞEKİL 2: Ortak değişken düzeltilmemiş İKE (normal dağılım) (non-parametric).



ŞEKİL 3: Ortak değişken düzeltilmemiş İKE (ampirik dağılım) (semi-parametric).

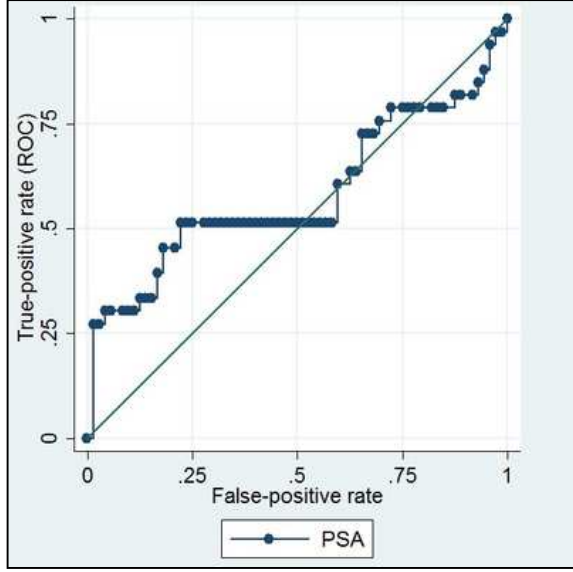


ŞEKİL 4: Ortak değişken düzeltilmemiş İKE (normal dağılım) (parametric).

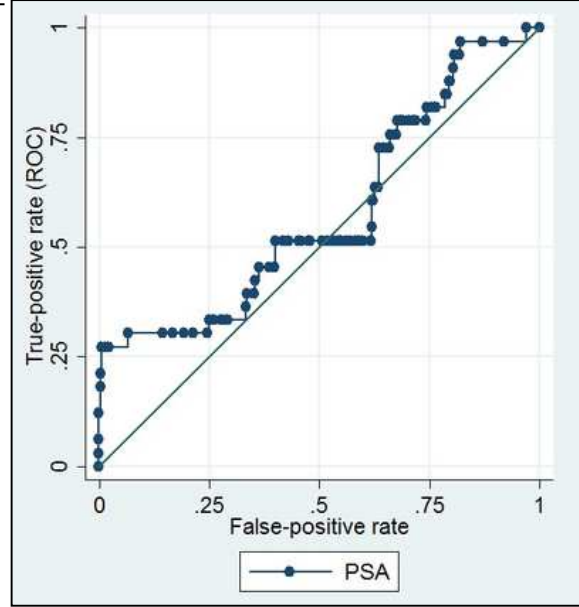
TARTIŞMA VE SONUÇ

Sağlık araştırmalarında benign/malign gibi iki grubu ayırt etmek amacıyla kullanılan belirteçler veya tanı testleri için en uygun eşik değerlerinin kestirilmesi amacıyla yaygın olarak işlem karakteristiği eğrisi kullanılmaktadır. İKE, sürekli ve sıralı sonuçlu belirteç veya tanı testle-

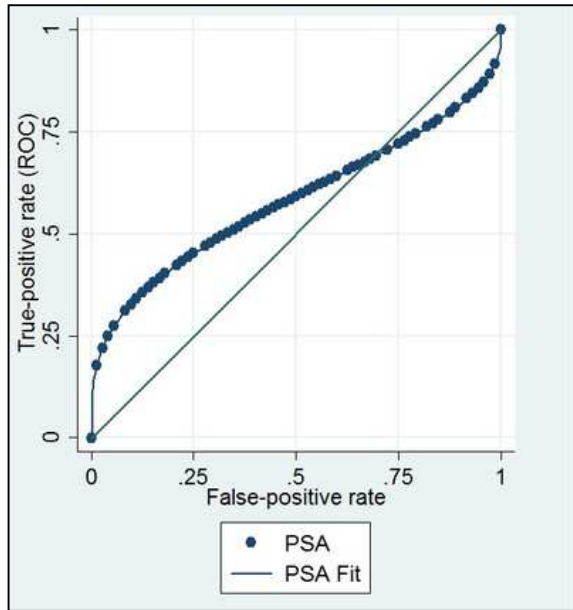
rinde farklı eşik değerleri için hesaplanan duyarlılık ve (1-seçicilik) değerlerinin dağılımı kullanılarak çizilen grafiksel bir yöntemdir. İKE analizleri sonucu elde edilen istatistiksel bilgiyi özetlemek için yaygın olarak İKE altın da kalan alan kullanılmaktadır. Literatür de İKE altında kalan alanın tahmin edilmesi için parametrik,



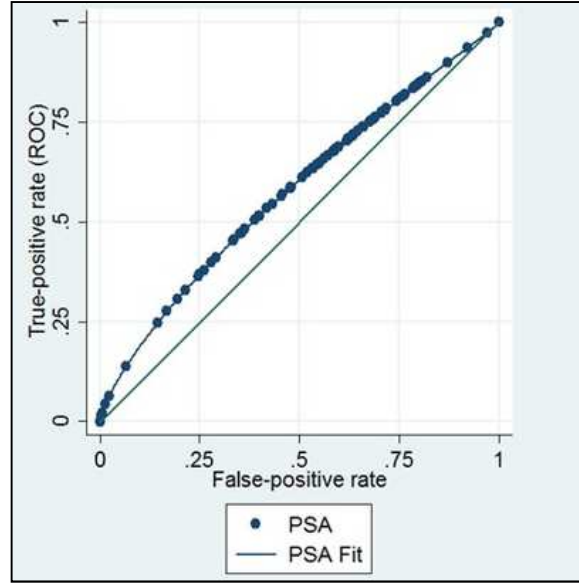
ŞEKİL 5: Ortak değişken etkisi altında düzeltilmiş İKE (ampirik dağılım) (non-parametric).



ŞEKİL 6: Ortak değişken etkisi altında düzeltilmiş İKE (normal dağılım) (Non-rank invariant).



ŞEKİL 7: Ortak değişken etkisi altında düzeltilmiş İKE (ampirik dağılım) (semi-parametric).



ŞEKİL 8: Ortak değişken etkisi altında düzeltilmiş İKE (normal dağılım) (parametric).

yarı-parametrik ve parametrik olmayan yöntemler önerilmektedir.¹⁰

Hasta ve hasta olmayan grubun test değerlerinin istatistiksel dağılımı bilindiği zaman parametrik yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak binormal dağılım kullanılmaktadır. Ancak binormal dağılım sağlanmadığında nor-

malik için Box-Cox dönüşümü ile tahminler yapılmaktadır. Dönüşüm yapılmadan tahmin edilen alanların hatalı olacağı bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Dağılım varsayımları sağlanmadığında parametrik yöntemlere alternatif olarak test sonuçları için dağılım varsayımı gerektirmeyen yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler önerilmiştir. Literatürde her ne kadar normallik var-

sayımının sağlandığı durumlarda yöntemlerin benzer sonuçlar verdiği bulunmuş olsa da, örneklem boyutu küçük olduğu ve varsayımların sağlanmadığı durumlarda yöntemlere göre alanların farklılaştığı vurgulanmaktadır.¹¹ Çalışmada PSA verisi gruplarda normal dağılmadığı için Tablo 4 incelendiğinde, ampirik dağılım ile yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin parametrik yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir.

Son yıllarda İKE analizi ile yapılan çalışmalarda, yabancı literatürde ortak değişken düzeltmesi yapılmasına rağmen yerli literatürde bu konuya değinilmemektedir. Çoğu zaman hastalık dışındaki bazı faktörlerin belirteç değerlerini etkilediği bilinmektedir. Örneğin prostat kanseri tanısı için sıklıkla kullanılan PSA'nın düzeyi yaşla birlikte artış göstermektedir. Belirteçleri etkileyebilecek çeşitli etkenler olmasına rağmen, sağlık araştırmalarında sınıflama doğruluğu çalışmalarında eşleştirme tasarımı yeterli görülmemekte ve bazı ortak değişken etkilerine analiz sonuçlarında yeterince değinilmemektedir.

Bu çalışmada, Pepe ve ark. tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak PSA ölçümlerinin, patolojik yöntemlere göre tanı performansını değerlendirmek için sınıflama doğruluğunda ortak değişken olan Yaş'ın etkisini incelemek için 105 PSA ölçümü alınmıştır. PSA verisi için İKE analizinde ortak değişken etkisi Yaş için 0.733 parametre tahmini ile anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Parametrik olmayan yöntem (ampirik) ile PSA ölçümlerinde ortak değişken etkisini göz ardı ederek elde edilen İKE altında kalan alan tahminleri, ortak değişken etkisi dikkate alındığında 0.708'den 0.580'e, yarı parametrik yöntemde ise

0.709'dan 0.582'ye düşmüştür. İKE altında kalan alan için kabul edilebilir değer 0,700 olduğu dikkate alındığında da ortak değişken etkisi düzeltilmesi ile elde edilen eğri altındaki alanlar klasik İKE'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca düzeltme yapılmadan önce İKE altındaki alan değerleri arasında farklılık olmasına rağmen düzeltme yapıldıktan sonra neredeyse 4 yöntem ile de alan değerleri aynı bulunmuştur. Diğer önemli bir nokta ise düzeltme yapılmadan önceki alan değerleri için güven aralıkları 0,500 değerini içermez iken (anlamlı) düzeltme yapıldıktan sonraki alan değerleri için güven aralıkları 0,500 değerini içermektedir (anlamsız). Dolayısıyla örnekleme Yaş değişkeni dikkate alınmadığında PSA değerleri, Prostat kanseri için belirteç olarak kullanılabilir sonucu güvenilir olmayacak ve Yaş değişkenine göre düzeltme yapıldığında PSA değişkeni Prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılamayacaktır sonucuna ulaşılabacaktır. Sonuçlar göstermektedir ki vaka ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmasa da ortak değişken etkisi anlamlı iken bu etki göz önünde bulundurulmadığında ulaşılan sonuçlar güvenilir olmayacaktır. Dolayısıyla araştırmalarda gruplar için tanı testlerini veya belirteç değerini etkileyebilecek ortak değişkenlere göre düzeltme yapılarak İKE altında kalan alan tahmin edilmelidir.

Bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olup, özellikle prostat kanseri için bir belirteç olan PSA için İKE analizinde, ortak değişken olan yaşın etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunduğunda, düzeltilme yapılması gerekliliği gerçek bir veri seti ile yapılan uygulamada gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Faraggi D. Adjusting receiver operating characteristic curves and related indices for covariates. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician)* 2003;52(2):179-92.
2. Schisterman EF, Faraggi D, Reiser B. Adjusting the generalized ROC curve for covariates. *Stat Med* 2004;23(21):3319-31.
3. Janes H, Pepe MS. Adjusting for covariates in studies of diagnostic, screening, or prognostic markers: an old concept in a new setting. *Am Epidemiol* 2008;168(1): 89-97.

4. Janes H, Longton G, Pepe M. Accommodating Covariates in ROC Analysis. *Stata J* 2009;9(1):17-39.
5. Pepe M, Longton G, Janes H. Estimation and comparison of Receiver Operating Characteristic Curves. *Stata J* 2009; 9(1):1.
6. Janes H, Pepe MS. Adjusting for covariate effects on classification accuracy using the covariate-adjusted receiver operating characteristic curve. *Biometrika* 2009; 96(2):371-82.
7. Rodríguez-Álvarez MX, Roca-Pardiñas J, Cadarso-Suárez C. ROC curve and covariates: extending induced methodology to the non-parametric framework. *Stat Comput* 2011;21(4):483-99.
8. Pardo-Fernández JC, Rodríguez-Álvarez MX, Van Keilegom I. A Review on Roc Curves in The Presence of Covariates. *Revstat - Statistical Journal* 2014;12(1):21-41.
9. Erkorkmaz Ü, Çolak E, Bal C, Özdamar K, Etikan İ, Ekerbiçer HÇ. Covariate Adjusted ROC Curve Analysis and An Application. *Sakarya Med J* 2015;5(3):140-9.
10. Öztuna D, Ateş C, Gültekin SS, Genç Y. [Estimation of Area Under Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Clustered Data]. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2011;3(2):57-62.
11. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. 2nded. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Hoboken; 2002. p.1-545.
12. Pepe MS. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. 1sted. New York: Oxford University Press; 2003. p.302.
13. Mooney CZ, Duval RD. *Bootstrapping: A Nonparametric Approach to Statistical Inference*. 1sted. Newbury Park, CA: Sage; 1993. p.73.