

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

ALTIN STANDARTLI VE ALTIN STANDARTSIZ DURUMLARDA
PARAMETRİK, YARI PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN ROC
EĞRİSİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

FERHAN ELMALI

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. CENGİZ BAL

HAZİRAN-2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

ALTIN STANDARTLI VE ALTIN STANDARTSIZ DURUMLARDA
PARAMETRİK, YARI PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN ROC
EĞRİSİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

FERHAN ELMALI

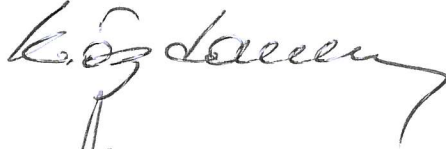
DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. CENGİZ BAL

KABUL VE ONAY SAYFASI

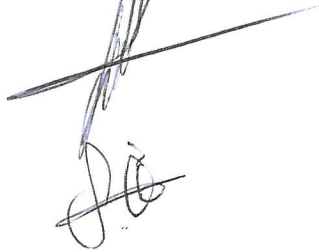
Ferhan ELMALI'nın Doktora Tezi olarak hazırladığı "Altın Standartlı ve Altın Standartsız Durumlarda Parametrik, Yarı Parametrik ve Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemlerinin Karşılaştırılması" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

12.06.2009

Üye: Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR



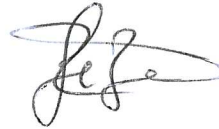
Üye: Doç. Dr. İsmet DOĞAN



Üye: Doç. Dr. K. Setenay ÖNER



Üye: Doç. Dr. Fezan MUTLU



Üye: Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 16.06.2009 Tarih ve 787/3666 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Ferruh YÜCEL

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
SUMMARY	v
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. ROC Eğrisi Yöntemi.....	5
2.1.1. Altın Standartsız Durumda ROC Eğrisi Yöntemi.....	6
2.1.2. ROC Eğrisi Tanımı ve Gösterimler.....	6
2.1.3. ROC Eğrisi için Eğri Altında Kalan (EAA) Alan Hesabı.....	8
2.1.3.1. Parametrik ROC Eğrisi Yöntemi.....	8
2.1.3.2. Yarı Parametrik ROC Eğrisi Yöntemi.....	10
2.1.3.3. Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Simülasyon Algoritması.....	14
4. BULGULAR.....	31
4.1. Simülasyon Sonuçları.....	31
4.1.1. Altın Standartlı Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları.....	31
4.1.2. Altın Standartsız Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları.....	37
4.1.3. Altın Standartlı Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları.....	43
4.1.4. Altın Standartsız Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları.....	48
5. TARTIŞMA.....	53

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	62

ÖZET

Bu çalışmada, normal ve lognormal dağılımdan türetilmiş, sürekli tanı testi veri setleri için altın standartlı (AS(+)) ve altın standartsız (AS(-)) durumlarda parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi yöntemlerinin performansları karşılaştırıldı.

AS(+) ve AS(-) durumu için gösterge parametreleri, $a=1.40$, $b=0.90$, eğri altında kalan alan (EAA) 0.85 olacak şekilde normal ve lognormal dağılımdan türetilmiş $n=50$, 100 ve 250 birimlik veri setleri için üç farklı yöntemle göre ROC EAA'ları ve gösterge parametresine olan yakınsama değerleri (bias) hesaplandı. AS(-) durumda hasta ve sağlam grupların belirlenmesi için gizli sınıf analizi yönteminin klasik hata modeli kullanıldı. Genelleştirilmiş doğrusal modeller (GLM) yaklaşımı ile elde edilen yarı parametrik ROC yönteminin bağlantı fonksiyonu olarak probit bağlantı fonksiyonu (PBF) ve logit bağlantı fonksiyonu (LBF) kullanıldı. Yöntemlerin karşılaştırılmasında, Monte Carlo simülasyonu sonucu elde edilen ROC eğrisinin a ve b parametre tahminleri ile EAA'lardan yararlandı. Simülasyonlar SAS/IML ve SAS/GENMOD kullanılarak yapıldı.

Türetilen veri setlerinde AS(+) ve AS(-) durumda ve farklı örnek hacimlerinde, parametrik yöntem, PBF'li ve LBF'li yarı parametrik yöntem ve parametrik olmayan yöntemlere ait ROC eğrileri çizildi. Yöntemler, ait oldukları EAA'ların yanlılıkları dikkate alınarak karşılaştırıldı.

Lognormal dağılım gösteren veri setlerinde AS(+) durumda parametrik yöntem yanlı tahmin verirken, en iyi yakınsamayı parametrik olmayan yöntemin verdiği görüldü. Birim sayısı arttıkça PBF'li yarı parametrik yöntem ile parametrik olmayan yöntemin benzer sonuçlar verdiği gözlemlendi. AS(-) durumda ise PBF ve LBF'li yarı parametrik yöntemler ile parametrik olmayan yöntemlerin benzer sonuçlar verdiği ve gösterge parametresini en iyi yakınsamayı LBF'li yarı parametrik yöntemin verdiği saptandı.

Sonuç olarak; tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde, deneme sayısı 50 birimin altında olmamak koşulu ($n \geq 50$) ile birim sayısı yöntemler üzerinde

önemli farklılaşmalara neden olmadı. AS(+) durumunda veri setinin dağılımına bakılmaksızın PBF'li yarı parametrik, AS(-) durumunda lognormal dağılım gösteren veri setlerinde LBF'li yarı parametrik yöntem, normal dağılım gösteren veri setlerinde ise parametrik yöntem ya da PBF'li yarı parametrik yöntem tercih edilmesinin uygun olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Altın Standart, ROC Eğrisi Yöntemi, Gizli Sınıf Analizi, Klasik Hata Modeli, Monte Carlo Yöntemi

SUMMARY

In this study, it was aimed to compare the performances of parametric, semiparametric, and nonparametric Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve methods for continuous diagnostic data sets generated normal and lognormal distributions with and without a gold standard, which are called GS and NGS respectively.

In the simulation study, data set were generated from normal and lognormal distributions with sample sizes are $n=50, 100$ and 250 for GS and NGS conditions. The parameter values were determined as $a=1.40, b=0.90$ and corresponding area under the curve ($AUC=0.85$) for normally distributed data set. In the lognormally distributed data set the corresponding parameter value for AUC was considered as 0.85 . Then the three ROC methods were applied to these data set and the parameter estimates with their biases were evaluated. In the condition of NGS, classical error model in latent class method was used to predict diseased and nondiseased subjects. For the semiparametric ROC approach with generalized linear models (GLM) probit (PLF) and logit (LLF) link functions were applied.

To compare of the three ROC methods performances, the parameter estimates of $a, b,$ and $AUCs$, which evaluated from Monte Carlo simulation studies, were used. Simulations were performed by using SAS/IML and SAS/GENMOD procedure. Using generated data set, parametric, semiparametric with PLF and LLF, and nonparametric ROC Curves were traced out, under different sample sizes in the condition of GS and NGS.

In the condition of GS, parametric ROC method had biased parameter estimates for lognormally distributed data set. However, nonparametric ROC method showed a good performance with too little bias for the same condition and data set. When the sample size increased semiparametric methods with PLF and LLF had similar parameter estimates. In the condition of NGS with lognormally distributed data set semiparametric

ROC method with PLF and nonparametric ROC method yielded similar results. Semiparametric method with LLF had less biased estimates than the other two methods.

As a result, in the assessment of the diagnostic test accuracy, when the sample size is greater than 50 there is no any effect of sample size on the methods. In the condition of GS, ignoring the distribution of test results, semiparametric ROC method with PLF, in the condition of NGS with nonnormally distributed test result, semiparametric ROC method with LLF were suggested. Parametric ROC method and semiparametric ROC method with LLF should be applied to the test results in the condition of NGS with normally distributed test results.

Keywords: Gold Standard, ROC Curve Method, Latent Class Analysis, Classical Error Model, Monte Carlo Method.

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar.....	33
Tablo 2. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar.....	39
Tablo 3. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar.....	44
Tablo 4. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar.....	49

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	34
Şekil 4.2. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	35
Şekil 4.3. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	36
Şekil 4.4. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	40
Şekil 4.5. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	41
Şekil 4.6. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	42
Şekil 4.7. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	45
Şekil 4.8. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	46
Şekil 4.9. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	47
Şekil 4.10. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	50
Şekil 4.11. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....	51

Şekil 4.12. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri.....52

KISALTMALAR DİZİNİ

ROC	: Receiver Operating Characteristic
AS(+)	: Altın Standardın Bulunduğu Durum
AS(-)	: Altın Standardın Bulunmadığı Durum
GLM	: Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller
EM	: Expectation-Maximization
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
PBF	: Probit Bağlantı Fonksiyonu
LBF	: Logit Bağlantı Fonksiyonu
SAS	: Statistical Analysis System
IML	: Interactive Matrix Language

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde hastalıkların erken tanı ve tedavisinde başarı sağlamak için çok sayıda tanı testi kullanılmaktadır. Bu tanı testlerinin tanı etkinliğini sağlamaları için yüksek geçerlilik ve güvenilirlikte olması gerekmektedir. Tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntem ROC (*Receiver Operating Characteristic*) eğrisi yöntemidir.

Tanı testleri kesikli ya da sürekli değerler ortaya koymaktadırlar. Tanı testine dayanarak tanı koymada, hastalığa ilişkin standartların (altın standart, gold standard) bulunması, çoğu zaman geçerliği ve güvenilirliği yüksek kararlar alınmasını sağlamaktadır. Ancak hastalık tanısı ile ilgili altın standardın bulunmadığı durumlarda belirsizlik koşulları doğmaktadır. Bu belirsizlik tanı testlerinin sürekli değerler içerdiği durumlarda daha belirgin hale gelmektedir. ROC eğrisi yöntemi; verilerin tipine (kesikli-sürekli) ve dağılım formuna bağlı olarak parametrik, yarıparametrik ve parametrik olmayan ROC eğrisi biçiminde uygulanmaktadır.

Klasik uygulaması ile ROC eğrisi yöntemi, hastalık tanısına ilişkin kesin bir altın standart ile binormal dağılım gösteren sıralı ya da sürekli tanı testi sonuçlarına gereksinim duyar. Yöntem, dağılım parametrelerini kullanarak düz (smooth) bir eğri elde eder. Bu eğri yardımı ile hasta ve sağlam bireylerin ayırımını yapan uygun kesim noktası bulunur. Bu kesim noktasına dayanarak testin performansını gösteren eğri altında kalan alan (EAA) hesaplanır. Veri tipi ve verilerin dağılım formu ROC eğrisi yönteminin uygulaması üzerinde önemli etkilerde bulunmaktadır. Bu nedenle verilere uyan, tanıda kullanılacak geçerlik ve güvenilirliği yüksek kesim noktalarının elde edilmesi için doğru ROC eğrisi yönteminin uygulanması gerekmektedir.

Klinik ve laboratuvar uygulamalarında binormal dağılım göstermeyen tanı testi sonuçları ile de karşılaşılmaktadır. Bu gibi durumlarda parametrik ROC eğrisi yönteminin kullanılması hatalı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Delong ve ark. (1988), binormal dağılım göstermeyen veri setlerinde parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemini geliştirmiştir. Bu yöntemde tanı testi sonuçları için herhangi bir

dağılım varsayımı yoktur (8). Fakat parametrik olmayan yöntem ile düz bir eğri elde edilemez. Düz bir eğri elde edilememesi hem uygun kesim noktasının belirlenmesinde sapmalara hem de EAA'nın yorumlanmasında bilgi kaybına neden olmaktadır (47).

Parametrik olmayan yöntemin düz eğri elde edilememesi sorununa çözüm olarak birçok yarı parametrik yöntem geliştirilmiştir. Pepe (2000), genelleştirilmiş doğrusal modeller (GLM) yaklaşımı ile yarı parametrik ROC eğrisi yöntemini geliştirmiştir. Zou ve Hall (2000), sıralı ölçekli veriler için hasta ve sağlam gruplarda ROC eğrisi altında kalan alanı yarı parametrik yöntemle elde etmeye çalışmıştır (46). Zhang (2004), ROC eğrileri için En Küçük Kareler Yöntemi'ne dayalı yarı parametrik yöntem geliştirmiştir (44). Qin ve Zhang (2003), lojistik regresyon yardımı ile parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrilerinden daha güvenilir bir yarı parametrik yöntem ortaya koymaya çalışmışlardır (37).

ROC eğrisi yöntemlerinde diğer bir sorun ise altın standartsız (AS(-)) durumda hangi yöntemin kullanılacağıdır. Bilindiği gibi ROC eğrisi yöntemleri belirli bir altın standarda göre hesaplama yapmaktadır. Fakat her tür tanı testinde altın standart bulmak mümkün olmamaktadır. Altın standardın hiç olmaması, kullanımının zor ve pahalı olması, uygulanmasının teknik olarak mümkün olmaması, altın standart sonucunun beklenmesinin hasta için risk taşıması gibi nedenlerden dolayı tanı testlerinin değerlendirilmesi sorun yaratmaktadır. AS(-) durumda tanı testinin performanslarını karşılaştırmak için altın standart yerine "kesin olmayan altın standart" (imperfect gold standard) kullanılması önerilmiştir. Kesin olmayan altın standarda göre bireyin durumu tam olarak bilinmediği için hasta ve sağlam grupları ayırmada farklı yöntemler geliştirilmiştir. Hui ve Walter (1980), AS(-) durumda ikili sonuç değişkenleri için en büyük benzerlik yöntemlerini kullanarak duyarlılık ve özgüllük oranlarını tahmin etmişlerdir (22). Enøe ve ark. (2000), AS(-) durumda en büyük benzerlik fonksiyonlarında EM (Expectation-Maximization) ve Newton-Raphson algoritmalarını kullanmışlardır (10).

AS(-) durumda ROC eğrileri ile ilgili çalışmalar daha çok Bayesgil yaklaşımlar üzerine yoğunlaşmıştır. Joseph ve ark. (1995), AS(-) durumda koşullu bağımsız tanı

testlerinin değerlendirilmesinde Bayesgil yöntemleri geliştirmişlerdir (25). Johnson ve ark. (2001), hastalık prevalansı ve örnek hacmine göre hem tek grupta hem de iki grupta iki farklı tanı testi sonuçlarına göre Bayesgil çıkarsamalar yapmışlardır (24). Branscum (2005), Sonlu Polya Ağaçlarının karma modelleri yardımı ile AS(-) durumda ROC eğrilerini parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan Bayesgil yöntemlere göre ortak değişken kullanarak karşılaştırmıştır (2).

AS(-) durumda gerçek pozitif ve yalancı pozitifleri tahmin etmenin gizli sınıf (latent class) yöntemleriyle de mümkün olduğu ileri sürülmüştür (13). Gizli sınıf yöntemlerinin amacı gerçek hastalık durumu bilinmeyen bireyleri olasılıklara bağlı olarak tahmin etmektir. Koşullu bağımsızlık varsayımı dışında herhangi bir varsayımı yoktur. Pouillot ve ark. (2002), AS(-) durumda duyarlılık ve özgüllük oranlarını tahminleyen bir program geliştirmiştir (36). Garrett ve ark. (2002), AS(-) durumda gizli sınıf yöntemi ile testlerin performansını değerlendirmiştir (13). Erkanlı ve ark. (2006), AS(-) durumda Gizli Sınıf Analiz yönteminin Klasik ve Berkson hata modelleri ile Bayesgil yöntemleri birleştirerek modelleme yapmışlardır (11). Bu çalışmada Gizli Sınıf Analiz yönteminin Klasik Hata Modeli kullanılarak birimler hasta ve sağlam gruplara atanmıştır. Yarı parametrik ROC eğrisi yöntemi için Pepe (2000)'nin geliştirdiği yöntemden yararlanılmıştır.

Ayrıca bu tez çalışmasında, tanı testlerinde altın standartlı ve altın standartsız durumlarda, hangi örneklem durumlarında sürekli verilerin dağılım formlarına bağlı olarak hangi ROC eğrisi yönteminin uygulanmasının geçerli ve güvenilir kararlara ulaşmayı sağladığı üzerinde durulmuştur. Yöntemlerin performansları değerlendirilirken EAA'ların büyüklüğü ve başlangıçta belirlenen parametreleri yakınsaması kriter olarak alınmıştır.

Bu çalışma;

- ROC eğrisi yöntemlerini detayları ile göstermek,
- AS(+) durumunda normal dağılım ve lognormal dağılımdan $n=50$, 100 ve 250 birim içeren türetilmiş sürekli veriler için ROC eğrisi yöntemlerini Monte Carlo simülasyon yöntemi ile karşılaştırmak,
- AS(-) durumunda Gizli Sınıf Analizi'nin Klasik Hata Modeli ile elde edilmiş kesin olmayan altın standart sonuçlarına bağlı olarak normal dağılım ve lognormal dağılımdan $n=50$, 100 ve 250 birim içeren türetilmiş sürekli veriler için ROC eğrisi yöntemlerini Monte Carlo simülasyon yöntemi ile karşılaştırmak,
- AS(+) ve AS(-) durumlarında kullanılan birim sayısı ve dağılıma göre hangi ROC eğrisi yönteminin daha etkin ve güvenilir sonuçlar verdiğini göstermek

amaçlarıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Medikal tanı testleri, hastalık nedenlerinden bir ya da bir kaçının tanınması, değerinin saptanması, etkene karşı bir sonucun varlığı ya da yokluğunun ortaya konması biçiminde sonuçlar veren ve hekimin tanı koymasında yararlandığı yardımcı araçlardır (33). Medikal tanı testleri modern tıpta çok önemli araçlardır. Tıp ve teknoloji alanındaki gelişmeler ile birlikte bir hastalığın erken teşhisinde önemli avantajlar sağlanabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı hastalığı erken teşhis eden ve performansı yüksek olan tanı testlerinin belirlenmesi gerekir. Tanı testlerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntem ROC eğrisi yöntemidir.

2.1. ROC Eğrisi Yöntemi

ROC eğrisi yöntemi istatistik karar teorisine dayanır. İkinci Dünya Savaşı'nda radyo sinyallerini gürültüden ayırt etmek için geliştirilmiştir (3, 29). ROC grafiği 1950'li yılların sonuna doğru Pap Smear testinin iyi ve kötü huylu hücrelerin sınıflandırmasındaki etkinliğini ortaya koymak için kullanılmıştır (48). 1960'lı yılların ortalarında deneysel psikolojide kullanımının ardından Lusted (1971), ROC eğrilerini ilk olarak tıpta radyolojik görüntüleme karar verme sürecinde kullanmıştır (12, 40, 41). ROC yönteminden laboratuvar testlerinde, epidemiyolojide ve biyoinformatikte yoğun bir şekilde yararlanılmaktadır (5, 28, 39). Son yıllarda radyolojik çalışmalarda tanı koymada ROC eğrisi yöntemi üzerine çalışmalar yapılmaktadır (9, 31, 32). Zhou ve ark. (2002) ile Pepe'nin (2003) yaptıkları çalışmalar ROC eğrisi üzerine yapılmış önemli çalışmalardır (16).

ROC eğrisi yönteminin, tanı testini değerlendirebilmesi için bireyin durumunu kesin olarak ortaya koyan bir altın standarda ve binormal dağılım gösteren sıralı ya da sürekli tanı testi sonuçlarına ihtiyaç vardır. Altın standart referans alınarak tanı testinin performansı grafiksel olarak değerlendirilir. Elde edilen grafik düz (smooth) bir eğridir. Bu eğri yardımı ile hasta ve sağlam grupları ayıran optimum kesim (cut-off) noktası bulunur ve testin performansını belirleyen EAA hesaplanır.

2.1.1. Altın Standartsız Durumda ROC Eğrisi Yöntemi

Uygulamada her zaman altın standardı bulunan bir referans ile çalışmak mümkün olmayabilir. Örneğin manyetik rezonans anjiyografi görüntülemesi, varikozel tanı aracı olarak sunulmuştur. Fakat rutin olarak bu yöntemin kullanımı zor ve pahalıdır (19). Pulmoner wedge basıncının ölçülmesi konjestif kalp yetmezliğinin tanısında altın standart olmakla beraber invaziv olması nedeniyle hasta için çok risklidir (6). Anjina pectoris ve migren gibi bazı hastalıkların referans testi olmayabilir. Altın standart test sonucunun beklenmesi hasta için risk taşıyabilir. Hastayı şoka sokacak derecede arter yaralanmasının kesin tanısını koymak için anjiyografi yapmayı beklemek hastanın hayatını riske etmektir. Böyle bir durumda referans testin sonucu beklenmeden kesin olmayan referans testlerle nihai karar verilip tedaviye başlanır (14). Altın standart olduğu halde uygulanması teknik olarak mümkün olmayabilir. Örneğin, Alzheimer hastalığının kesin tanısı ancak hasta öldükten sonra beyin otopsisinin incelenmesiyle konulabilir (23). Prostat kanseri göz önüne alındığında hastalığın belirlenmesinde PSA (Prostate specific antigen) değeri kullanılır (20). Eğer PSA değeri 4 ile 10 ng/mL arasında olursa hastanın biyopsiye gönderilmesi gerekir. Fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki PSA testinin özgüllük değeri %35 tir. Prostat kanseri olmayan bireyin biyopsiye gönderilmesi hem ilave bir maliyet ortaya çıkarır hem de hastaya gereksiz bir sıkıntı yaşatır (27).

Bu nedenle sağlık alanındaki çalışmalarda AS(-) durumlarda yöntemler geliştirilmiştir. Bu tez çalışmasında AS(-) durumu için Gizli Sınıf Analiz yönteminin Klasik Hata Modeli kullanılarak birimler hasta ve sağlam gruplara atanmıştır (11).

2.1.2. ROC Eğrisi Tanımı ve Gösterimler

ROC eğrisi yönteminin genel tanımı aşağıdaki gösterimler kullanılarak yapılır. Bu gösterimler parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemlerinin tümü için geçerli gösterimlerdir.

Y : Tanı testi sonucunu gösteren sürekli rassal değişken

c : Kesim noktası

Tanı : Herhangi bir kesim noktası c 'ye göre $Y \geq c$ ise tanı pozitif
 $Y < c$ ise tanı negatif

h : Hasta toplumu gösteren indis

\bar{h} : Sağlam toplumu gösteren indis

n_h : Hasta birim sayısı

$n_{\bar{h}}$: Sağlam birim sayısı

μ_h : Hasta toplumun tanı testi sonuçlarının ortalaması

$\mu_{\bar{h}}$: Sağlam toplumun tanı testi sonuçlarının ortalaması

σ_h^2 : Hasta toplumun tanı testi sonuçlarının varyansı

$\sigma_{\bar{h}}^2$: Sağlam toplumun tanı testi sonuçlarının varyansı

olmak üzere birimin hasta olduğu belli iken tanı testi sonucuna göre tanının pozitif olma olasılığını veren gerçek pozitif oranı,

$$GP(c) = P(Y \geq c|h) \quad (1)$$

eşitliği ile gösterilir. Birimin sağlam olduğu belli iken tanı testi sonucuna göre tanının pozitif olma olasılığını veren yalancı pozitif oranı,

$$YP(c) = P(Y \geq c|\bar{h}) \quad (2)$$

eşitliği ile gösterilir. ROC eğrisinin kartezyen gösterimi ise

$$ROC(.) = \{(YP(c), GP(c)), c \in (-\infty, \infty)\} \quad (3)$$

eşitliği ile ifade edilir.

2.1.3. ROC Eğrisi için Eğri Altında Kalan (EAA) Alan Hesabı

ROC eğrisi için çıkarsamalar parametrik, yarı parametrik ya da parametrik olmayan yöntemler aracılığı ile yapılır (43).

2.1.3.1. Parametrik ROC Eğrisi Yöntemi

ROC eğrileri ilk olarak parametrik varsayımlar altında geliştirilmiştir. Parametrik ROC eğrisi yönteminde sürekli tanı testi sonuçlarının binormal dağılım gösterdiği varsayılır.

$$Y_h \sim N(\mu_h, \sigma_h^2) \quad Y_{\bar{h}} \sim N(\mu_{\bar{h}}, \sigma_{\bar{h}}^2)$$

Kümülatif standart normal dağılım fonksiyonu Φ kullanılarak gerçek pozitif oranının fonksiyonel tanımı,

$$GP(c) = P(Y \geq c | h) = 1 - \Phi\left(\frac{c - \mu_h}{\sigma_h}\right) = \Phi\left(\frac{\mu_h - c}{\sigma_h}\right) \quad (4)$$

eşitliği ile, yalancı pozitif oranının fonksiyonel tanımı ise,

$$YP(c) = P(Y \geq c | \bar{h}) = 1 - \Phi\left(\frac{c - \mu_{\bar{h}}}{\sigma_{\bar{h}}}\right) = \Phi\left(\frac{\mu_{\bar{h}} - c}{\sigma_{\bar{h}}}\right) \quad (5)$$

eşitliği ile gösterilir. $YP(c)=t$ olarak tanımlanırsa eşitlik (4) ve (5) kullanılarak parametrik ROC eğrisinin fonksiyonel tanımı eşitlik (7)'deki gibi elde edilir.

$$YP(c) = t \rightarrow \Phi^{-1}(t) = \left(\frac{\mu_{\bar{h}} - c}{\sigma_{\bar{h}}}\right) \rightarrow c = \mu_{\bar{h}} - \sigma_{\bar{h}}\Phi^{-1}(t) \quad (6)$$

$$GP(c) = \Phi\left(\frac{\mu_h - \mu_{\bar{h}} + \sigma_{\bar{h}}\Phi^{-1}(t)}{\sigma_h}\right) \quad (7)$$

ROC eğrisinin fonksiyonu ise aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$ROC(t) = GP(c) = \Phi(a + b\Phi^{-1}(t)) \quad (8)$$

Eşitlik (8)'deki a ve b parametreleri aşağıdaki eşitliklerde gösterilmiştir.

$$a = \frac{\mu_h - \mu_{\bar{h}}}{\sigma_h} \quad (9)$$

$$b = \frac{\sigma_{\bar{h}}}{\sigma_h} \quad (10)$$

a ve b parametreleri yardımıyla ROC eğrisi altında kalan alan (EAA)

$$EAA = \Phi\left(\frac{a}{\sqrt{1+b^2}}\right) \quad (11)$$

eşitliği ile hesaplanır ve yöntem parametrik ROC eğrisi yöntemi adını alır (35). a , b parametreleri ile EAA 'nın tahminleri olan \hat{a} , \hat{b} ve $E\hat{A}A$ değerleri $\hat{\mu}_h, \hat{\mu}_{\bar{h}}, \hat{\sigma}_h$ ve $\hat{\sigma}_{\bar{h}}$ yardımı ile hesaplanır. \hat{a} ve \hat{b} değerlerinin varyans ve kovaryansları;

$$V(\hat{a}) = \frac{n_h(\hat{a}^2 + 2) + 2n_{\bar{h}}\hat{b}^2}{2n_h n_{\bar{h}}} \quad (12)$$

$$V(\hat{b}) = \frac{(n_h + n_{\bar{h}})\hat{b}^2}{2n_h n_{\bar{h}}} \quad (13)$$

$$Kov(\hat{a}, \hat{b}) = \frac{\hat{a}\hat{b}}{2n_{\bar{h}}} \quad (14)$$

eşitlikleri ile hesaplanır. Parametrik ROC eğrisi için EAA 'nın varyansı

$$V(A\hat{U}C) = f_1^2 V(\hat{a}) + f_2^2 V(\hat{b}) + 2f_1 f_2 \text{Kov}(\hat{a}, \hat{b}) \quad (15)$$

eşitliği ile hesaplanır. Eşitlik (15)'te yer alan f_1 ve f_2 değerleri ise;

$$f_1 = \frac{e^{-\hat{a}^2/2(1+\hat{b}^2)}}{\sqrt{2\pi(1+\hat{b}^2)}} \quad (16)$$

ve

$$f_2 = \frac{\hat{a}\hat{b}e^{-\hat{a}^2/2(1+\hat{b}^2)}}{\sqrt{2\pi(1+\hat{b}^2)^3}} \quad (17)$$

eşitlikleri ile hesaplanır (45).

2.1.3.2. Yarı Parametrik ROC Eğrisi Yöntemi

Pepe (2000), genelleştirilmiş doğrusal modeller (GLM) yaklaşımını kullanarak geliştirdiği yarı parametrik ROC analizi ile tanı testi sonuçlarının dağılımından bağımsız olarak düz ROC eğrisi elde etmiştir (4, 35). Pepe'nin geliştirmiş olduğu bu yöntemde ROC modeli parametrik olarak kurulmuş ancak test sonuçlarının dağılımı hakkında herhangi bir varsayım yapılmamıştır. Bundan dolayı, bu yöntem yarı parametrik bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Yarı parametrik ROC modelini oluşturmak için önce ikili yapıda bir gösterge değişken tanımlanır.

$$U_{ij} = I(Y_{h,j} \geq Y_{\bar{h},j}), i = 1, \dots, n_h, j = 1, \dots, n_{\bar{h}} \quad (18)$$

Bu durumda, gösterge değişkenin beklenen değeri bağımlı değişken, sadece sağlam birimlerin tanı testi sonuçlarından elde edilen yalancı pozitif oranlarının (t_j) bir fonksiyonu da bağımsız değişken olarak tanımlanıp bir doğrusal model oluşturulursa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$E(U_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 \Phi^{-1}(t_j) \quad (19)$$

Bu eşitlikte $\beta_0 + \beta_1 \Phi^{-1}(t_j)$ için herhangi bir kısıtlılık yok iken $E(U_{ij})$, 0 ile 1 arasında değerler alabilmektedir. Bundan dolayı bir bağlantı fonksiyonu olmadan bu eşitlik yanlış olmaktadır.

Bağımlı değişken ikili yapıda olduğundan ve beklenen değeri 0 ile 1 arasında değerler aldığından bağlantı fonksiyonu olarak logit ya da probit bağlantı fonksiyonlarından birinin seçilmesi gerekmektedir. Eğer probit bağlantı fonksiyonu (PBF) seçilirse eşitlik aşağıdaki şekilde oluşur.

$$\Phi^{-1}(E(U_{ij})) = \beta_0 + \beta_1 \Phi^{-1}(t_j) \quad (20)$$

Bu eşitlikte $E(U_{ij})$ yalnız bırakıldığında eşitlik (21) elde edilir.

$$E(U_{ij}) = \Phi(\beta_0 + \beta_1 \Phi^{-1}(t_j)) \quad (21)$$

Eğer bağlantı fonksiyonu logit bağlantı fonksiyonu (LBF) seçilirse eşitlik aşağıdaki şekilde oluşur.

$$E(U_{ij}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \Phi^{-1}(t_j)}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \Phi^{-1}(t_j)}} \quad (22)$$

Elde edilen bu eşitlik, parametrik ROC modeli ile benzerdir ve tanı testi sonuçları hakkında herhangi bir dağılım varsayımı kullanılmadan oluşturulmuştur. Burada β_0 ve β_1 'in tahminleri olan $\hat{\beta}_0$ ve $\hat{\beta}_1$ GLM prosedürü ile tahmin edilir. Bu tahminler \hat{a} ve \hat{b} tahminleri için kullanılır. Eğri altında kalan alan ise;

$$E\hat{A}A = \Phi\left(\frac{\hat{\beta}_0}{\sqrt{1 + \hat{\beta}_1^2}}\right) \quad (23)$$

eşitliği ile hesaplanır. $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$ ve $E\hat{A}\hat{A}$ 'nın varyansları bootstrap teknikleri ile hesaplanmaktadır (34).

2.1.3.3. Parametrik Olmayan ROC Eğrisi Yöntemi

Parametrik yöntemin uygulanabilmesi, sürekli tanı testi sonuçlarının hasta ve kontrol toplumlarında, normal dağılım göstermesi varsayımına bağlıdır. Bu varsayımın sağlanmadığı durumlarda, yaygın olarak kullanılan parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemi ile çalışılır (18). Parametrik olmayan yöntem, tanı testi sonuçları hakkında herhangi bir dağılım varsayımı içermez. Ancak bu yöntem ile düz bir ROC eğrisi elde edilemez (21).

Parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemi üzerine DeLong ve ark. (1988) binormal dağılım göstermeyen veri setlerinde parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemini geliştirmiştir. EAA'yı Wilcoxon - Mann-Whitney iki örnek testlerini kullanarak hesaplamışlardır (8).

$Y_{h,i}$ i. hasta birimin tanı testi sonucunu, $Y_{\bar{h},j}$ j. sağlam birimin tanı testi sonucunu gösterebilir. $i = 1, \dots, n_h, j = 1, \dots, n_{\bar{h}}$ olmak üzere

$$\psi(Y_{h,i}, Y_{\bar{h},j}) = \begin{cases} Y_{h,i} > Y_{\bar{h},j} \rightarrow 1 \\ Y_{h,i} = Y_{\bar{h},j} \rightarrow 1/2 \\ Y_{h,i} < Y_{\bar{h},j} \rightarrow 0 \end{cases} \quad (24)$$

olsun. Bu durumda parametrelere bağlı kalınmadan trapezoidal kuralına göre hesaplanacak eğri altında kalan alan;

$$E\hat{A}\hat{A} = \frac{1}{n_h n_{\bar{h}}} \sum_{i=1}^{n_h} \sum_{j=1}^{n_{\bar{h}}} \psi(Y_{h_i}, Y_{\bar{h}_j}) \quad (25)$$

eşitliği ile hesaplanır. Eğri altında kalan alanın varyansı;

$$V(E\hat{A}\hat{A}) = \frac{E\hat{A}\hat{A}(1 - E\hat{A}\hat{A}) + (n_h - 1)(Q_1 - E\hat{A}\hat{A}^2) + (n_{\bar{h}} - 1)(Q_2 - E\hat{A}\hat{A}^2)}{n_h n_{\bar{h}}} \quad (26)$$

eşitliği ile hesaplanır (8). Eşitlikteki Q_1 hasta grubundan rasgele seçilen iki birimin test sonucunun sağlam gruptan seçilen bir birimin test sonucundan yüksek olma olasılığını gösterir ve

$$Q_1 = \frac{1}{n_{\bar{h}} n_h^2} \sum_y n_{h=y} \times \left[n_{h>y}^2 + n_{h>y} \times n_{h=y} + \frac{n_{h=y}^2}{3} \right] \quad (27)$$

eşitliği ile hesaplanır. Q_2 ise hasta gruptan seçilen bir birimin test sonucunun, sağlam gruptan seçilen iki birimin test sonuçlarından yüksek olma olasılığını verir ve

$$Q_2 = \frac{1}{n_{\bar{h}}^2 n_h} \sum_y n_{\bar{h}=y} \times \left[n_{\bar{h}<y}^2 + n_{\bar{h}<y} \times n_{\bar{h}=y} + \frac{n_{\bar{h}=y}^2}{3} \right] \quad (28)$$

eşitliği ile hesaplanır (8). Bu eşitliklerde $n_{\bar{h}=y}$ test sonucuna eşit olan sağlam birimlerin sayısını, $n_{\bar{h}<y}$ test sonucundan küçük olan sağlam birimlerin sayısını, $n_{h=y}$ test sonucuna eşit olan hasta birimlerin sayısını, $n_{h>y}$ test sonucundan büyük olan hasta birimlerin sayısını gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Altın Standartlı ve Altın Standartsız durumlarda parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri altında kalan alanların karşılaştırılması için $n=50$, 100 ve 250 birimlik veri setleri, normal ve lognormal dağılımlardan önceden belirlenen koşullar altında türetildi. ROC eğrisi yöntemlerinin karşılaştırılmasında 1000 tekrarlı Monte Carlo Simülasyon yönteminden yararlanıldı (15 , 26 , 38). Farklı örneklem büyüklüklerinde normal dağılım gösteren ve göstermeyen veri setleri kullanılarak parametrik ve yarı parametrik yöntemler için a ve b parametreleri, eğri altında kalan alanlar (EAA), standart hatalar; parametrik olmayan yöntemler için eğri altında kalan alanlar ve standart hatalar hesaplandı. Simülasyonlar ve analizler SAS 9.0 programında SAS/IML ve SAS/GENMOD prosedürü kullanılarak gerçekleştirildi. Parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC yöntemleri için gerekli programlama kodları SAS/IML'de yazıldı.

3.1. Simülasyon Algoritması

Bu çalışmada ROC yöntemlerini karşılaştırmak için gerekli program 4 aşamadan oluşmuştur.

Aşama - I: *Normal dağılım gösteren veri setlerinde AS(+)* durumda parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrilerinin karşılaştırılması

1. Hasta ve sağlam birimlerin oluşturulması için ilk olarak Beta(1,1) dağılımından $n=50$, 100 ve 250 birim içeren veriler (q_i) türetildi ve elde edilen bu veriler Bernoulli dağılımına verilerek hasta ve sağlam birimleri gösteren ikili değişken (V_i) oluşturuldu (1,11).

$$q_i \sim \text{Beta}(1,1)$$

$$V_i \sim \text{Bernoulli}(q_i)$$

Bu türetim sonunda $V_i=1$ hasta birimleri, $V_i=0$ ise sağlam birimleri göstermektedir.

2. Başlangıç parametreleri $a=1.40$ ve $b=0.90$ olarak belirlendi. Bu parametrelerle hasta ve sağlam bireylerin geçerli ve güvenilir bir şekilde ayrışması için eğri altında kalan alanın, minimum eşik değer olan 0.85'e yakınsaması sağlandı (30).
3. Sürekli tanı testlerinin sonuçları y_i 'ler V_i değerlerine bağlı olarak $\mu=1.40/0.90$, $\sigma=1/0.90$ olmak üzere $V_i=1$ ise $y_i \sim Normal(\mu, \sigma^2)$ $V_i=0$ ise $y_i \sim Normal(0, 1)$ şeklinde türetildi. Hasta grubun değerlerinin sağlam gruptan yüksek olduğu varsayılarak türetimler yapıldı.
4. Türetilen sürekli tanı testi sonuçları parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC yöntemlerinde kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Yarı parametrik ROC yönteminde analizler Probit ve Logit bağlantı fonksiyonu kullanılarak ayrı ayrı yapıldı. Analizler sonucunda parametrik ve yarı parametrik ROC yöntemlerinden elde edilen parametre tahminleri ve standart hataları (\hat{a} , $SH(\hat{a})$, \hat{b} , $SH(\hat{b})$), parametrik olmayan ROC yönteminden ise EAA tahmini ve standart hatası ($E\hat{A}A$, $SH(E\hat{A}A)$) kaydedildi.
5. Adım1, adım 3 ve adım 4, 1000 defa tekrarlanarak her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahminleri ve standart hataları kaydedildi.
6. Adım 5'te her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahmininin ve standart hatasının ortalaması alınarak başlangıç parametrelerine göre ne kadar yanlı olduğu belirlendi ve yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldı. Yanlılıklar aşağıdaki formüller yardımı ile hesaplandı.

$$\hat{a} \text{ için yanlılık} = \hat{a} - 1.40 \quad (29)$$

$$\hat{b} \text{ için yanlılık} = \hat{b} - 0.90 \quad (30)$$

$$E\hat{A}A \text{ için yanlılık} = E\hat{A}A - 0.85 \quad (31)$$

Aşama - II: Normal dağılım gösteren veri setlerinde AS(-) durumunda parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrilerinin karşılaştırılması

1. AS(-) durumunda sürekli tanı testi sonuçlarını oluşturabilmek için öncelikle kesin olmayan altın standart sonucunu gösteren ikili değişken (D_i) ile gizli sınıf sonucunu gösteren ikili değişken (V_i) türetildi. Bu türetim işlemi Klasik Hata Modeli (*Classical Error Model*) kullanılarak gerçekleştirildi (11). Klasik Hata Modeli'ne göre V_i ve D_i değerleri koşullu olarak türetilmektedir. İlk olarak Beta(1,1) dağılımından $n=50, 100$ ve 250 birim içeren veriler (q_i) türetildi ve elde edilen bu veriler Bernoulli dağılımına sokularak gizli sınıf hasta ve sağlam birimleri gösteren ikili değişken (V_i) oluşturuldu. Oluşturulan V_i 'ler logit fonksiyona verilerek p_i değerleri elde edildi. Logit fonksiyondaki β_0 ve β_1 değerleri isteğe bağlı olarak verilebildiğinden $\beta_0=0$ ve $\beta_1=7$ olarak alındı. Logit fonksiyondan elde edilen p_i değerleri Bernoulli dağılımına verilerek kesin olmayan altın standart sonucunu veren D_i değerleri türetildi.

$$q_i \sim \text{Beta}(1,1)$$

$$V_i \sim \text{Bernoulli}(q_i)$$

$$\text{Logit}(p_i) = \beta_0 + \beta_1 V_i \quad (32)$$

$$D_i | V_i \sim \text{Bernoulli}(p_i)$$

2. Başlangıç parametreleri $a=1.40$ ve $b=0.90$ olarak belirlendi. Bu parametrelerle hasta ve sağlam bireylerin geçerli ve güvenilir bir şekilde ayrımsanması için eğri altında kalan alanın, minimum eşik değer olan 0.85 'e yakınsaması sağlandı .
3. $\mu = 1.40/0.90$, $\sigma = 1/0.90$ olmak üzere sürekli tanı testlerinin sonuçları y_i 'ler V_i ve D_i lere bağlı olarak

$$V_i=1 \text{ ve } D_i=1 \quad \text{ise } y_i \sim \text{Normal}(\mu, \sigma^2)$$

$$V_i=0 \text{ ve } D_i=0 \quad \text{ise } y_i \sim \text{Normal}(0, 1)$$

$$V_i=0 \text{ ve } D_i=1 \text{ ya da } V_i=1 \text{ ve } D_i=0 \quad \text{ise } y_i \sim \text{Normal}(0.5, 0.1)$$

şeklinde türetildi.

4. V_i değerleri dikkate alınarak türetilen sürekli tanı testi sonuçları parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC yöntemlerinde kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Yarı parametrik ROC yönteminde analizler Probit ve Logit fonksiyonu kullanılarak ayrı ayrı yapıldı. Analizler sonucunda parametrik ve yarı parametrik ROC yöntemlerinden elde edilen parametre tahminleri ve standart hataları $(\hat{a}, SH(\hat{a}), \hat{b}, SH(\hat{b}))$, parametrik olmayan ROC yönteminden ise $E\hat{A}A$ tahmini ve standart hatası $(E\hat{A}A, SH(E\hat{A}A))$ kaydedildi.
5. Adım 1, adım 3 ve adım 4, 1000 defa tekrarlanarak her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahminleri ve standart hataları kaydedildi.
6. Adım 5'te her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahmininin ve standart hatasının ortalaması alınarak başlangıç parametrelerine göre ne kadar yanlı olduğu belirlendi ve yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldı. Yanlılıklar eşitlik (29), (30) ve (31) yardımı ile hesaplandı.

Aşama - III: *Lognormal dağılım gösteren veri setlerinde AS(+)* durumunda parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrilerinin karşılaştırılması

1. V_i değerleri Aşama-I'in 1. adımını kullanılarak türetildi.
2. Sürekli tanı testlerinin sonuçları y_i 'ler V_i değerlerine bağlı olarak L yer, S ölçek ve T eşik parametrelerini göstermek üzere
 $V_i=1$ ise $y_i \sim \text{Lognormal}(L = 1.45, S = 1, T = 0)$
 $V_i=0$ ise $y_i \sim \text{Lognormal}(L = 0, S = 1, T = 0)$ şeklinde türetildi. Bu parametrelerle hasta ve sağlam bireylerin geçerli ve güvenilir bir şekilde ayırmsanması için eğri altında kalan alanın, minimum eşik değer olan 0.85'e

yakınsaması sağlandı. Hasta grubun değerlerinin sağlam gruptan yüksek olduğu varsayılarak türetimler yapıldı.

3. Türetilen sürekli tanı testi sonuçları parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC yöntemlerinde kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Yarı parametrik ROC yönteminde analizler Probit ve Logit fonksiyonu kullanılarak ayrı ayrı yapıldı. Analizler sonucunda parametrik ve yarı parametrik ROC yöntemlerinden elde edilen parametre tahminleri ve standart hataları $(\hat{a}, SH(\hat{a}), \hat{b}, SH(\hat{b}))$, parametrik olmayan ROC yönteminden ise EAA tahmini ve standart hatası $(E\hat{A}A, SH(E\hat{A}A))$ kaydedildi.
4. Adım 1, adım 2 ve adım 3, 1000 defa tekrarlanarak her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahminleri ve standart hataları kaydedildi.
5. Adım 4'te her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahmininin ve standart hatasının ortalaması alınarak başlangıç parametrelerine göre ne kadar yanlı olduğu belirlendi ve yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldı. Yanlılıklar eşitlik (31) yardımı ile hesaplandı.

Aşama - IV: *Lognormal dağılım gösteren veri setlerinde AS(-) durumunda parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrilerinin karşılaştırılması*

1. V_i ve D_i değerleri Aşama-II'nin 1. maddesine göre türetildi.
2. Tanı testlerinin sonuçları y_i 'ler V_i ve D_i lere bağlı olarak

$$V_i=1 \text{ ve } D_i=1 \quad \text{ise} \quad y_i \sim \text{Lognormal} (L = 1.45, S = 1, T = 0)$$

$$V_i=0 \text{ ve } D_i=0 \quad \text{ise} \quad y_i \sim \text{Lognormal} (L = 0, S = 1, T = 0)$$

$$V_i=0 \text{ ve } D_i=1$$

ya da

$$V_i=1 \text{ ve } D_i=0 \text{ ise} \quad y_i \sim \text{Lognormal} (L = 0.2, S = 1, T = 0)$$

şeklinde türetildi. Bu parametrelerle hasta ve sağlam bireylerin geçerli ve güvenilir bir şekilde ayrışması için eğri altında kalan alanın, minimum eşik değeri olan 0.85'e yakınsaması sağlandı.

3. V_i değerleri dikkate alınarak türetilen sürekli tanı testi sonuçları parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC yöntemlerinde kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Yarı parametrik ROC yönteminde analizler Probit ve Logit fonksiyonu kullanılarak ayrı ayrı yapıldı. Analizler sonucunda parametrik ve yarı parametrik ROC yöntemlerinden elde edilen parametre tahminleri ve standart hataları $(\hat{a}, SH(\hat{a}), \hat{b}, SH(\hat{b}))$, parametrik olmayan ROC yönteminden ise $E\hat{A}A$ tahmini ve standart hatası $(E\hat{A}A, SH(E\hat{A}A))$ kaydedildi.
4. Adım 1, adım 2 ve adım 3, 1000 defa tekrarlanarak her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahminleri ve standart hataları kaydedildi.
5. Adım 4'te her bir ROC yönteminden elde edilen 1000 farklı parametre tahmininin ve standart hatasının ortalaması alınarak başlangıç parametrelerine göre ne kadar yanlı olduğu belirlendi ve yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldı. Yanlılıklar eşitlik (31) yardımı ile hesaplandı.

Bu tez çalışmasında kullanılan SAS Programlama kodları aşağıda verilmiştir.

SAS PROGRAMLAMA KODLARI

```
/* Altın Standartlı Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setlerinde ROC Eğrisi
Yöntemleri*/
proc iml;
START DATA;
runs=1000;
n=;
npAUC=repeat(0,runs,1);
npSE=repeat(0,runs,1);
PROC_a=repeat(0,runs,1);
PROC_b=repeat(0,runs,1);
PROC_AUC=repeat(0,runs,1);
pw=repeat(0,runs,1);
y=repeat(0,n,1);
v=repeat(0,n,1);
q=repeat(0,n,1);
p=repeat(0,n,1);
d=repeat(0,n,1);
aa=1.40;
bb=0.90;
mu=aa/bb;
ss=1/bb;
do r=1 to runs;
    do i=1 to n;
        q[i]=rand('beta',1,1);
        v[i]=rand('bernoulli',q[i]);
        if v[i]=1 then y[i]=rand('normal',mu,ss);
        if v[i]=0 then y[i]=rand('normal',0,1);
    end;
nh=sum(v);
nk=n-nh;
pw[r]=nk#nh;
repl=repeat(r,pw[r],1);
create ferhan var{y,v,d,p,q};
append;
use ferhan;
read all var{y} into yh where(v=1);
read all var{y} into yk where(v=0);

call sort(yk,1);
call sort(yh,1);
orth=sum(yh)/nh;
ortk=sum(yk)/nk;
sh=sqrt(( ssq(yh)-(sum(yh))##2/nh)/(nh-1));
sk=sqrt(( ssq(yk)-(sum(yk))##2/nk)/(nk-1));
a=(orth-ortk)/sh;
b=sk/sh;
```

```

PROC_a[r,1]=a;
PROC_b[r,1]=b;
z=a/sqrt(1+b##2);
pauc=cdf('normal',z,0,1);
PROC_AUC[r,1]=pauc;
u=repeat(0,nk,nh);
t=repeat(0,nk,nh);
uu=repeat(0,nk,nh);

    do i=1 to nk;
        do j=1 to nh;
            if yh[j,1]>=yk[i,1] then u[i,j]=1;
            else u[i,j]=0;
            t[i,j]=1-((i-1)/nk);
            if yh[j,1]>yk[i,1] then uu[i,j]=1;
            if yh[j,1]=yk[i,1] then uu[i,j]=0.5;
            if yh[j,1]<yk[i,1] then uu[i,j]=0;
        end;
    end;

tt=t(t);
ut=t(u);
uut=t(uu);
tij=btran(tt,nh,1);
uij=btran(ut,nh,1);
uuij=btran(uut,nh,1);

w=sum(uuij)/pw[r];
npAUC[r,1]=w;
q1=w/(2-w);
q2=(2#(w#w))/(1+w);
se_w=sqrt((w#(1-w)+(nh-1)#(q1-w#w)+(nk-1)#(q2-w#w))/pw[r]);
npSE[r,1]=se_w;

    do i=1 to pw[r];
        if tij[i,1]=1 then tij[i,1]=1-0.0000000000000001;
    end;

tij_probit=probit(tij);

if r=1 then x=tij_probit;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);

if r=1 then ys=uij;

```

```

if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then ys=insert(ys,uij,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then ys=insert(ys,uij,row,0);

if r=1 then rep=rep1;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);

close;
end;
NPROC_AUC=sum(npAUC)/runs;
NPROC_SE=sum(npSE)/runs;
PAR_ROC_a=sum(PROC_a)/runs;
PAR_ROC_b=sum(PROC_b)/runs;
PAR_ROC_AUC=sum(PROC_AUC)/runs;
print NPROC_AUC NPROC_SE;
print PAR_ROC_a PAR_ROC_b PAR_ROC_AUC;
FINISH;
run DATA;
create parametrik var{PROC_a, PROC_b, PROC_AUC,npAUC,npSE};
append;
create veri var{ys,x,rep};
append;
data veriler;
set veri;
run;

/* Altın Standartsız Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setlerinde ROC Eğrisi
Yöntemleri*/
proc iml;
START DATA;
runs=1000;
n=;
npAUC=repeat(0,runs,1);
npSE=repeat(0,runs,1);
PROC_a=repeat(0,runs,1);
PROC_b=repeat(0,runs,1);
PROC_AUC=repeat(0,runs,1);
pw=repeat(0,runs,1);
y=repeat(0,n,1);
v=repeat(0,n,1);
q=repeat(0,n,1);
p=repeat(0,n,1);
d=repeat(0,n,1);

```

```

aa=1.40;
bb=0.90;
mu=aa/bb;
ss=1/bb;

do r=1 to runs;
  do i=1 to n;
    q[i]=rand('beta',1,1);
    v[i]=rand('bernoulli',q[i]);
    p[i]=exp(0+7*v[i])/(1+exp(0+7*v[i]));
    d[i]=rand('bernoulli',p[i]);
    if v[i]=1 & d[i]=1 then y[i]=rand('normal',mu,ss);
    if v[i]=0 & d[i]=0 then y[i]=rand('normal',0,1);
    if v[i]=1 & d[i]=0 then y[i]=rand('normal',0.5,0.1);
    if v[i]=0 & d[i]=1 then y[i]=rand('normal',0.5,0.1);
  end;
nh=sum(v);
nk=n-nh;
pw[r]=nk#nh;
repl=repeat(r,pw[r],1);
create ferhan var{y,v,d,p,q};
append;
use ferhan;
read all var{y} into yh where(v=1);
read all var{y} into yk where(v=0);
call sort(yk,1);
call sort(yh,1);
orth=sum(yh)/nh;
ortk=sum(yk)/nk;
sh=sqrt( (ssq(yh)-(sum(yh))##2/nh)/(nh-1));
sk=sqrt( (ssq(yk)-(sum(yk))##2/nk)/(nk-1));
a=(orth-ortk)/sh;
b=sk/sh;
PROC_a[r,1]=a;
PROC_b[r,1]=b;
z=a/sqrt(1+b##2);
pauc=cdf('normal',z,0,1);
PROC_AUC[r,1]=pauc;
u=repeat(0,nk,nh);
t=repeat(0,nk,nh);
uu=repeat(0,nk,nh);

  do i=1 to nk;
    do j=1 to nh;
      if yh[j,1]>=yk[i,1] then u[i,j]=1;
      else u[i,j]=0;
      t[i,j]=1-((i-1)/nk);
    end;
  end;
end;

```

```

        if yh[j,1]>yk[i,1] then uu[i,j]=1;
        if yh[j,1]=yk[i,1] then uu[i,j]=0.5;
        if yh[j,1]<yk[i,1] then uu[i,j]=0;
        end;
    end;
tt=t(t);
ut=t(u);
uut=t(uu);
tij=btran(tt,nh,1);
uij=btran(ut,nh,1);
uuij=btran(uut,nh,1);
w=sum(uuij)/pw[r];
npAUC[r,1]=w;
q1=w/(2-w);
q2=(2#(w#w))/(1+w);
se_w=sqrt((w#(1-w)+(nh-1)#(q1-w#w)+(nk-1)#(q2-w#w))/pw[r]);
npSE[r,1]=se_w;

    do i=1 to pw[r];
        if tij[i,1]=1 then tij[i,1]=1-0.0000000000000001;
        end;

tij_probit=probit(tij);
if r=1 then x=tij_probit;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);

if r=1 then ys=uij;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then ys=insert(ys,uij,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then ys=insert(ys,uij,row,0);

if r=1 then rep=rep1;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);
close;
end;
NPROC_AUC=sum(npAUC)/runs;
NPROC_SE=sum(npSE)/runs;
PAR_ROC_a=sum(PROC_a)/runs;
PAR_ROC_b=sum(PROC_b)/runs;
PAR_ROC_AUC=sum(PROC_AUC)/runs;

```

```

print NPROC_AUC NPROC_SE;
print PAR_ROC_a PAR_ROC_b PAR_ROC_AUC;
FINISH;
run DATA;
create parametrik var{PROC_a, PROC_b, PROC_AUC,npAUC,npSE};
append;
create veri var{ys,x,rep};
append;
data veriler;
set veri;
run;

/* Altın Standartlı Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setlerinde ROC Eğrisi
Yöntemleri*/
proc iml;
START DATA;
runs=1000;
n=;

npAUC=repeat(0,runs,1);
npSE=repeat(0,runs,1);
PROC_a=repeat(0,runs,1);
PROC_b=repeat(0,runs,1);
PROC_AUC=repeat(0,runs,1);
pw=repeat(0,runs,1);

y=repeat(0,n,1);
v=repeat(0,n,1);
q=repeat(0,n,1);
p=repeat(0,n,1);
d=repeat(0,n,1);

do r=1 to runs;
    do i=1 to n;
        q[i]=rand('beta',1,1);
        v[i]=rand('bernoulli',q[i]);
        if v[i]=1 then y[i]=rand('lognormal')#exp(1.45);
        if v[i]=0 then y[i]=rand('lognormal');
    end;

nh=sum(v);
nk=n-nh;
pw[r]=nk#nh;
repl=repeat(r,pw[r],1);
create ferhan var{y,v,d,p,q};
append;
use ferhan;

```

```

read all var{y} into yh where(v=1);
read all var{y} into yk where(v=0);

call sort(yk,1);
call sort(yh,1);
orth=sum(yh)/nh;
ortk=sum(yk)/nk;
sh=sqrt( (ssq(yh)-(sum(yh))##2/nh)/(nh-1));
sk=sqrt( (ssq(yk)-(sum(yk))##2/nk)/(nk-1));
a=(orth-ortk)/sh;
b=sk/sh;
PROC_a[r,1]=a;
PROC_b[r,1]=b;
z=a/sqrt(1+b##2);
pauc=cdf('normal',z,0,1);
PROC_AUC[r,1]=pauc;
u=repeat(0,nk,nh);
t=repeat(0,nk,nh);
uu=repeat(0,nk,nh);

    do i=1 to nk;
        do j=1 to nh;
            if yh[j,1]>=yk[i,1] then u[i,j]=1;
            else u[i,j]=0;
            t[i,j]=1-((i-1)/nk);
            if yh[j,1]>yk[i,1] then uu[i,j]=1;
            if yh[j,1]=yk[i,1] then uu[i,j]=0.5;
            if yh[j,1]<yk[i,1] then uu[i,j]=0;
        end;
    end;
tt=t(t);
ut=t(u);
uut=t(uu);
tij=btran(tt,nh,1);
uij=btran(ut,nh,1);
uuij=btran(uut,nh,1);
w=sum(uuij)/pw[r];
npAUC[r,1]=w;
q1=w/(2-w);
q2=(2#(w#w))/(1+w);
se_w=sqrt((w#(1-w)+(nh-1)#(q1-w#w)+(nk-1)#(q2-w#w))/pw[r]);
npSE[r,1]=se_w;
    do i=1 to pw[r];
        if tij[i,1]=1 then tij[i,1]=1-0.0000000000000001;
    end;

tij_probit=probit(tij);

```

```

if r=1 then x=tij_probit;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);

if r=1 then ys=uij;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then ys=insert(ys,uij,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then ys=insert(ys,uij,row,0);

if r=1 then rep=rep1;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);

close;
end;
NPROC_AUC=sum(npAUC)/runs;
NPROC_SE=sum(npSE)/runs;
PAR_ROC_a=sum(PROC_a)/runs;
PAR_ROC_b=sum(PROC_b)/runs;
PAR_ROC_AUC=sum(PROC_AUC)/runs;
print NPROC_AUC NPROC_SE;
print PAR_ROC_a PAR_ROC_b PAR_ROC_AUC;
FINISH;
run DATA;
create parametrik var{PROC_a, PROC_b, PROC_AUC,npAUC,npSE};
append;
create veri var{ys,x,rep};
append;
data veriler;
set veri;
run;

/* Altın Standartsız Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setlerinde ROC Eğrisi
Yöntemleri*/
proc iml;
START DATA;
runs=1000;
n=;
npAUC=repeat(0,runs,1);
npSE=repeat(0,runs,1);
PROC_a=repeat(0,runs,1);
PROC_b=repeat(0,runs,1);

```



```

PROC_AUC=repeat(0,runs,1);
pw=repeat(0,runs,1);
y=repeat(0,n,1);
v=repeat(0,n,1);
q=repeat(0,n,1);
p=repeat(0,n,1);
d=repeat(0,n,1);

do r=1 to runs;
    do i=1 to n;
        q[i]=rand('beta',1,1);
        v[i]=rand('bernoulli',q[i]);
        p[i]=exp(0+7*v[i])/(1+exp(0+7*v[i]));
        d[i]=rand('bernoulli',p[i]);

        if v[i]=1 & d[i]=1 then y[i]=rand('lognormal')#exp(1.45);
        if v[i]=0 & d[i]=0 then y[i]=rand('lognormal');
        if v[i]=1 & d[i]=0 then y[i]=rand('lognormal')#exp(0.2);
        if v[i]=0 & d[i]=1 then y[i]=rand('lognormal')#exp(0.2);
    end;
nh=sum(v);
nk=n-nh;
pw[r]=nk#nh;
repl=repeat(r,pw[r],1);
create ferhan var {y,v,d,p,q};
append;
use ferhan;
read all var {y} into yh where(v=1);
read all var {y} into yk where(v=0);

call sort(yk,1);
call sort(yh,1);
orth=sum(yh)/nh;
ortk=sum(yk)/nk;
sh=sqrt( (ssq(yh)-(sum(yh))##2/nh)/(nh-1));
sk=sqrt( (ssq(yk)-(sum(yk))##2/nk)/(nk-1));
a=(orth-ortk)/sh;
b=sk/sh;
PROC_a[r,1]=a;
PROC_b[r,1]=b;
z=a/sqrt(1+b##2);
pauc=cdf('normal',z,0,1);
PROC_AUC[r,1]=pauc;
u=repeat(0,nk,nh);
t=repeat(0,nk,nh);
uu=repeat(0,nk,nh);

```

```

do i=1 to nk;
  do j=1 to nh;
    if yh[j,1]>=yk[i,1] then u[i,j]=1;
    else u[i,j]=0;
    t[i,j]=1-((i-1)/nk);
    if yh[j,1]>yk[i,1] then uu[i,j]=1;
    if yh[j,1]=yk[i,1] then uu[i,j]=0.5;
    if yh[j,1]<yk[i,1] then uu[i,j]=0;
  end;
end;
tt=t(t);
ut=t(u);
uut=t(uu);
tij=btran(tt,nh,1);
uij=btran(ut,nh,1);
uuij=btran(uut,nh,1);
w=sum(uuij)/pw[r];
npAUC[r,1]=w;
q1=w/(2-w);
q2=(2*(w#w))/(1+w);
se_w=sqrt((w*(1-w)+(nh-1)*(q1-w#w)+(nk-1)*(q2-w#w))/pw[r]);
npSE[r,1]=se_w;

do i=1 to pw[r];
  if tij[i,1]=1 then tij[i,1]=1-0.0000000000000001;
end;

tij_probit=probit(tij);

if r=1 then x=tij_probit;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then x=insert(x,tij_probit,row,0);

if r=1 then ys=uij;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then ys=insert(ys,uij,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then ys=insert(ys,uij,row,0);

if r=1 then rep=rep1;
if r=2 then row=pw[1]+1;
if r=2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);
if r>2 then row=pw[r-1]+pw[r-2]+1;
if r>2 then rep=insert(rep,rep1,row,0);

```

```

close;
end;

NPROC_AUC=sum(npAUC)/runs;
NPROC_SE=sum(npSE)/runs;
PAR_ROC_a=sum(PROC_a)/runs;
PAR_ROC_b=sum(PROC_b)/runs;
PAR_ROC_AUC=sum(PROC_AUC)/runs;
print NPROC_AUC NPROC_SE;
print PAR_ROC_a PAR_ROC_b PAR_ROC_AUC;
FINISH;
run DATA;
create parametrik var {PROC_a, PROC_b, PROC_AUC,npAUC,npSE};
append;
create veri var {ys,x,rep};
append;
data veriler;
set veri;
run;

/* GENMOD Prosedürü*/
proc sort data=veriler;
by rep;
run;
ods listing close;
ods output ParameterEstimates=pe;
proc genmod data=veriler descending;
model ys=x / dist=b link=probit;
by rep;
run;
proc sort data=pe;
by Parameter;
run;
ods html body='c:\roc\proc.htm!';
proc means data=pe mean;
by Parameter;
run;
ods html close;

```

4. BULGULAR

4.1. Simülasyon Sonuçları

Yapılan simülasyonlar sonucunda Altın Standartlı ve Altın Standartsız durumda Normal dağılım ve Lognormal dağılım gösteren veri setlerinde parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerden elde edilen bulgular tablolar ve şekiller aracılığı ile aşağıda sırasıyla verildi.

4.1.1. Altın Standartlı Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları

Aşama-I kullanılarak yapılan simülasyonlar sonucu elde edilen parametre tahminleri, eğri altında kalan alanlar, yanlılıklar ve standart hatalar $n=50$, 100 ve 250 değerlerine göre Tablo 1’de verildi.

Tablo 1’e göre $n=50$ olduğunda a parametresine, parametrik yöntemde 0.0473 , PBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0752 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 1.2294 ’lük bir yakınsama elde edildi. a parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=50$ olduğunda b parametresine, parametrik yöntemde 0.0034 , PBF’li yarı parametrik yöntemde 0.1190 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.9598 ’lik bir yakınsama elde edildi. b parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=50$ olduğunda EAA parametresine, parametrik yöntemde 0.0002 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0136 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0314 , parametrik olmayan yöntemde 0.0027 ’lik bir yakınsama elde edildi. EAA parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi.

Tablo 1’e göre $n=100$ olduğunda a parametresine, parametrik yöntemde 0.0266 , PBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0242 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 1.1322 ’lik bir yakınsama elde edildi. a parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem PBF’li yarı parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=100$ olduğunda b parametresine, parametrik yöntemde 0.0061 , PBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0515 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.8334 ’lük bir yakınsama elde edildi. b parametresi

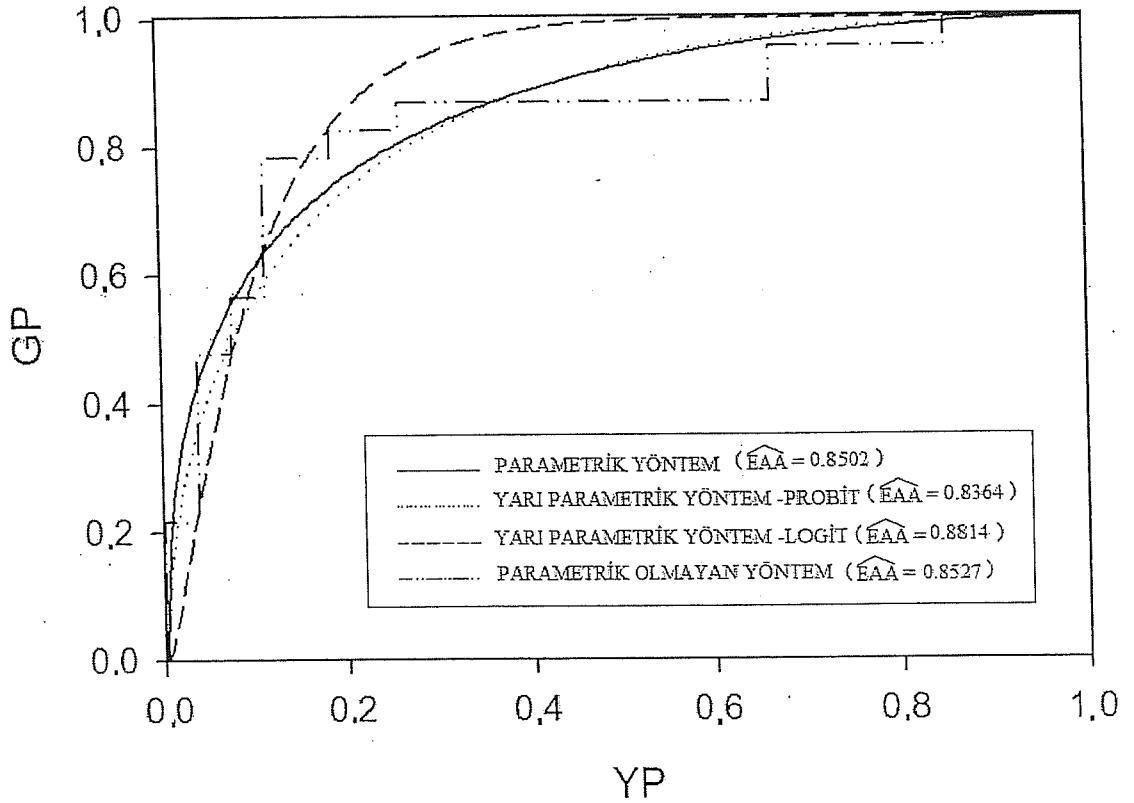
dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=100$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde 0.0007, PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0063, LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0419, parametrik olmayan yöntemde 0.0023'lük bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi.

Tablo 1'e göre $n=250$ olduğunda *a* parametresine, parametrik yöntemde 0.0015, PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0042, LBF'li yarı parametrik yöntemde 1.0726'lık bir yakınsama elde edildi. *a* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=250$ olduğunda *b* parametresine, parametrik yöntemde 0.0003, PBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0167, LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.7624'lük bir yakınsama elde edildi. *b* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=250$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.0003, PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0032, LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0469, parametrik olmayan yöntemde 0.0002'lik bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

Tablo 1. AS(+)
Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar ($a=1.40, b=0.90, EAA=0.85$)

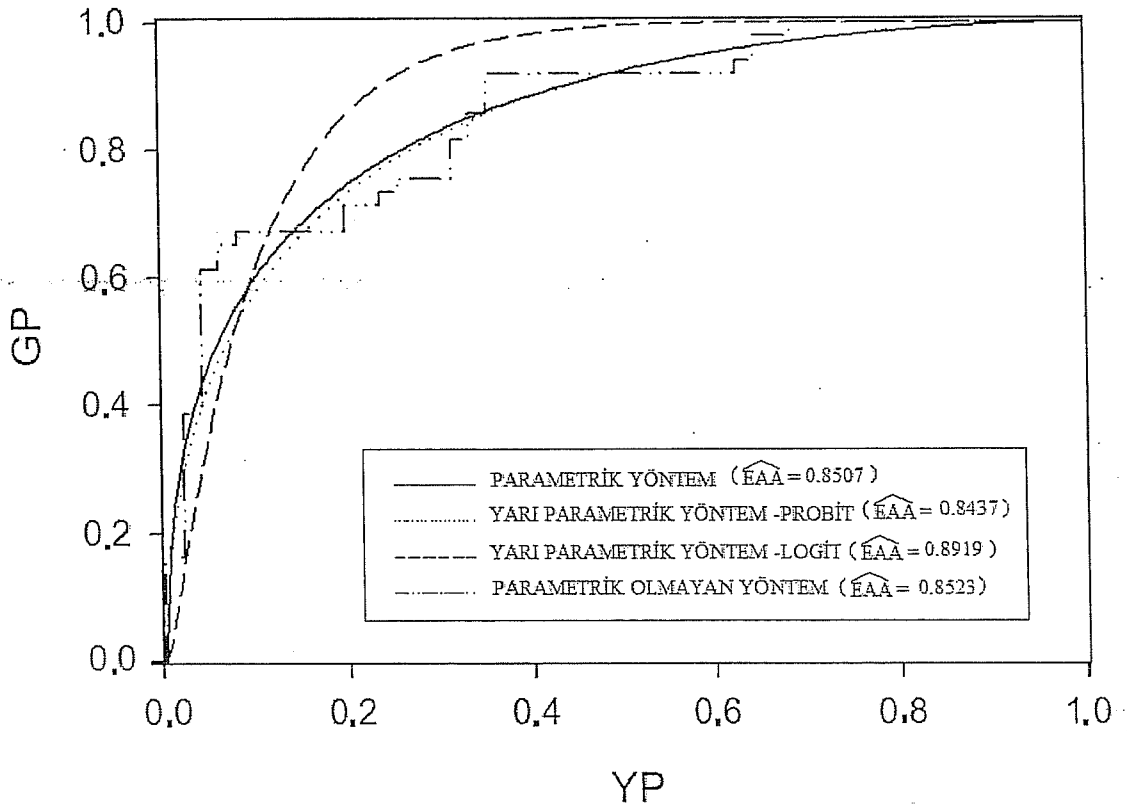
n	\hat{a}	Yanlılık	SH(\hat{a})	\hat{b}	Yanlılık	SH(\hat{b})	\hat{EAA}	Yanlılık	SH(\hat{EAA})	
50	Parametrik	1.4473	0.0473	0.3662	0.9034	0.0034	0.1894	0.8502	0.0002	0.0564
	Y.Parametrik (Probit)	1.4752	0.0752	0.5218	1.0190	0.1190	0.3574	0.8364	-0.0136	0.0576
	Y.Parametrik (Logit)	2.6294	1.2294	0.9959	1.8598	0.9598	0.6384	0.8814	0.0314	0.0554
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	-	-	0.8527	0.0027	0.0543
100	Parametrik	1.4266	0.0266	0.2516	0.9061	0.0061	0.1319	0.8507	0.0007	0.0376
	Y.Parametrik (Probit)	1.4242	0.0242	0.2959	0.9515	0.0515	0.2083	0.8437	-0.0063	0.0388
	Y.Parametrik (Logit)	2.5322	1.1322	0.5702	1.7334	0.8334	0.3754	0.8919	0.0419	0.0370
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	-	-	0.8523	0.0023	0.0385
250	Parametrik	1.4015	0.0015	0.1500	0.9003	0.0003	0.0822	0.8497	-0.0003	0.0230
	Y.Parametrik (Probit)	1.3958	-0.0042	0.1627	0.9167	0.0167	0.1192	0.8468	-0.0032	0.0234
	Y.Parametrik (Logit)	2.4726	1.0726	0.3142	1.6624	0.7624	0.2158	0.8969	0.0469	0.0223
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	-	-	0.8502	0.0002	0.0233

AS(+) durumunda normal dağılım gösteren ve 50 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.1'de görülmektedir. Şekilde başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntemin 0.8502 değeri ile parametrik yöntem olduğu görülmektedir. Yalancı pozitif ile gerçek pozitiflerin üst değerlerinde PBF'li yarı parametrik yöntemle parametrik yöntemden elde edilen eğrilerin üst üste bindiği Şekil 4.1'de görülmektedir. En yüksek EAA, 0.8814 değeri ile LBF kullanılarak oluşturulan yarı parametrik ROC eğrisi yöntemine aittir. Parametrik olmayan yöntem 0.85 değerine yakınsamasına rağmen düz olmayan bir eğri vermektedir.



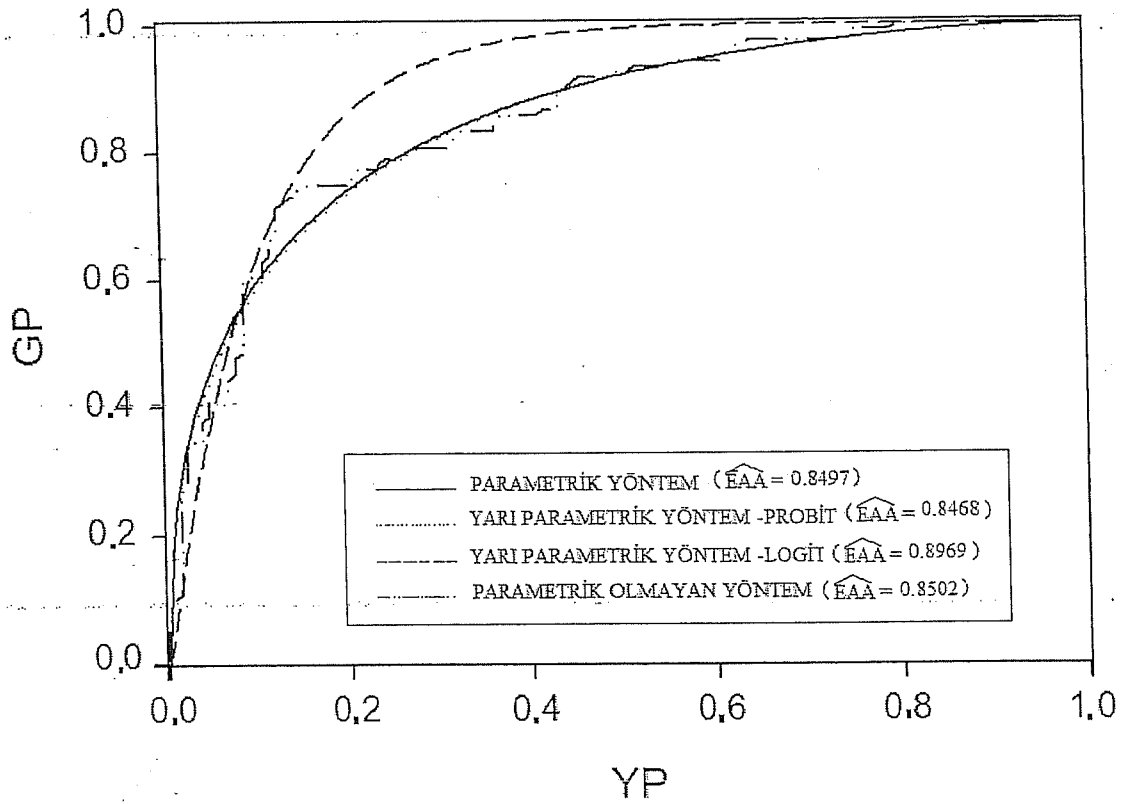
Şekil 4.1. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(+) durumunda normal dağılım gösteren ve 100 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.2'de görülmektedir. Şekilde başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem 0.8507 değeri ile parametrik yöntemdir. LBF'li yarı parametrik ROC eğrisine ait EAA 0.8919 değeri ile en yüksek alana sahiptir. Parametrik, PBF'li yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerden elde edilen eğrilerin alanları birbirlerine benzerlik göstermektedir. Fakat parametrik ile PBF'li yarı parametrik yöntemde ait ROC eğrilerinin birbirleri üzerine bindiği, parametrik olmayan yöntemden elde edilen eğrinin farklılaştığı ve düz olmayan bir eğri olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(+) durumunda normal dağılım gösteren ve 250 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.3'de görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8497 değeri ile parametrik yöntem ve 0.8502 değeri ile parametrik olmayan yöntemdir. Parametrik yöntem, PBF'li yarı parametrik yöntem ve parametrik olmayan yöntemlerden elde edilen ROC eğrileri birbirleri ile çakışmaktadır. LBF'li yarı parametrik ROC yönteminin EAA'sı 0.8969 değeri ile en yüksek alana sahiptir.



Şekil 4.3. AS(+) Durumda Normal Dağılım Gösteren $n=250$ örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

4.1.2. Altın Standartsız Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları

Aşama-II kullanılarak yapılan simülasyonlar sonucu elde edilen parametre tahminleri, eğri altında kalan alanlar, yanlılıklar ve standart hatalar $n=50$, 100 ve 250 değerlerine göre Tablo 2’de verildi.

Tablo 2’ye göre $n=50$ olduğunda a parametresine, parametrik yöntemde -0.1993 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.2408 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.6935 ’lik bir yakınsama elde edildi. a parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=50$ olduğunda b parametresine, parametrik yöntemde -0.2193 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.3369 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.1752 ’lik bir yakınsama elde edildi. b parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem LBF’li yarı parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=50$ olduğunda EAA parametresine, parametrik yöntemde -0.0187 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0262 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0477 , parametrik olmayan yöntemde -0.0140 ’lık bir yakınsama elde edildi. EAA parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

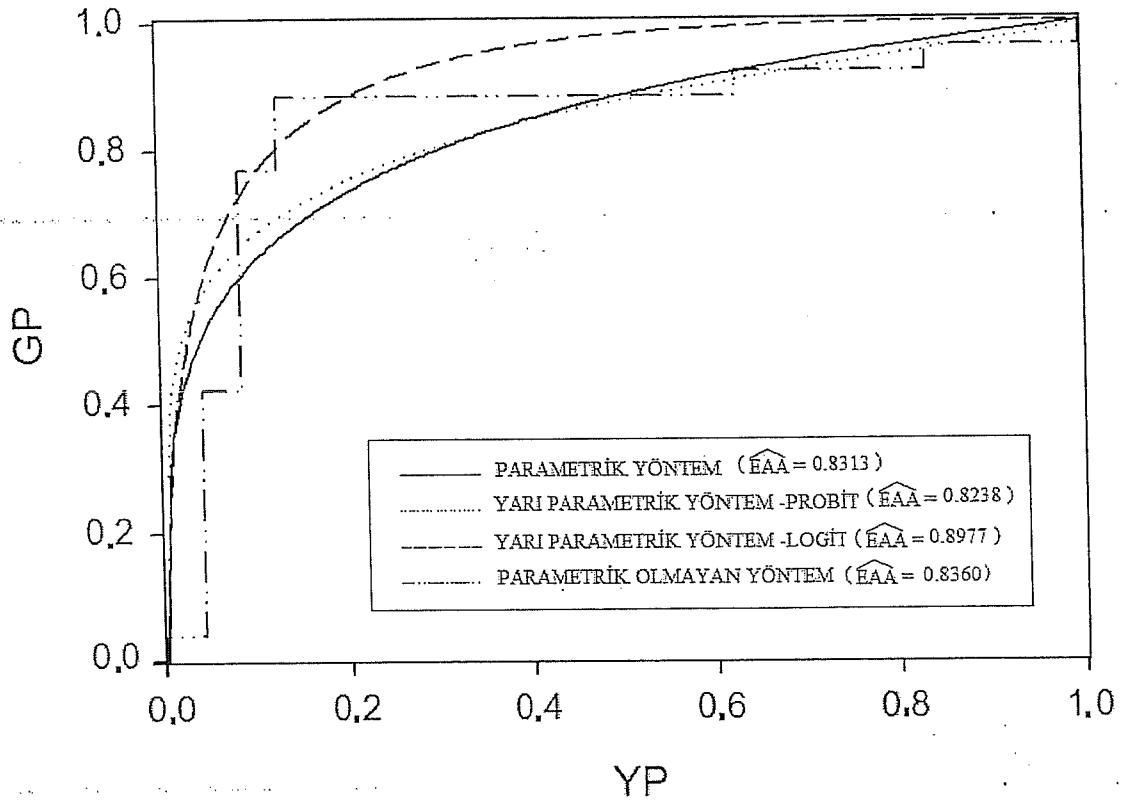
Tablo 2’ye göre $n=100$ olduğunda a parametresine, parametrik yöntemde -0.2122 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.2907 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.5164 ’lük bir yakınsama elde edildi. a parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=100$ olduğunda b parametresine, parametrik yöntemde -0.2219 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.3734 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0541 ’lik bir yakınsama elde edildi. b parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem LBF’li yarı parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=100$ olduğunda EAA parametresine, parametrik yöntemde -0.0169 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0183 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0591 , parametrik olmayan yöntemde -0.0118 ’lik bir yakınsama elde edildi. EAA parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

Tablo 2'ye göre $n=250$ olduğunda a parametresine, parametrik yöntemde -0.2162, PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.2809, LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.5272'lik bir yakınsama elde edildi. a parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=250$ olduğunda b parametresine, parametrik yöntemde -0.2206, PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.3697, LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0506'lık bir yakınsama elde edildi. b parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem LBF'li yarı parametrik yöntem olarak belirlendi. $n=250$ olduğunda EAA parametresine, parametrik yöntemde -0.0154, PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0134, LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0655, parametrik olmayan yöntemde -0.0104'lük bir yakınsama elde edildi. EAA parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

Tablo 2. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar ($\alpha=1.40$, $b=0.90$, $E_{AA}=0.85$)

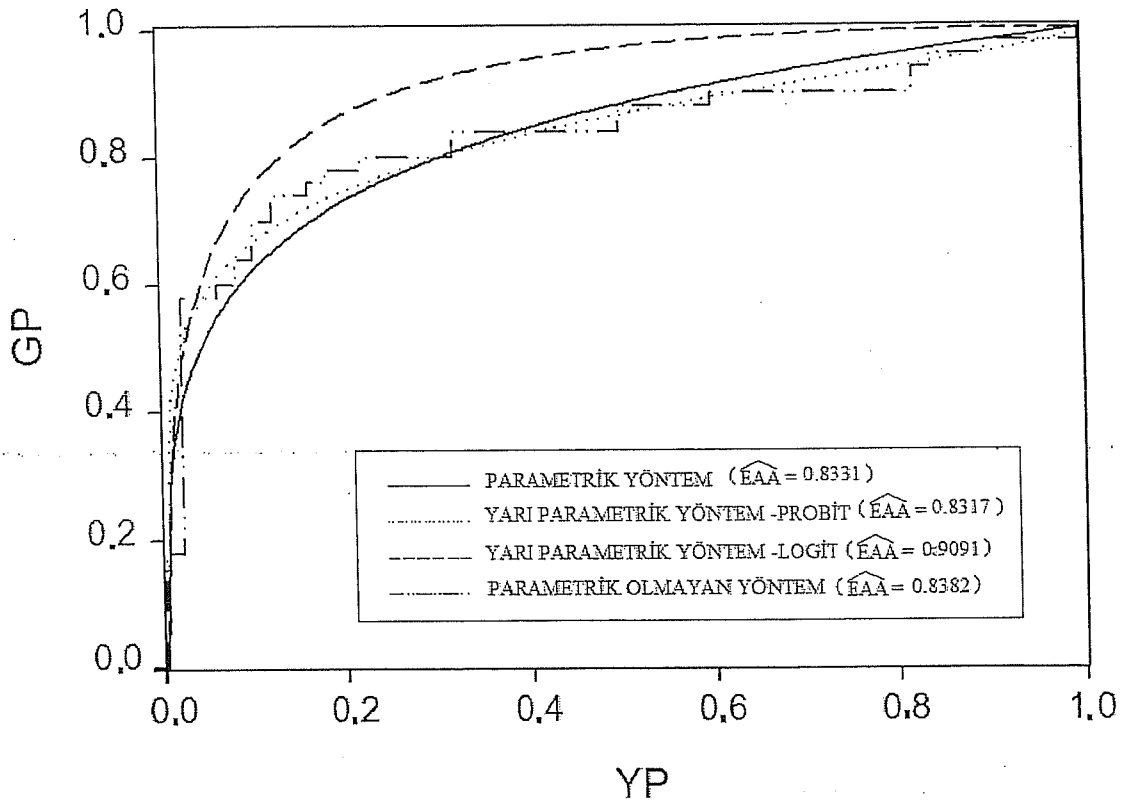
n	\hat{a}	Yanlılık	SH(\hat{a})	\hat{b}	Yanlılık	SH(\hat{b})	E_{AA}	Yanlılık	SH(E_{AA})	
50	Parametrik	1.2007	-0.1993	0.3070	0.6807	-0.2193	0.1768	0.8313	-0.0187	0.0534
	Y.Parametrik (Probit)	1.1592	-0.2408	1.1076	0.5631	-0.3369	0.5988	0.8238	-0.0262	0.0627
	Y.Parametrik (Logit)	2.0935	0.6935	4.2240	1.0752	0.1752	2.2436	0.8977	0.0477	0.0584
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	-	-	0.8360	-0.0140	0.0609
100	Parametrik	1.1878	-0.2122	0.2143	0.6781	-0.2219	0.1228	0.8331	-0.0169	0.0383
	Y.Parametrik (Probit)	1.1093	-0.2907	0.2170	0.5266	-0.3734	0.1275	0.8317	-0.0183	0.0429
	Y.Parametrik (Logit)	1.9164	0.5164	0.4208	0.9541	0.0541	0.2414	0.9091	0.0591	0.0390
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	-	-	0.8382	-0.0118	0.0422
250	Parametrik	1.1838	-0.2162	0.1350	0.6794	-0.2206	0.7829	0.8346	-0.0154	0.0248
	Y.Parametrik (Probit)	1.1191	-0.2809	0.1357	0.5303	-0.3697	0.0761	0.8366	-0.0134	0.0276
	Y.Parametrik (Logit)	1.9272	0.5272	0.2611	0.9506	0.0506	0.1444	0.9155	0.0655	0.0248
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	-	-	0.8396	-0.0104	0.0253

AS(-) durumunda normal dağılım gösteren ve 50 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.4'te görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8360 değeri ile parametrik olmayan ile 0.8313 değeri ile parametrik yöntemdir. PBF'li yarı parametrik yöntem ile parametrik yöntemden elde edilen ROC eğrileri benzerlik göstermektedir. LBF'li yarı parametrik ROC yönteminin EAA'sı 0.8977 değeri ile en yüksek alana sahiptir.



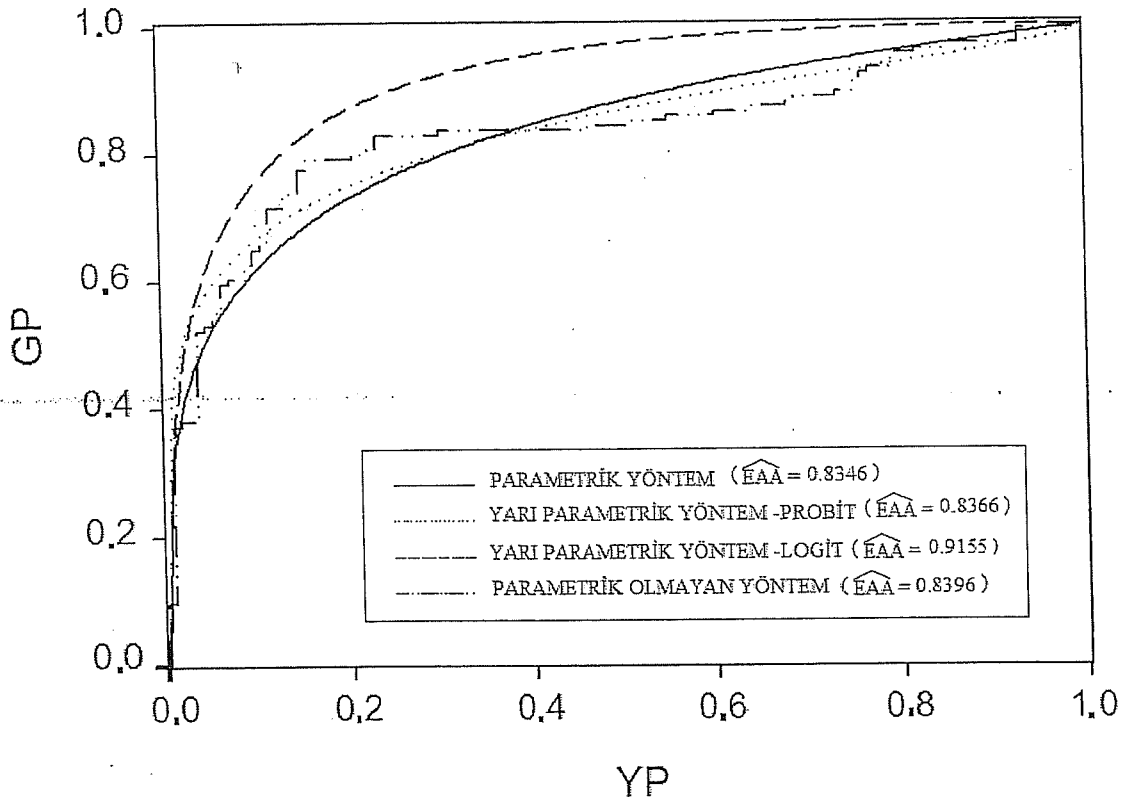
Şekil 4.4. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(-) durumunda normal dağılım gösteren ve 100 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.5'de görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8382 değeri ile parametrik olmayan, 0.8331 değeri ile parametrik yöntem ve 0.8317 değeri ile PBF'li yarı parametrik yöntemdir ve bu yöntemlerden elde edilen eğriler birbirleri ile çakışmaktadır. LBF'li yarı parametrik ROC yönteminin EAA'sı 0.9091 değeri ile en yüksek alana sahiptir.



Şekil 4.5. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren $n=100$ örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(-) durumunda normal dağılım gösteren ve 250 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.6'da görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8396 değeri ile parametrik olmayan, 0.8366 değeri ile PBF'li yarı parametrik yöntem ve 0.8346 değeri ile parametrik yöntemdir ve bu yöntemlerden elde edilen eğriler birbirleri ile çakışmaktadır. LBF'li yarı parametrik ROC yönteminin EAA'sı 0.9155 değeri ile en yüksek alana sahiptir.



Şekil 4.6. AS(-) Durumda Normal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

4.1.3. Altın Standartlı Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları

Aşama-III kullanılarak yapılan simülasyonlar sonucu elde edilen parametre tahminleri, eğri altında kalan alanlar, yanlılıklar ve standart hatalar $n=50$, 100 ve 250 değerlerine göre Tablo 3’de verildi.

Tablo 3’e göre $n=50$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.0977 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0223 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0191 , parametrik olmayan yöntemde -0.0050 ’lik bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

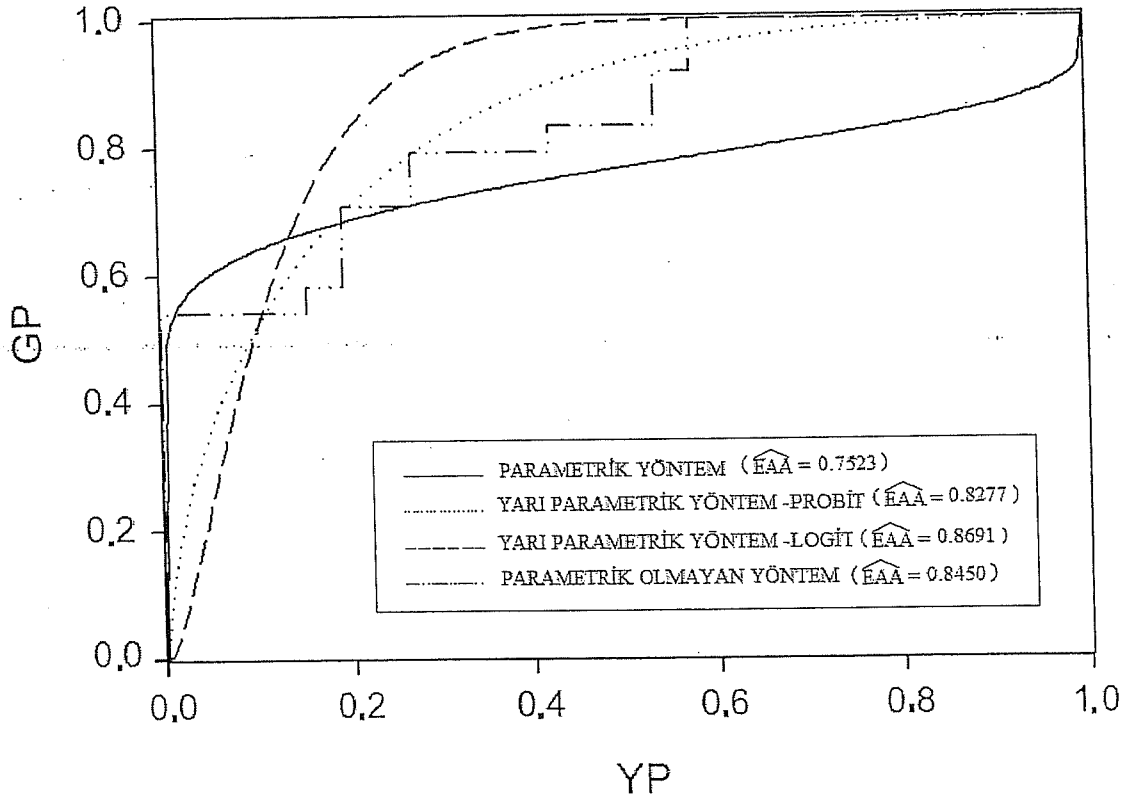
Tablo 3’e göre $n=100$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.0100 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0120 , LBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0311 , parametrik olmayan yöntemde -0.0028 ’lik bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

Tablo 3’e göre $n=250$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.0199 , PBF’li yarı parametrik yöntemde -0.0060 , LBF’li yarı parametrik yöntemde 0.0388 , parametrik olmayan yöntemde -0.0022 ’lik bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

Tablo 3. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar ($E_{AA}=0.85$)

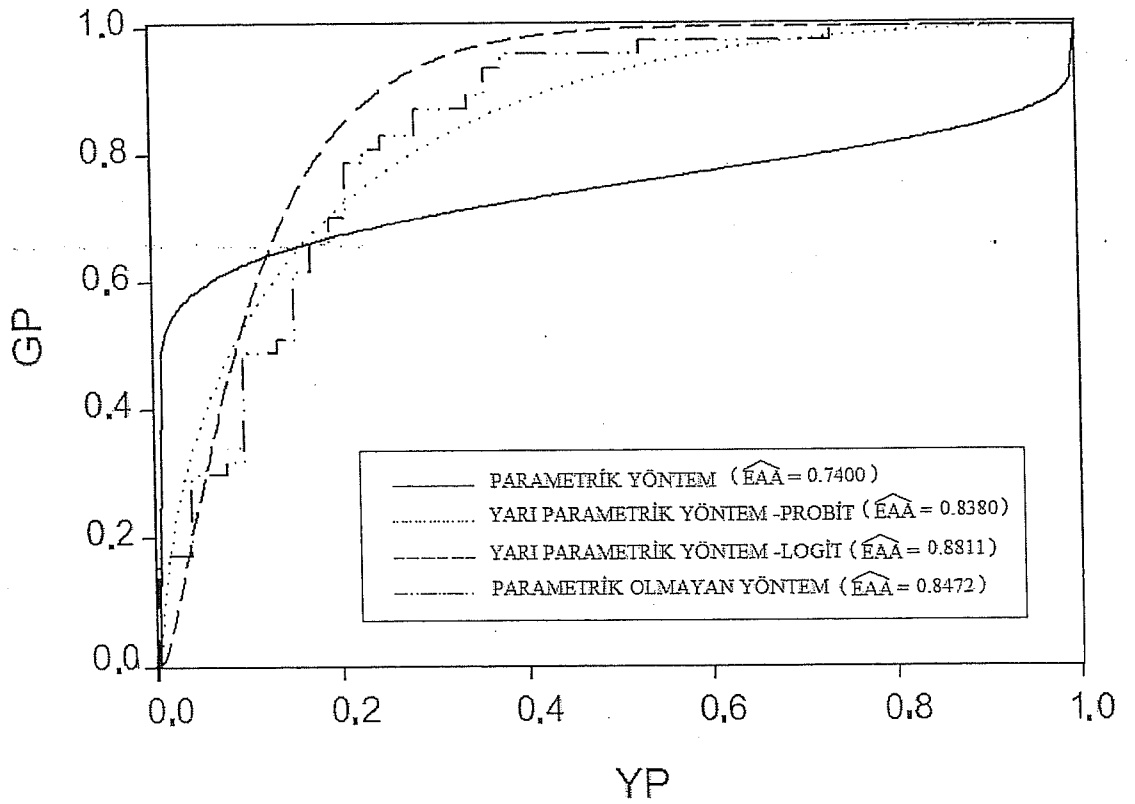
n		\hat{a}	SH(\hat{a})	\hat{b}	SH(\hat{b})	$E\hat{A}$	Yanlılık	SH($E\hat{A}$)
50	Parametrik	0.7276	0.1821	0.2854	0.1949	0.7523	-0.0977	0.0540
	Y.Parametrik (Probit)	1.4918	0.5256	1.1222	0.3907	0.8277	-0.0223	0.0561
	Y.Parametrik (Logit)	2.6549	0.9842	2.0324	0.6907	0.8691	0.0191	0.0551
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	0.8450	-0.0050	0.0556
100	Parametrik	0.6774	0.1366	0.2697	0.1521	0.7400	-0.1100	0.0419
	Y.Parametrik (Probit)	1.4725	0.3108	1.0682	0.2339	0.8380	-0.0120	0.0372
	Y.Parametrik (Logit)	2.6219	0.5893	1.9357	0.4193	0.8811	0.0311	0.0361
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	0.8472	-0.0028	0.0392
250	Parametrik	0.6385	0.1089	0.2505	0.0999	0.7301	-0.1199	0.0338
	Y.Parametrik (Probit)	1.4594	0.1759	1.0260	0.1295	0.8440	-0.0060	0.0245
	Y.Parametrik (Logit)	2.5931	0.3390	1.8555	0.2353	0.8888	0.0388	0.0239
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	0.8478	-0.0022	0.0247

AS(+) durumunda lognormal dağılım gösteren ve 50 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.7'de görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8450 değeri ile parametrik olmayan, 0.8691 değeri LBF'li yarı parametrik yöntemdir. PBF'li yarı parametrik ROC yöntemi 0.8277 değerini vermekle birlikte bu yöntemle ait eğri parametrik olmayan yöntemle ait ROC eğrisi ile çakışmaktadır. Parametrik ROC yöntemine ait EAA 0.7523 değeri ile en düşük alana sahiptir.



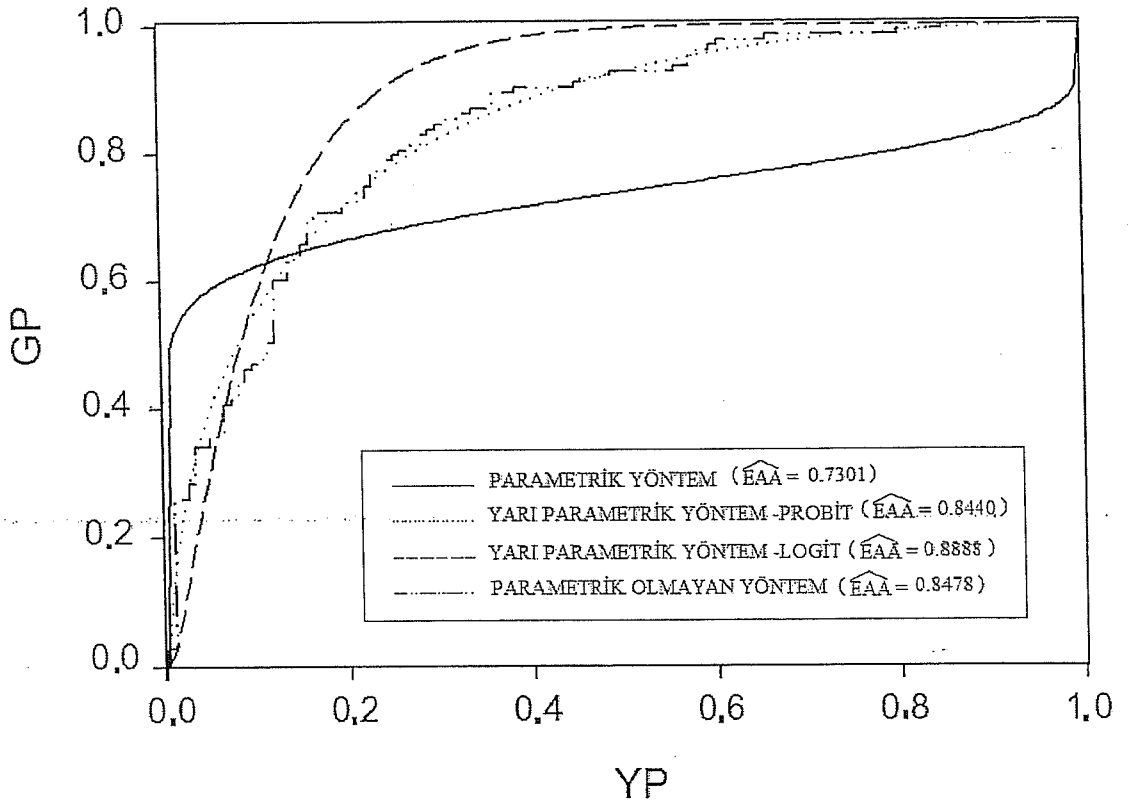
Şekil 4.7. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren $n=50$ örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(+) durumunda lognormal dağılım gösteren ve 100 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.8'de görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8472 değeri ile parametrik olmayan, 0.8380 değeri PBF'li yarı parametrik yöntemdir ve yöntemlere ait eğriler birbirleri ile çakışmaktadır. LBF'li yarı parametrik ROC yöntemi 0.8811 değeri ile en yüksek EAA'ya, parametrik ROC yöntemi 0.7400 değeri ile en düşük EAA'ya sahiptir.



Şekil 4.8. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(+) durumunda lognormal dağılım gösteren ve 250 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.9'da görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8478 değeri ile parametrik olmayan, 0.8440 değeri PBF'li yarı parametrik yöntemdir ve yöntemlere ait eğriler birbirleri ile çakışmaktadır. LBF'li yarı parametrik ROC yöntemi 0.8888 değeri ile en yüksek EAA'ya, parametrik ROC yöntemi 0.7301 değeri ile en düşük EAA'ya sahiptir.



Şekil 4.9. AS(+) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

4.1.4 Altın Standartsız Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Simülasyon Sonuçları

Aşama-IV kullanılarak yapılan simülasyonlar sonucu elde edilen parametre tahminleri, eğri altında kalan alanlar ve standart hatalar $n=50$, 100 ve 250 değerlerine göre Tablo 4'te verildi.

Tablo 4'e göre $n=50$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.1061 , PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0366 , LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0049 , parametrik olmayan yöntemde -0.0190 'lık bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem LBF'li yarı parametrik yöntem olarak belirlendi.

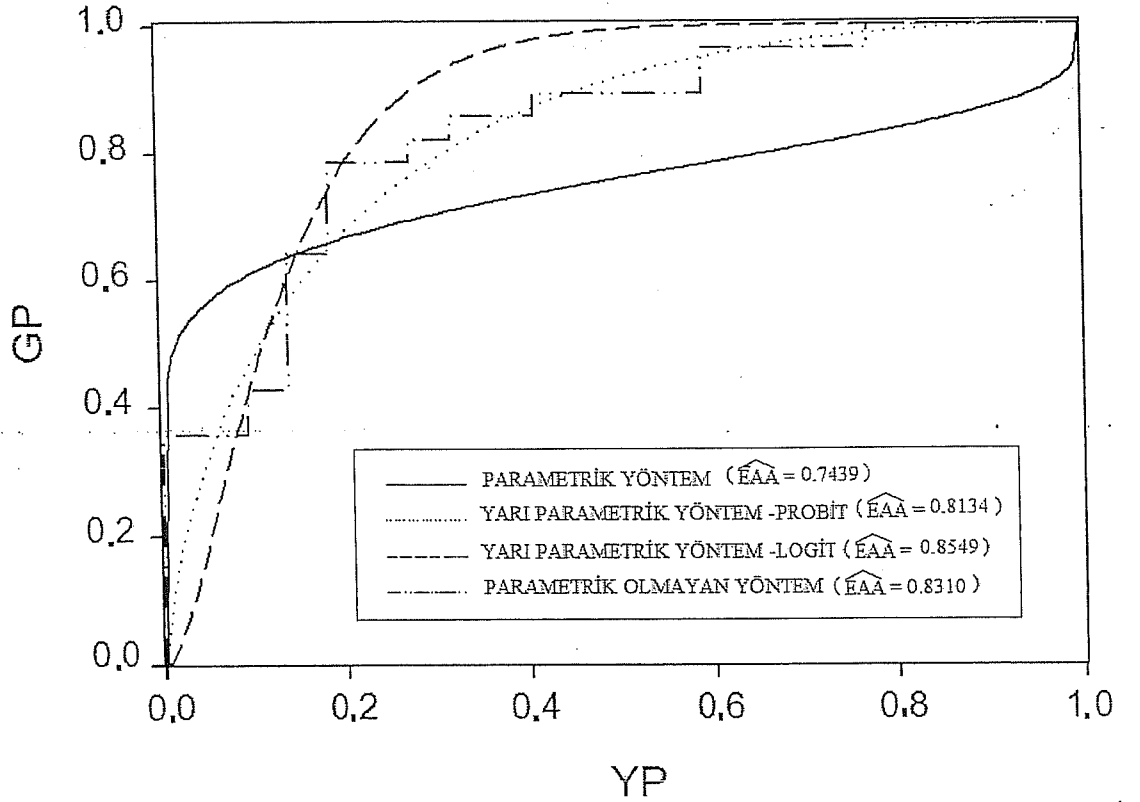
Tablo 4'e göre $n=100$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.0188 , PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0391 , LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0122 , parametrik olmayan yöntemde -0.0226 'lık bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem LBF'li yarı parametrik yöntem olarak belirlendi.

Tablo 4'e göre $n=250$ olduğunda *EAA* parametresine, parametrik yöntemde -0.1286 , PBF'li yarı parametrik yöntemde -0.0243 , LBF'li yarı parametrik yöntemde 0.0210 , parametrik olmayan yöntemde -0.0204 'lük bir yakınsama elde edildi. *EAA* parametresi dikkate alındığında yanlılığı en küçük olan yöntem parametrik olmayan yöntem olarak belirlendi.

Tablo 4. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren Veri Setleri için Karşılaştırmalar ($EAA=0.85$)

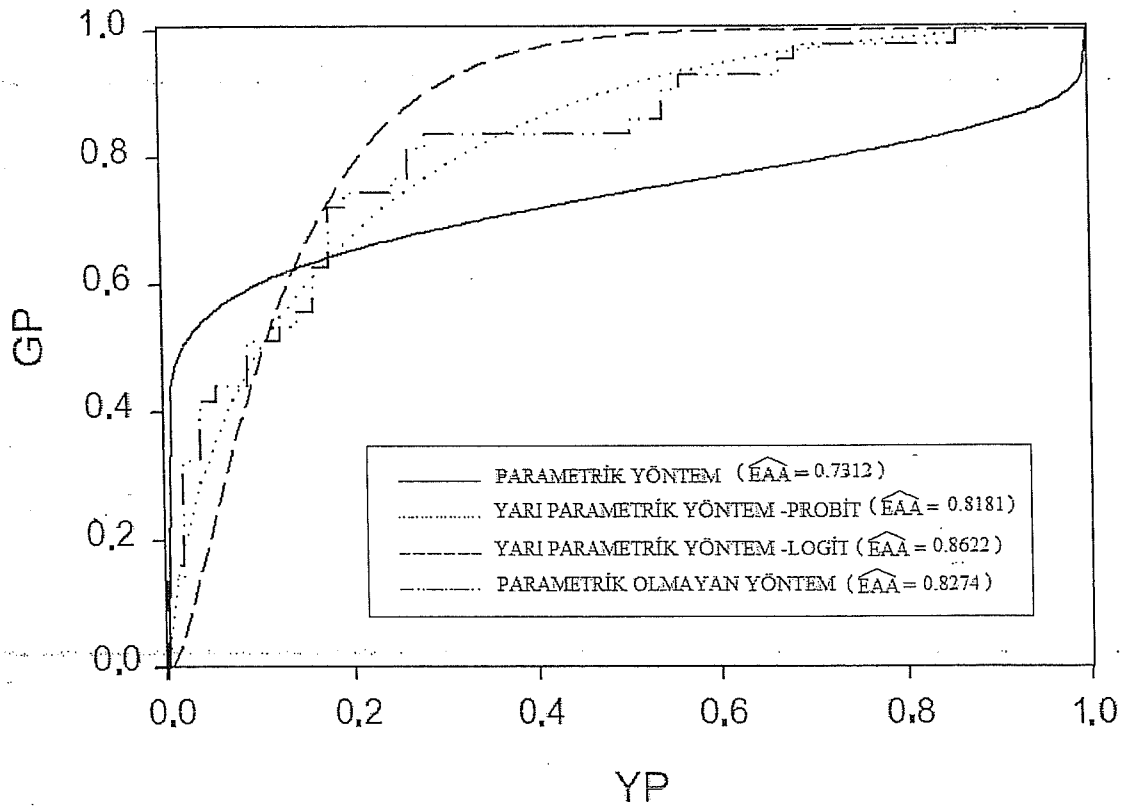
n	\hat{a}	SH(\hat{a})	\hat{b}	SH(\hat{b})	$E\hat{A}A$	Yanlılık	SH($E\hat{A}A$)	
50	Parametrik	0.7058	0.1763	0.3243	0.2373	0.7439	-0.1061	0.0548
	Y.Parametrik (Probit)	1.3922	0.4832	1.1118	0.3728	0.8134	-0.0366	0.0593
	Y.Parametrik (Logit)	2.4700	0.9026	2.0065	0.6550	0.8549	0.0049	0.0604
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	0.8310	-0.0190	0.0580
100	Parametrik	0.6569	0.1372	0.3108	0.1871	0.7312	-0.1188	0.0429
	Y.Parametrik (Probit)	1.3430	0.2834	1.0516	0.2109	0.8181	-0.0319	0.0413
	Y.Parametrik (Logit)	2.3775	0.5323	1.8909	0.3780	0.8622	0.0122	0.0419
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	0.8274	-0.0226	0.0414
250	Parametrik	0.6150	0.1003	0.2801	0.1163	0.7214	-0.1286	0.0319
	Y.Parametrik (Probit)	1.3557	0.1732	1.0298	0.1269	0.8257	-0.0243	0.0254
	Y.Parametrik (Logit)	2.3963	0.3276	1.8487	0.2301	0.8710	0.0210	0.0254
	Parametrik Olmayan	-	-	-	-	0.8296	-0.0204	0.0260

AS(-) durumunda lognormal dağılım gösteren ve 50 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.10'da görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8549 değeri ile LBF'li yarı parametrik yöntemdir ve bu yöntemle ait EAA, en yüksek alana sahiptir. Parametrik olmayan ROC yöntemine ait EAA değeri 0.8310 iken PBF'li yarı parametrik yöntemle ait EAA değeri 0.8134'tür ve bu yöntemlere ait eğriler birbirleri ile çakışmaktadır. Parametrik yöntemle ait EAA 0.7439 değeri ile en küçük EAA'ya sahiptir.



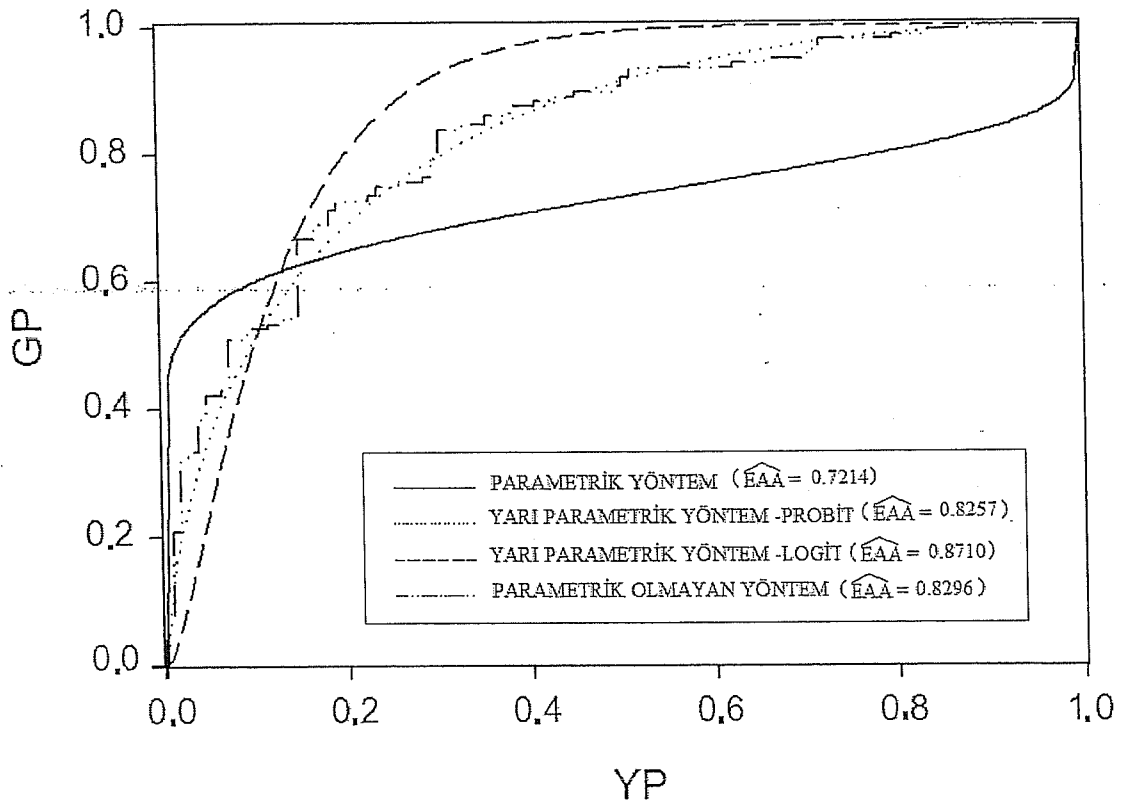
Şekil 4.10. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=50 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(-) durumunda lognormal dağılım gösteren ve 100 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.11'de görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8621 değeri ile LBF'li yarı parametrik yöntemdir ve bu yönteme ait EAA, en yüksek alana sahiptir. Parametrik olmayan ROC yöntemine ait EAA değeri 0.8274 iken PBF'li yarı parametrik yönteme ait EAA değeri 0.8181'dir ve bu yöntemlere ait eğriler birbirleri ile çakışmaktadır. 0.7312 değeri ile parametrik yönteme ait EAA en küçük alana sahiptir.



Şekil 4.11. AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=100 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

AS(-) durumunda lognormal dağılım gösteren ve 250 birimlik veri setine ait parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrileri Şekil 4.12’de görülmektedir. Başlangıç parametresi olan 0.85 değerini en çok yakınsayan yöntem, 0.8296 değeri ile parametrik olmayan yöntem ve 0.8710 değeri LBF’li yarı parametrik yöntemdir. PBF’li yarı parametrik yönteme ait EAA değeri 0.8257’dir ve yönteme ait eğri parametrik olmayan ROC eğrisi ile çakışmaktadır. 0.7214 değeri ile parametrik yönteme ait EAA en küçük alana sahiptir.



Şekil 4.12 AS(-) Durumda Lognormal Dağılım Gösteren n=250 örnek büyüklüğündeki veri setinden elde edilen ROC Eğrileri

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında Altın Standartlı ve Altın Standartsız durumlarda ROC eğrisi yönteminin parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan formları simülasyon uygulamaları ile karşılaştırılmıştır.

Altın standartlı (AS(+)) durumda normal dağılım gösteren veri setlerinde birim sayısı elli ($n=50$) olduğunda Probit Bağlantı Fonksiyonu'nu (PBF) ve Logit Bağlantı Fonksiyonu (LBF) kullanan yarı parametrik yöntemler yakınsama göstermezken, parametrik ve parametrik olmayan yöntemler başlangıç parametresini en çok yakınsayan yöntemler olmuştur. $n=100$ ve $n=250$ olduğunda parametrik, PBF'li yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler EAA için başlangıç parametresini en çok yakınsayan yöntemler olmuştur. LBF'li yarı parametrik yöntem ise birim sayıları $n=50$, 100 ve 250 olduğunda başlangıç parametresini aşırı tahminleme (overestimate) yapmıştır. Bu tahminler birim sayısı arttıkça giderek artış göstermiş ve başlangıç parametresinden de önemli düzeyde uzaklaşmıştır. Yöntemlerden elde edilen ROC eğrileri incelendiğinde parametrik ve yarı parametrik yöntemden elde edilen eğrilerin içbükey ve düz (concave and smooth) olduğu görülmektedir. Parametrik ve PBF'li yarı parametrik yöntem ROC eğrileri bütün birim sayılarında çakışmaktadır. Birim sayısı arttıkça parametrik olmayan ROC eğrisinin düzleşme eğiliminde olduğu, parametrik ve PBF'li yarı parametrik ROC eğrisi ile çakıştığı görülmektedir.

Zou ve ark. (2007) parametrik olmayan yöntemle elde edilen ROC eğrilerinin düzleştirme fonksiyonları ile düz bir eğri haline getirilebileceğini ama bu işlemlerin dağılım fonksiyonlarının tahminlerinden sapmalara neden olduğunu belirtmişlerdir (47). Fakat çalışmamızda parametrik olmayan yöntemin yanlılığının önemli düzeyde olmadığı saptanmıştır.

Hajian-Tilaki ve ark. (1997) küçük veri setlerinde parametrik olmayan ROC eğrilerinin düz olmayan bir eğri verdiğini göstermişlerdir (17). Çalışmamızda n değeri yükseldikçe parametrik olmayan ROC eğrilerinin de düzleşme eğiliminde olduğu gözlenmiş, ancak tam bir düz eğri sağlanamamıştır. Türetilmiş veri setlerinde dağılım

genişlikleri sabit alındığından küçük birim sayılı örneklerde ROC eğrisinin kesim noktalarının az olması nedeniye kesikli bir ROC eğrisi elde edilirken, n sayısı arttıkça bu kesiklilik sürekli bir ROC eğrisini yakınsamaktadır.

Yaohua (2006), ağırlıklandırılmış parametrik olmayan yöntemle klasik parametrik olmayan yöntemle göre daha düzleştirilmiş bir eğri elde etmiş ancak tam bir düzleştirme sağlayamamıştır (42).

Altın standartsız (AS(-)) koşulda normal dağılım gösteren veri setlerinde birim sayısı $n=50$ olduğunda PBF ve LBF'li yarı parametrik yöntem başlangıç parametresini yakınsamazken, parametrik ve parametrik olmayan yöntem başlangıç parametresini en çok yakınsayan yöntemler olmuştur. $n=100$ ve 250 olduğunda parametrik, PBF'li yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler EAA için başlangıç parametresini en çok yakınsayan yöntemler olmuştur. Yöntemlerin AS(+) duruma göre başlangıç parametresini yakınsaması azalmıştır. Örneğin $n=100$ için AS(+) durumunda parametrik yöntemde $E\hat{A}A=0.8507$ iken AS(-) durumunda $E\hat{A}A=0.8331$, $n=250$ için parametrik olmayan yöntemde $E\hat{A}A=0.8502$ iken AS(-) durumunda $E\hat{A}A=0.8396$ olmuştur. LBF'li yarı parametrik yöntem, $n=50$, 100 ve 250 olduğunda parametrelerin aşırı tahminlemesine neden olmuştur. Parametrik ve PBF'li yarı parametrik ROC eğrileri bütün birim sayılarında çakışmaktadır. Birim sayısı arttıkça parametrik olmayan ROC eğrisinin düzleşme eğiliminde olduğu, parametrik ve PBF'li yarı parametrik ROC eğrisi ile çakıştığı görülmektedir.

Literatürde AS(-) koşulunu inceleyen birçok çalışma vardır. Choi ve ark. (2006) AS(+)'lı koşullu verilerden, AS(-) verileri türeterek AS(+) ve AS(-) ROC eğrilerini karşılaştırmışlar, birbirleri ile çakışan ROC eğrileri elde etmişlerdir. Ancak n sayısını sabit tuttıkları için n sayısının etkisi üzerinde durmamışlardır (7). Hui ve Walter (1980), hasta ve sağlam birimlerin ayırımı en büyük benzerlik tahminlerini kullanarak duyarlılık ve özgüllük oranlarını hesaplamışlardır (22). Joseph ve ark. (1995) çalışmalarında hasta ve sağlam ayırımı hastalık prevalansının prior olasılıklarını kullanarak yapmıştır (25). Erkanlı ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada klasik hata modeli

ile Berkson hata modelini Bayesgil yöntemlerle birleştirerek AS(-) koşulunda ROC yöntemlerini karşılaştırmışlardır (11). Çalışmamızda hasta ve sağlam birimler gizli sınıf yönteminin klasik hata modeli ile tahmin edilmiştir.

AS(+) koşulda lognormal dağılım gösteren veri setlerinde $n=50$ ve $n=100$ için parametrik yöntem ile PBF'li ve LBF'li yarı parametrik yöntemler başlangıç parametresini yakınsamazken, parametrik olmayan yöntem yakınsamıştır. $n=250$ için en iyi yakınsamayı parametrik olmayan yöntem ve PBF'li yarı parametrik yöntem sağlamıştır. Parametrik yöntem, başlangıç parametresini tahminlemede yetersiz kalmıştır. LBF'li yarı parametrik yöntem ise aşırı tahminleme yapmıştır. Yöntemlere ait ROC eğrileri incelendiğinde $n=50$ için eğriler birbirinden farklılaşmakta, birim sayısı arttıkça parametrik olmayan yöntemle PBF'li yarı parametrik yönteme ait eğriler çakışmakta, LBF'li yarı parametrik yönteme ait eğri, bu iki eğriye yaklaşmaktadır. Parametrik yönteme ait eğri bütün eğrilerin altında bulunmaktadır.

AS(-) durumunda lognormal dağılım gösteren veri setlerinde başlangıç parametresini en iyi yakınsamayı $n=50$ ve 100 olduğunda LBF'li yarı parametrik ROC eğrisi yöntemi yaparken diğer yöntemler parametreyi yakınsamamışlardır. $n=250$ olduğunda başlangıç parametresini parametrik olmayan yöntem, LBF'li ve PBF'li yarı parametrik yöntem tahminleri yakınsamaktadır. Parametrik yöntem parametreyi tahminlemede yetersiz kalmıştır. Birim sayısı arttıkça LBF'li yarı parametrik yöntem ROC EAA'ları artmış, diğer iki yöntem EAA'ları ise farklı olmamak üzere daha düşük değerlerde kalmıştır.

Branscum (2005), yapılan simülasyon çalışmalarında parametrik olmayan ve yarı parametrik yöntemlerin parametrik yöntemler kadar iyi sonuç vermediğini belirtmiştir (2). Çalışmamızda normal dağılım gösteren veri setlerinde AS(+) durumunda en iyi sonucu parametrik yöntem vermekle birlikte parametrik olmayan ve PBF'li yarı parametrik yöntem de parametrik yöntem tahminlerine çok iyi bir şekilde yakınsamıştır. AS(-) durumda ise normal dağılım gösteren veri setlerinde ise parametrik yöntem, parametrik olmayan yöntem ve PBF'li yarı parametrik yöntem birbirlerine benzer sonuçlar vermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki simülasyon sonuçlarına göre; tanı testlerinin performansları değerlendirilirken;

- 1- Altın standartlı (AS(+)) durumda tanı testi ölçümlerinin dağılımına bakılmaksızın Probit Bağlantı Fonksiyonu'nu kullanan yarı parametrik ROC eğrisi yönteminin tercih edilmesini,
- 2- Altın standartsız AS(-) durumda tanı testi ölçümleri normal dağılım gösteriyorsa parametrik yöntem ya da Probit Bağlantı Fonksiyonu'nu kullanan yarı parametrik ROC eğrisi yönteminin, tanı testi ölçümleri normal dağılım göstermiyorsa Logit Bağlantı Fonksiyonu'nu kullanan yarı parametrik ROC eğrisi yönteminin tercih edilmesini,
- 3- Denemelerde, 50 birimin altında olmamak koşulu ($n \geq 50$) ile birim sayısının yöntemler üzerinde önemli farklılaşmalara neden olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Sadece AS(+) ve AS(-) durumların ve tanı testi değerlerine ait dağılım formlarının, yüksek geçerlilik ve güvenilirliğe sahip kesim noktalarının belirlenmesinde dikkate alınması gerektiğini

öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Bolstad, W.M., 2007, Introduction to Bayesian Statistics, A John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
2. Branscum, A.J., 2005, Epidemiologic modeling and data analysis bayesian parametric, nonparametric and semiparametric approaches, Dissertation, University of California, 240 pages. (unpublished)
3. Branscum, A.J., Johnson, W.O., Hanson, T.E., Gardner, I.A., 2008, Bayesian semiparametric ROC curve estimation and disease diagnosis, *Statistics in Medicine*, 27, 2474–2496 p.
4. Cai, T. and Moskowitz, C.S., 2004, Semi-parametric estimation of the binormal ROC curve for a continuous diagnostic test, *Biostatistics*, 5(4), 573–586 p.
5. Campbell, G., 1994, General methodology I: advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. *Stat Med.*, 13, 499–508 p.
6. Choi Y.K., Johnson, W.O., Thurmond, M.C., 2006, Diagnosis using predictive probabilities without cut-off, *Statistics in Medicine*, 25,699–717 p.
7. Choi, Y.K, Johnson, W.O., Collins, M.T., Gardner, I.A., 2006, Bayesian inferences for receiver operating characteristic curves in the absence of a gold standard, *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, 11(2), 210–229 p.
8. DeLong, E.R., DeLong, D.M., Clarke-Pearson, D.L., 1988, Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach, *Biometrics*, 44, 837-845 p.
9. Eng, J., 2005, Receiver operating characteristic analysis: a primer. *Acad Radiol.*, 12, 909–916 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

10. En e, C., Georgiadis, M.P., Johnson, W.O., 2000, Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown, *Preventive Veterinary Medicine*, 45, 61-81 p.
11. Erkanli, A., Sung, M., Costello, E.J., Adrian, A., 2006, Bayesian semi-parametric ROC analysis, *Statistics in Medicine*, 25,3905–3928 p.
12. Fosgate, G.T., Scott, H.M., Jordan, E.R., 2007, Development of a method for bayesian nonparametric ROC analysis with application to an ELISA for Johne’s disease in dairy cattle, *Preventive Veterinary Medicine* ,81, 178–193 p.
13. Garrett, E.S., Eaton, E.E., Zeger, S., 2002, Methods for evaluating the performance of diagnostic tests in the absence of a gold standard: A latent class model approach, *Stat. Med.*, 21, 1289–1307 p.
14. Gen, Y., 2003, Tanı testi alışmalarında metodolojik standartların kullanılması, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(4), 259-264 p.
15. Gentle, J.E., 2003, *Random Number Generation and Monte Carlo Methods*, Springer Inc., USA.
16. Gonen, M., 2007, *Analyzing Receiver Operating Characteristic Curves with SAS*, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
17. Hajian-Tilaki,K.O., Hanley, J.A., Joseph, L., Collet, J.P., 1997, A comparison of parametric and nonparametric approaches to ROC analysis of quantitative diagnostic tests, *Med Decis Making*, 17, 94-102 p.
18. Hardle, F., M ller, M., Sperlich, S., Werwatz, A., 2004, *Nonparametric and Semiparametric Models*, Springer Inc., Berlin.
19. Heijne, A., 1997, Recurrent varicocele: demonstration by 3D phase-contrast MR angiography, *Acta Radiol.*, 38(6), 1020-1022 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

20. <http://www.bepress.com/umichbiostat/paper39> (2007-24-04)
21. <http://www.stat.ncsu.edu/library/papers/mimeo2592.pdf> (2007-30-07)
22. Hui, S. L., and Walter, S.D., 1980, Estimating the error rates of diagnostic tests, *Biometrics*, 36, 167–171 p.
23. Hui, S.L., and Zhou, X.H., 1998, Evaluation of diagnostic tests without gold standards, *Statistical Methods in Medical Research*, 7, 354-370 p.
24. Johnson, W.O., Gastwirth, J.L., Pearson, L.M., 2001, Screening without a “Gold Standard”: The Hui-Walter paradigm revisited, *American Journal of Epidemiology*, 153(9), 921-924 p.
25. Joseph, L., Gyorkos, T.W., Coupal, L., 1995, Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard, *American Journal of Epidemiology*, 141(3), 263-272 p.
26. Kalos, M.H. and Whitlock, P.A., 2004, Monte Carlo Methods, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim.
27. Kawinski, E., Levine, E., Chadha, K., 2002, Thiophilic interaction chromatography facilitates detection of various molecular complexes of prostate-specific antigen in fluids, *Prostate*, 50, 145-153 p.
28. Lasko, T.A., Bhagwat, J.G., Zou, K.H., Ohno-Machado, L., 2005, The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics, *J Biomed Inform.*, 38, 404–415 p.
29. Lusted, L.B., 1971, Signal detectability and medical decision making, *Science*, 171, 1217–1219 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

30. Ndrepepa, G., Braun, S., Kastrati, A., Schömig, A., 2007, Area under ROC curve, sensitivity, specificity of N-terminal probrain natriuretic peptide in predicting mortality in various subsets of patients with ischemic heart disease, *Clin Res Cardiol*, 96, 763–765 p.
31. O'Malley, A.J., Zou, K.H., Fielding, J.R., Tempany, C.M.C., 2001, Bayesian regression methodology for estimating a receiver operating characteristic curve with two radiologic applications: prostate biopsy and spiral CT of ureteral stone, *Acad Radiol.*, 8, 713–725 p.
32. Obuchowski, N.A., 2003, Receiver operating characteristic curves and their use in radiology, *Radiology*, 229,3–8 p.
33. Özdamar, K., 2003, SPSS ile Biyoistatistik, Kaan Kitabevi, Eskişehir.
34. Pepe, M.S., 2000, An interpretation for the ROC curve and inference using GLM Procedures, *Biometrics*, 56, 352-359 p.
35. Pepe, M.S., 2003, *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*, Oxford University Press, USA.
36. Pouillot, R., Gerbier, G., Garder, I.A., 2002, “TAGS”, a program for the evaluation of test accuracy in the absence of a gold Standard, *Preventive Veterinary Medicine*, 53, 67-81 p.
37. Qin, J. and Zhang B., 2003, Using logistic regression procedures for estimating receiver operating characteristic curves, *Biometrika*, 90 (3), 585-596 p.
38. Ross, S.M., 2006, *Simulation*, Elsevier Inc., USA.
39. Shapiro, D.E.,1999, The interpretation of diagnostic tests, *Stat Methods Med Res.*,8,113–134 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

40. Swets, J. A., 1973, The relative operating characteristic in psychology, *Science*, 182, 990-1000 p.
41. Tanner, W. P. and Swets, J. A., 1954, "A decision-making theory of visual detection", *Psychological Review*, 61, 401-409 p.
42. Yaohua, H., 2006, Nonparametric methods for receiver operating characteristic curve analysis in genomic studies and diagnostic medicine, Dissertation, University of Toronto, 161 pages. (unpublished)
43. Zhang, B., 2005, A semiparametric hypothesis testing procedure for the ROC curve area under a density ratio model, *Computational Statistics & Data Analysis*, 50, 1855 – 1876 p.
44. Zhang, Z., 2004, Semiparametric least squares analysis of the receiver operating characteristic curve, Dissertation, University of Washington, 122 pages. (unpublished)
45. Zhou, X.H, Obuchowski, NA, McClish, DK., 2002, *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*, Wiley & Sons, New York.
46. Zou, K.H. and Hall, W.J., 2000, Two transformation models for estimating an ROC curve derived from continuous data, *J.Appl.Statist.*, 27, 621-631 p.
47. Zou, K.H., O'Malley, A.J. Mauri, L., 2007, Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models, *Circulation*, 115, 654-657 p.
48. Zweig, H. and Campbell, G., 1993, Receiver-operating characteristic (ROC) Plots. A fundamental evaluation tool in clinical medicine, *Clinical Chemistry*, 39 (4), 561-577 p.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ferhan ELMALI
Doğum tarihi ve yeri : 1979 - Almanya
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
İletişim adresleri : Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü, Kayseri

Eğitim Durumu

İlkokul	Nazilli Fatih İlkokulu	1986-1991
Ortaokul	Nazilli Mehmet Akif Ersoy Ortaokulu	1991-1993
Lise	Nazilli Lisesi	1993-1997
Lisans	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen – Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü	1998-2003
Yüksek Lisans	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyostatistik Yüksek Lisans Programı	2003-2005
Doktora	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyostatistik Doktora Programı	2005-

Yabancı Dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

<u>Görev Ünvanı</u>	<u>Görev Yeri</u>	<u>Yıl</u>
Uzman	Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü	2007-