

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Köpeklerin Parvoviral Enterit Hastalığı Teşhisinde Bazı Hemogram
Değerlerinin Roc Eğrisi İle İncelenmesi**

Merve BOSAT

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Prof. Dr. M. Emin TEKİN

KONYA- 2018

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Merve BOSAT tarafından savunulan bu çalışma jürimiz tarafından Biyoistatistik Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mehmet Emin TEKİN
Selçuk Üniversitesi -

İmza

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Emin TEKİN
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Agah TEKİNDAL
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Doğukan ÖZEN
Ankara Üniversitesi -

İmza

ONAY:

Bu tez Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ve tarih vesayılı kararıyla kabul edilmiştir.

-

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında her zaman sonsuz desteği ile yanımda olan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Emin TEKİN'e bana yardımlarını esirgemediği için çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamı hazırlarken görüş ve destekte bulunan Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Agah TEKİNDAL hocama çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken her daim bana güç ve cesaret veren, çeviri yaparken İngilizce dilini bana daha çok sevdiren Doç. Dr. Paulus TORKKİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her alanında varlıkları ile güç bulduğum, yaptığım her işi daha kıymetli kılan, bu uzun yolda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım annem ve babam Müfide ve Cevat BOSAT'a ve her daim bana destek olan Kübra YAKASIZ arkadaşşıma, Adem ÇEP abime sonsuz teşekkür eder, saygılar sunarım.

İçindekiler

Simgeler ve Kısaltmalar	4
1. GİRİŞ	12
1.1. Genel Bilgiler	12
1.1.1. Altın Standart Test (Kesin Olan Test)	12
1.1.2. Teşhis Testi (Kesin Olmayan Test)	13
1.2. Roc Analizi Yöntemi	16
1.2.1. Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	17
1.2.2. Kesim (Cut – Off) Değeri	18
1.3. Roc Eğrisi	18
1.3.1. Parametrik Yöntem ile Roc Eğrisi Altında Kalan Alanın Bulunması	21
1.3.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile Roc Eğrisi Altında Kalan Alanın Bulunması	22
1.3.3. Eğri Altında Kalan Alanın İstatistiksel Açıdan Anlamlılık Testinin Uygulanması	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1. Gereç	29
2.2. Yöntem	29
3. BULGULAR	31
3.1. Roc Eğrilerinin Çoklu Karşılaştırılması	36
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
6. KAYNAKLAR	46
7. EKLER	48
Ek A: Etik Kurul Kararı	48
8. ÖZGEÇMİŞ	49

Simgeler ve Kısaltmalar

ROC: Receiver Operating Characteristic

Medcalc (MedicalCalculator) : Tıbbi Hesap Programı

AUC (Area Under the Curve) : Eğri Altında Kalan Alan

Cut – Off: Kesim Değeri

H+ : Gerçekte hasta olanlar

H-: Gerçekte sağlıklı olanlar

T+: Teşhis testine göre hasta olanlar

T-: Teşhis testine göre sağlıklı olanlar

DPO: Doğru Pozitif Oranı,

DNO: Doğru Negatif Oranı

YNO: Yanlış Negatif Oranı

YPO: Yanlış Pozitif Oranı

LR+ = Pozitif Olabilirlik Oranı

LR- = Negatif Olabilirlik Oranı

RBC: Alyuvar

WBC: Akyuvar

HCT: Hematocrit

LYM%: Lenfosit yüzdesi

LYM#: Lenfosit sayısı

MON%: Monosit yüzdesi

MON#: Monosit sayısı

MPV: Trombositlerin ortalama büyüklüğü

PDW: Trombositlerin dağılım genişliği

HB: Hemoglobin

MCV: Alyuvar büyüklüğü

MCH: Alyuvarların hemoglobin taşıma kapasitesi

MCHC: Alyuvarlardaki (yani eritrositlerdeki) toplam hemoglobin konsantrasyon yüzdesi

RDW: Eritrositlerin dağılım genişliği

PCT: Kandaki prokalsitonin miktarı

dl: Desilitre

fl: Femtolitre

g: Gram

m³: Metreküp

pg: Pikogram

α : Alfa

β : Beta

ϵ : Epsilon

Θ : Thita

μ : Mü

σ : Sigma

Φ : Fi

Şekiller Listesi

Şekil 1.1: Performansları Gösteren Roc Eğrisi.....	17
Şekil 1.2: Yanlış Pozitif Oranı t' ye Denk Gelen ROC (t) Değerlerinin Eğrisi.....	20
Şekil 1.3: Duyarlılık ve (1-Seçicilik) Değerlerinden Oluşan Roc Eğrisi.....	24
Şekil 1.4: A, B, C ve D testleri olmak üzere dört farklı test için Roc eğrisi.....	25
Şekil 3.1: İncelenen parametrelerin ROC eğrisi grafikleri	40
Şekil 3.2: RDW, LYM#, MCHC, MCV, PCT ve HCT Parametrelerinin Karşılaştırılması Sonucu Roc Eğrilerinden Oluşan Grafik	40



Çizelge Listesi

Çizelge 1.1: Teşhis Testlerinin Değerlendirilmesi Tablosu	13
Çizelge 3.1: Köpeklerde incelenen parametrelere ait ölçülen değerlerin bazı tanımlayıcı istatistikleri	31
Çizelge 3.2: Tüm köpeklerin (n=103) incelenen parametrelerine ait teşhis testi sonuçlar	32
Çizelge 3.3: Anlamlı çıkan parametrelerin kesim noktası tablosu	34
Çizelge 3.4: Önemli parametrelerin Roc eğrilerinin çoklu karşılaştırması sonuçları	36



ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Köpeklerin Parvoviral Enterit Hastalığı Teşhisinde Bazı Hemogram Değerlerinin ROC Eğrisi İle İncelenmesi

Merve BOSAT

Biyoistatistik Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA-2018

Çalışmanın amacı, kliniklere getirilen hasta hayvanlardan alınan kanlardan yapılan tahliller ile elde edilen hematolojik değerlerde, hastalık teşhisi için Roc eğrileri ile kestirim noktaları bulmaktır. Böylece teşhisin daha kolay ve kesin yapılmasını sağlayacak ve tanı teşhis tedavi sürecinde karar almayı güçlendirecek sonuçlar elde etmektir.

Çalışma için, hasta köpek verisi olarak Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniklerine getirilen 50 parvo virüs hastası köpeğe ait kan tahlili verisi ile sağlıklı köpek verisi olarak kliniğe getirilen 20 sağlıklı köpeğin kan tahlili verisi kullanılmıştır. Sağlıklı köpek verisi, Konya Büyükşehir Belediyesi Hayvan Barınaklarında barındırılan 33 sağlıklı köpekten alınan kan numuneleri ile 53'e çıkartılmıştır. Kanlar Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Laboratuvarında analiz edilmiştir. Hasta ve sağlıklı köpeklerin hematolojik değerleri bilgisayar paket programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiş olup hastalık ve sağlık için en iyi kestirim noktaları Roc eğrisi yöntemi ile belirlenmiştir. Paket program olarak Med Calc Version 16 (Deneme Sürümü) ve SPSS 20 kullanılmıştır.

Çalışmada, ROC eğrisi altında kalan alanlar dikkate alınarak hastalık teşhisinde etkili parametreler belirlenmiştir. Buna göre 0,93 değeri ile en yüksek alana sahip olan ve trombositlerin dağılım genişliği anlamına gelen RDW parametresi sınıflandırma gücü en yüksek parametre olarak belirlenmiştir. RDW için kesim noktası 12.4 bulunmuştur. İkinci sırada etkili parametre 0,75 değeri ile LYM# parametresi olmuştur. LYM# için kestirim noktası 2.69'dur. Bunların yanı sıra MCHC (0,74), MCV (0,73) ve PCT (0,73) alan değerleri ile MCHC, MCV, PCT ve WBC parametreleri de önemli derecede ayırıcı güce sahiptir. Bu parametrelerin kestirim noktaları da MCHC için 31.7, MCV için 62.9, PCT için 0.25 ve WBC parametresinin ise 6,59'dur. Böylece, kan değerlerini değerlendiren hekim, kestirim noktalarına göre karar verebilir. Örneğin; RDW parametresi için 12.4 kesim değerinin üstünde olanları hasta kabul edecektir.

Abstract

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Examination of Some Hemogram Values by ROC Curve in the Diagnosis of Parvo Viral Enteritis in Dogs

Merve BOSAT

Department of Biostatistics

MASTER'S THESIS / KONYA-2018

The aim of this study is to find a critical point with Roc curves for the diagnosis of the disease in hematological values obtained through blood tests from the patient animals brought to clinics. In this way, it is possible to make the diagnosis easier and more precise and to obtain results that will strengthen the decision taking process in the diagnosis process.

For this study, with the blood analysis data of 50 parvo virus infected dogs brought to the Internal Medicine Clinics of Selcuk University Veterinary Faculty and Istanbul University Veterinary Faculty and blood analysis data of 20 healthy dogs brought to the clinic as healthy dog data were used. Healthy dog data was increased to 53 with blood samples taken from 33 healthy dogs hosted in the animal shelters of Konya Metropolitan Municipality. Blood Selcuk University Veterinary Faculty in the internal medicine clinic laboratory was analyzed. Hematological values of patients and healthy dogs were analyzed by computer package program and the best critical points determinants for disease and health were determined by ROC curve method. As a package program, Med Calc version 16 (trial version) and SPSS 20 were used.

In this study, effective parameters were determined in the diagnosis of disease by taking into consideration the areas under the ROC curve. The most important parameter is the RDW parameter, which means the distribution width of platelets, which has the highest area with 0.93 value, and is determined as the most effective parameter. The cutting point for RDW was 12.4. In the second order, the effective parameter was the Lym# parameter with a value of 0.75. For Lym, the cutting point is 2.69. These were followed by MCHC (0.74), MCV (0.73), PCT (0.73) and WBC(0,67) field values and MCHC, MCV, PCT and Wbc parameters respectively. The cutting points of these parameters are 31.7 for MCHC, 62.9 for MCV and 0.25 for PCT. Thus, the physician evaluating the blood values can

decide by cutting point. For example; For the RDW parameter, the patient will accept those above the cut-off value of 12.4.



1. GİRİŞ

Köpeklerde Parvoviral enterit diğer bir adı ile kanlı ishal hastalığı; hayati öneme sahip bulaşıcı ve ölümcül viral bir hastalıktır. Bu virüs, daha çok kanin parvovirüs Tip-2 (CPV-2) olarak bilinmektedir. Bağışıklığın yeterli olmamasından dolayı bu virüs, 1980 yılında salgınlara neden olarak dünya çapında hızla yayılmıştır. Köpek parvovirüsü 2 önemli virüslerden biridir (Er 2013, Nandi ve Kumar 2010).

Parvoviral enterit hastalığının, daha çok 12 aylıktan küçük köpeklerde şiddetli ve ölümcül enfeksiyonlara neden olduğu görülmektedir. Köpeklerde bu hastalığı işaret eden iki semptom vardır. Birincisi sindirim sistemini etkileyen durum; ishal (kanlı veya kansız), şiddetli kusma, aşırı kilo kaybı, iştah azalması gibi durumlardır ve 12 aylığa kadar olan köpeklerde görülür. Diğer semptom olan kardiyak durum ise kalp kaslarının etkilenmesiyle oluşan hasar ile ani kalp yetmezliği sonucu ortaya çıkarak 24 saat içerisinde ani ölümler meydana gelebilir ve daha çok 8 haftalığa kadar olan yavrularda görülür (Er 2013).

Köpeklerde parvoviral enteritin görülme sıklığının, erkek köpeklerde dişilere göre 2 kat daha fazla olduğu; hastalığın yaz aylarında kış aylarına göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (Houston ve ark 1996). Virüs dışkı yolu ile saçılır ve bulaşır. En dirençli virüstür. Klinik ortamda 5-6 ay kadar canlılığını koruyabilir.

Bilimsel çalışmalarda istatistiğin yeri ve önemi büyüktür. İstatistik sadece bilimsel araştırmalarda değil uygulama alanlarında da oldukça pratik sonuçlar üreterek kullanıcılara yardımcı olmaktadır. Özellikle tıp ve veterinerlik alanında hasta ve sağlamları ayırmada önemli testler ve teknikler kullanılmaktadır. Teşhis testleri ve Roc analiz bu yöntemlerdendir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Altın Standart Test (Kesin Olan Test)

Tıpta altın standart test, teşhis testine karşı referans olarak kabul edilen, gerçek durumu en iyi yansıtan, hasta ve sağlamları birbirinden kesin bir biçimde ayıran test olarak kabul edilir. Gerçekte hasta olan bir kişiye %100 ihtimalle hasta, gerçekte sağlıklı olan bir kişiye de %100 ihtimalle sağlam olduğunu gösteren testtir.

Bu testler genelde riskli, ucuz olmayan veya kullanılması kolay olmayan yöntemlerdir. Otopsi sonucu, buna örnek olarak verilebilir (Karakaya 2012).

1.1.2. Teşhis Testi (Kesin Olmayan Test)

Teşhis testleri, sonucu %100 doğru olmayan, hasta ve sağlamları birbirinden kesin bir biçimde ayıramayan testlerdir. Teşhis testi değerlendirmesi uygulanacak örnek, ya şansa bağlı bir şekilde seçilmiş (hasta-sağlam, gebe-gebe olmayan gibi) bireylerden oluşur, ya da gerçek bir nüfus kitlesi ile elde edilir. Hasta ve sağlamları birbirinden ayırırken yanlış kararlar oluşturabilirler. Bu sebeple teşhis testlerinin etkinliğinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Teşhis testi, pahalı olmayan, kolay veya minimum riskli olmaları sebebi ile daha çok tercih edilirler. Röntgen ve EKG teşhis yöntemlerine örnek verilebilir (Karakaya 2012).

Teşhis testlerinin altın standart test ile karşılaştırarak değerlendirilmesi Çizelge 1.1’ de verildiği şekilde yapılmaktadır. Roc analizi için kullanılacak olan duyarlılık, seçicilik, pozitif olabilirlik oranı (positive likelihood rate), negatif olabilirlik oranı (negative likelihood rate) gibi değerler bu çizelge üzerinden hesaplanmaktadır (Medcal Statistical Software version 16.4.3, 2016).

Çizelge 1.1: Teşhis Testlerinin Değerlendirilmesi Tablosu

	Altın Standart Test (Gerçek Durum)		
Teşhis Testi Sonuçları	Hasta (H+)	Sağlam (H-)	Toplam
Pozitif (T+)	DP (A)	YP (B)	DP+YP (A+B)
Negatif (T-)	YN (C)	DN (D)	YN+DN (C+D)
Toplam	DP+YN (A+C)	YP+DN (B+D)	DP+YP+YN+DN

H+: Gerçekte hasta olanlar

H-: Gerçekte sağlıklı olanlar

T+: Teşhis testine göre hasta olanlar

T-: Teşhis testine göre sağlıklı olanlar

Duyarlılık (Doğru Pozitif Oranı, DPO): Bir testin hasta bireyleri bulma yeteneğidir;

$$\text{Duyarlılık (Sensitivity)} = A / (A+C)$$

Seçicilik (Doğru Negatif Oranı, DNO): Bir testin sağlıklı bireyleri bulma yeteneğidir;

$$\text{Seçicilik (Specificity)} = D / (B+D)$$

Yanlış Negatif Oranı (1 – Duyarlılık): Gerçekte hasta olanlar içerisinde testin yanlışlıkla sağlıklı olarak nitelediği bireylerdir.

$$\text{Yanlış Negatif Oranı (YNO)} = C / (A+C)$$

Yanlış Pozitif Oranı (1- Seçicilik): Gerçekte sağlıklı olanlar içerisinde testin yanlışlıkla hasta olarak nitelediği bireylerdir.

$$\text{Yanlış Pozitif Oranı (YPO)} = B / (B+D)$$

Pozitif Olabilirlik Oranı (LR+): Bir teşhis testinde hasta kişide pozitif çıkma ihtimalinin, sağlam kişide pozitif çıkma ihtimaline oranıdır. Bu oran ne kadar yüksek çıkarsa, gerçek hastalar da daha iyi bir şekilde ayrılabilir.

Duyarlılık ve seçicilik kullanılarak,

$$\text{Pozitif LR} = \text{LR+} = (\text{Duyarlılık}) / (1-\text{Seçicilik}) = [A/(A+C)] / [B/(B+D)]$$

Negatif Olabilirlik Oranı (LR-): Bir teşhis testinde hasta kişide negatif çıkma ihtimalinin, sağlam kişide negatif çıkma ihtimaline oranıdır. Bu oran ne kadar düşük çıkarsa, gerçek sağlamlar daha iyi bir şekilde ayrılabilir.

Duyarlılık ve seçicilik kullanılarak,

$$\text{Negatif LR} = \text{LR-} = (1-\text{Duyarlılık}) / (\text{Seçicilik}) = [C / (A+C)] / [D / (B+D)]$$

LR+ ve LR- değerleri için,

LR+ > 10 veya LR- >0,1 ise önemliliğe götürür.

LR+ >5-10 aralığında veya LR- <0,1-0,2 ise orta derecede önemliliğe sahiptir.

LR+ >2-5 aralığında veya LR- <0,2-0,5 ise küçük ama bazen önemliliğe sahiptir.

LR+ > 1-2 aralığında veya LR-< 0,5-1,0 ise küçük ve çok az önemlidir.

Doğruluk (Accuracy): Teşhis testinin doğru sonuç verdiği popülasyon oranıdır.

$$\text{Doğruluk} = (A+D) / (A+B+C+D)$$

Sağlık alanında, teşhis yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması büyük önem taşıyarak gereklilik haline gelmiştir. Hasta ve sağlıklı hayvanları birbirinden ayırma ya da hasta hayvanlar için doğru teşhis koyma yöntemlerinin incelenmesi daima ilgi duyulan ve araştırılan bir konu olmuştur. Her gün gelişen ve yenilenen yöntemler karşısında, hangi durum karşısında hangi yöntemlerin kullanılması gerektiğini ve bu yöntemlerin ne kadar güvenilir olduğunu araştırmacılar bulmaya çalışır. Çünkü doğru teşhis kararı ile hastaların doğru tedavi yöntemleri ile iyileşeceğini bilirler (Karakaya 2012).

Teşhis testlerinin amacı; var olan karmaşık durumu, sade bir hale çevirebilecek, en az riskle ve daha düşük bir maliyetle, yüksek performanslı doğru sonuca varmaktır (Yağanoğlu 2010). Teşhis testlerindeki temel kavramlar ve önemli ölçütler; duyarlılık, seçicilik, yanlış negatif oranı (1-Duyarlılık), yanlış pozitif oranı (1 – Seçicilik), pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve doğruluktur. Duyarlılık ve seçicilik; teşhis testlerinin performanslarını belirlemek için en yaygın kullanılan istatistiksel ölçütlerdir (Atas ve ark 2016, Tekin 2009).

Belirli hastalıklar için, hasta ve sağlıklı hayvanları birbirinden ayıran altın standart testler, ucuz olmayan, riskli, uygulamasının zor olması gibi çeşitli sebepler ile kullanılması her daim mümkün olmayabilir. Bu sebeple, gelişen ve ilerleyen teknoloji ile birlikte çeşitli hastalık için altın standart testler yerine daha ekonomik, minimum riskli yeni teşhis testleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Testi geliştirmedeki amaç; hastalar için minimum riskli, daha uygun ve daha hızlı test elde edebilmektir. Teşhis testlerinin bazıları, minimum riskli ya da daha uygun olması sebebi ile tercih edilebilir; fakat bunlar hastaların gerçek durumları hakkında kesin sonuç vermeyebilir. Bu uygulanan testlerin ne kadar doğru ayırma gücüne sahip olduğunun

1.2. Roc Analizi Yöntemi

Roc eğrisi ilk kez 2. Dünya Savaşı'nda radar sinyallerinin analizinde kullanılmış ve radar sinyallerinin kullanılması ile dost ve düşman ayrımının belirlenmesi, aldatıcı sinyallerin oranının hesaplanması ve bu sinyallerin hafifletilmesine yönelik çalışmalardan esinlenerek Alıcı Çalışma Karakteristikleri (Receiver Operating Characteristics-ROC) geliştirilmiştir (Kılıç 2013).

Tıp alanında görüntüleme araçlarının değerlendirilmesi için 1960'lı yılların sonlarında Roc analizi kullanılmaya başlanmıştır (Keçeoğlu 2012, Koyuncu 2015). Roc Analizi ile ilgili çalışmalar 1980'li yıllara kadar Roc analizi ile ilgili makalelerin sayısında yavaş da olsa bir artış meydana gelmiştir. 1980'lerde Roc teknikleri, radyografi, kredi puanlama gibi çeşitli alanlarda kullanılan analitik bir araç haline gelmiştir. Ve yayınlarda önemli bir artış gözlenmiştir (Kılıç 2013). Roc eğrileri teşhis testlerinin belirlenmesinde özellikle radyoloji ve psikolojide de çokça kullanılmaktadır.

Teşhis testlerinin doğruluğunu belirleyebilmek için Roc eğrisi çok kullanışlı bir teknik haline gelmiştir. Roc metodu, istatistik karar teorisine dayanır ve 1950 yılında elektronik alanda kullanılmaya başlanmış ve birçok bilim dallarında kullanılmıştır (Greiner ve ark 2000, Zweig ve Campbell 1993). 1960'ların başında Dr. Lee Lusted, Roc metodunun tıpta teşhis testlerinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşüncesini söylemiştir (Karaağaoğlu ve ark 2016).

İkiden fazla ayırma söz konusu olabileceği gibi uygulama alanında en fazla ikili ayırma (hasta/iyi, evet/hayır, doğru/yanlış, kabul/red gibi.) durumları ile karşılaşmaktadır. Ayrıca çoklu ayırma söz konusu olduğunda da genellikle ikili ayırma durumuna göre de ayrılabilir (Krzanowski ve Hand 2009). Teşhis testlerinin yetkinlik ve yeterlilikleri doğrultusunda, hasta ve sağlıklılar arasındaki performansı belirlemede, istatistiksel analizlerle doğru karar vermede uygulanan en kullanışlı teknik Roc Analizidir (Gürcan ve Babak 2013, Koyuncu 2015, Yağanoğlu 2010).

Roc analizi, teşhis testlerinin doğruluğunu istatistiksel bir biçimde karar vermek amacıyla kullanılan bir metottur. Roc analizi kullanılarak teşhis testinin doğru pozitif oranı olan duyarlılık (sensitivity) ile doğru negatif oranı olan seçicilik

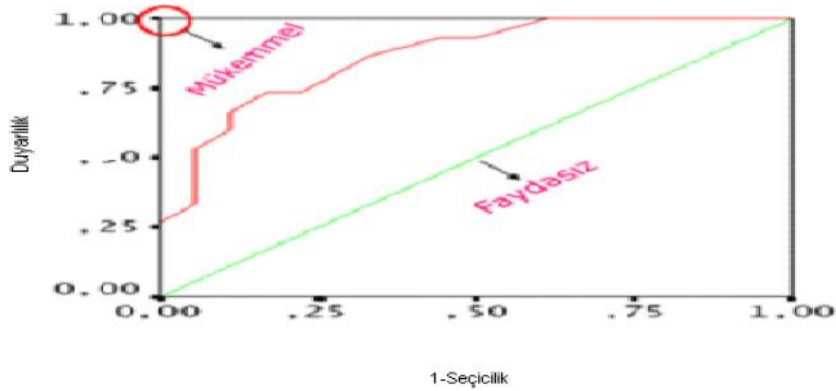
(specificity) arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde verebilecek bir özelliktedir (Metz 1978). Kliniklerde testlerin başarısını belirlemek amacı ile, hastaları doğru bir şekilde ayırma gücü duyarlık ve sağlam kişileri doğru bir şekilde ayırma gücü ise seçicilik kullanılmaktadır (Fawcett 2006, Yağanoğlu 2010).

1.2.1. Eğri Altında Kalan Alan (AUC)

Veriler normal dağılım göstermediğinde yani parametrik olmayan yöntem ile Roc eğrisini oluşturan noktaların birleştirilmesi sonucu oluşan geometrik şekillerin alanlarının toplanmasıyla Roc eğrisi altında kalan alan elde edilir.

Roc eğrisi altında kalan alan (AUC) en çok kullanılan Roc istatistiğidir (Hanley ve McNeil 1983).

Teşhis testlerinin performanslarını belirleyerek hasta ve sağlıklıları ayırmada kullanılan ölçütlerden biri de Roc eğrisi altında kalan alandır. Roc eğrisinin çizilmesi için duyarlılık ve seçicilik değerlerine ihtiyaç duyulur. Grafikte x eksenini (1-seçicilik), y eksenini duyarlılık değerlerini göstermek üzere Roc eğrisi Şekil 1.1'deki gibi oluşturulmaktadır.



Şekil 1.1: Performansları Gösteren Roc Eğrisi

Şekil 1.1'de görüldüğü üzere; Roc eğrisi (0,0) ile (1,1) noktaları arasında yer alır. Roc eğrisi altında kalan alan (AUC) 0 ile 1 arasında değişmektedir. Roc eğrisi altında kalan alan, çalışmada elde edilen kişilerden biri hasta, diğeri sağlıklı olmak

üzere iki kişiden hasta olan kişinin teşhis testi sonucunda daha pozitif değer alması ihtimalini göstermektedir. Böylece Roc eğrisi altında kalan alanın 1'e yakın olması demek, testin performansının yüksek olduğu anlamına gelir. Eğri altında kalan alan (AUC) değeri 1 ise testin kusursuz olduğunu gösterir. Eğri altında kalan alan (area under the curve=AUC) en fazla "1" değerini alabilir. En küçük değer ise "0.50" dir. Roc eğrisi altında kalan alanın 0.5 olduğu durumda, Roc eğrisi (0,0) noktasından(1,1) noktasına çizilen bir doğru şeklinde olur. Bu ise teşhis testinin performansının belirlenmesinde en kötü durumdur.

Eğri altında kalan alanlar eşit çıkması durumunda kullanılan testlerden hangisinin kullanılacağına karar vermek zorlaşır. Bunun için pozitif ve negatif olabilirlik oranları (LR+ ve LR-), test edilen hastalığın tedavi edilebilirliğini belirlemede yardımcı olur (Metz 1978, Yağanoğlu 2010).

1.2.2. Kesim (Cut – Off) Değeri

Teşhis testlerinde pozitif ve negatif test sonuçları arasındaki ayrımı belirlemek için kesim değerini bulmaya ihtiyaç duyulur. Kesim değeri, teşhis testindeki duyarlılık ve seçicilik arasındaki ilişkiyi gösterir. Roc eğrileri bu ilişkiyi grafik gösterimi ile açıklar.

1.3. Roc Eğrisi

Parametrik metotları kullanarak Roc eğrisini tahmin etmek, tahmini hataları küçültmektedir. Bu da çalışmanın istatistiksel gücünü yükseltmektedir. Binormal model en yaygın kullanılan parametrik metottur (Gürcan ve Babak 2013, Lasko ve ark 2005).

Binormal model yaklaşımı ilk kez McClish tarafından teklif edilmiştir. Roc eğrisi, ikili normal dağılıma (Binormal) sahip ise, , normal dağılımda eğri altında kalan alanlar duyarlılık ve (1 – seçicilik) ile hesaplandığı gibi teorik olarak bir fonksiyon yardımıyla da çizilerek hesaplanabilir. Sağlıklı durumdaki ölçüm X ve hastalıklı durumdaki ölçüm Y ile gösterilerek olasılık dağılımları aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Karakaya 2012).

$$X \approx N(\mu_X, \sigma_X^2) \quad , \quad Y \approx N(\mu_Y, \sigma_Y^2) \quad (2.1)$$

Roc eğrisi fonksiyonu, bu şekilde ortalama ve standart sapma parametreleri ile tanımlanır. Roc eğrisi fonksiyonu;

$$\text{Roc}(t) = \Phi (a+b \Phi^{-1}(t)) \quad (2.2)$$

şeklindedir. Burada,

t = yanlış pozitif oranı (YPO) ,

a = fonksiyonun sabiti,

b = eğimdir.

Bu parametreler ışığında doğru pozitif oranı (DPO) gösteren Roc(t) kestirilir. Fonksiyonun sabiti ve eğimi şu şekilde bulunur.

$$a = \left(\frac{\mu_X - \mu_Y}{\sigma_Y} \right) , \quad b = \frac{\sigma_X}{\sigma_Y} \quad (2.3)$$

Φ , standart normal dağılımın kümülatif yoğunluk fonksiyonudur. Herhangi bir eşik değerde (c) doğru pozitif oranı (DPO) ve yanlış pozitif oranı (YPO) şu şekilde tanımlanır.

c , sabit bir sayıdır ve $-\infty < c < \infty$ aralığındadır.

Roc eğrisinin koordinatları;

$$\text{DPO}(c) = P (Y > c) = \Phi \left(\frac{\mu_Y - c}{\sigma_Y} \right) \quad (2.4)$$

$$\text{YPO}(c) = P (X > c) = \Phi \left(\frac{\mu_X - c}{\sigma_X} \right) \quad (2.5)$$

dır.

Herhangi bir yanlış pozitif oran için “ t ” ile gösterilir ise; testin pozitiflik durumu için eşik değeri şu şekilde hesaplanır:

$$c = \mu_X - \sigma_X^2 \Phi^{-1}(t) \quad (2.6)$$

dir.

Sabit ve eğimin belirlenmesinden sonra Roc eğrisi şu şekildeki fonksiyon yardımı ile elde edilebilir.

$$\text{Roc}(t) = \text{DPO}(c) = \Phi\left(\frac{\mu_y - c}{\sigma_Y}\right)$$

$$\text{Roc}(t) = \Phi\left(\frac{\mu_y - \mu_X + \sigma_X \Phi^{-1}(t)}{\sigma_Y}\right)$$

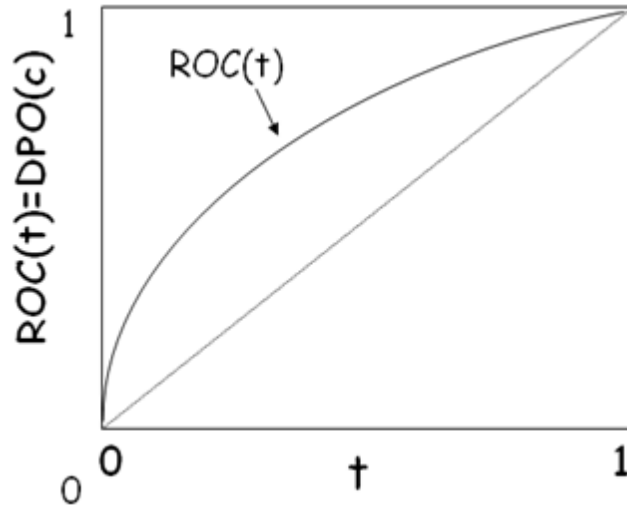
$$\text{Roc}(t) = \Phi(a + b \Phi^{-1}(t)) \quad (2.7)$$

t, yanlış pozitif oranı ve Roc eğrisi koordinatları ise

$$\text{ROC}(\cdot) = [(t, \text{ROC}(t), t \in (0,1))] \quad (2.8)$$

şeklindedir.

Her yanlış pozitif oranı olan t (YPO(c)=t)'ye denk gelen DPO(c)=ROC(t) değerleri için Roc eğrisi grafiği şekil 1.2'de verilmiştir.



Şekil 1.2: Yanlış Pozitif Oranı t' ye Denk Gelen ROC (t) Değerlerinin Eğrisi

Her değişen kesim noktasında elde edilen P(DP) y eksenine ve P(YP) x eksenine gelecek biçimde Şekil 1.2'deki gibi bir eğri elde edilir. Roc eğrisi, (0,0) noktasından başlayarak (1,1) noktasına doğru monoton bir şekilde artan bir fonksiyondur. Her yanlış pozitif oranı (t) değerlerine karşılık doğru pozitif oranı

değerleri Roc (t) fonksiyonu yardımı ile kestirilir. Bu şekilde elde edilen Roc eğrisi de fonksiyon yardımıyla çizildiği için daha düzgün (smooth) bir Roc eğrisi elde edilir (Karakaya 2012).

Hasta olguların test sonuçlarının sağlıklılara göre daha fazla olduğu durumda, Roc eğrisi altında kalan alan, rasgele olarak hasta ve sağlıklı olgulardan seçilen bir çiftin test sonuçlarının doğru sıralanması olasılığı şöyledir:

$$AUC = \text{Alan} = P(Y > X) \quad (2.9)$$

dir.

Eğri altında kalan alan, parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlar ile hesaplanabilir.

1.3.1. Parametrik Yöntem ile Roc Eğrisi Altında Kalan Alanın Bulunması

Parametrik yöntem; hasta ve sağlıklılara ilişkin test sonuçlarının normal dağılım göstermesi durumunda kullanılmaktadır. Roc eğrisi altında kalan alan (AUC), Roc fonksiyonunun elde edilmesinin ardından integrali alınarak bulunmaktadır. Roc eğrisi altında kalan alan (AUC), Roc fonksiyonundan yararlanılarak şu şekilde elde edilebilir:

$$AUC = \beta = \int_0^1 \text{Roc}(t) dt \quad (2.10)$$

Burada μ_X ve μ_Y , X ve Y' nin ortalamalarını, σ_X^2 ve σ_Y^2 ise X ve Y' nin varyanslarını ifade etmekte ve normal dağılımdan gelmektedirler. Hasta ve sağlıklı olgular için test sonuçları ikili normal dağılım göstermek üzere eğri altında kalan alan şu şekilde kestirilir.

$$\beta = AUC = \int_{-\infty}^{\infty} DPO(c) YPO(c) dc$$

$$\beta = AUC = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\Phi\left(\frac{\mu_Y - c}{\sigma_Y}\right) \Phi\left(\frac{\mu_X - c}{\sigma_X}\right) \right] dc$$

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

buradaki a ve b fonksiyon sabiti ve eğim değerleri formül (2.3)'deki gibi bulunur.

1.3.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile Roc Eğrisi Altında Kalan Alanın Bulunması

Test sonuçlarının dağılımı normal dağılım göstermiyor ise, Roc eğrisi altında kalan alan duyarlılık ve seçicilik değerleri Mann-Whitney tarafından önerilen U istatistiğinden faydalanılarak hesaplanır. Bu istatistik doğru sıralama ihtimalini gösterir. Roc eğrisi için gerekli olan duyarlılık ve seçicilik değerleri Mann-Whitney tarafından önerilen U istatistiğinde elde edilebilir. Mann-Whitney U istatistiği ilk kez Bamber tarafından önerilmiştir. Hastaların test sonuçlarının fazla olduğu varsayımında, hastaların test sonuçlarının sağlıklıların test sonuçlarından fazla olma ihtimalini gösteren bir sıralama ihtimalidir (Bamber 1975, Ünal 2018).

Olasılık, Roc eğrisi altında kalan alanı gösterir ve $\Theta = P(Y>X)>0,5$ olarak ifade edilir. Hesaplanan bu alanın 0.50'den daha büyük olma olasılığı Wilcoxon testi ile test edilebilir. Burada X ve Y' nin dağılımları hakkında herhangi bir varsayım söz konusu değildir.

Wilcoxon test istatistiği (W), $H_0: \Theta = P(Y>X) = 0,5$ varsayımını test ederek eğri altında kalan alana göre eşik değerinin hasta ve sağlam arasındaki ayırımı değerlendirir.

n_Y ; hasta olguların sayısını, n_X ; sağlıklı olguların sayısını göstermektedir. Buna göre bir karar kuralı oluşturulmuştur. Bir gösterge fonksiyonu olarak (α) gösterir isek;

$$\alpha(Y,X) = \begin{cases} 1, & Y > X \text{ ise} \\ 0,5 & Y = X \text{ ise} \\ 1, & Y < X \text{ ise} \end{cases}$$

Hasta ve sağlıklı olguların test sonuçları bu kural ile ($n_Y \times n_X$) sayıdaki olası tüm durumlar karşılaştırılarak gösterge fonksiyonu sonuçlarının ortalaması alınır. Bu değerler kullanılarak W test istatistiği hesaplanır. Roc eğrisi altında kalan alanı "A" ile ve tahmini alanı " \hat{A} " ile gösterirsek:

$$\hat{A} = \frac{1}{n_Y * n_X} \sum_1^{n_Y} \sum_1^{n_X} \alpha(Y,X) \quad (2.12)$$

Roc eğrisi altında kalan alanın standart hatası parametrik olmayan yöntem ile Mann Whitney U istatistiğine bağlı olarak kestirmek için şu eşitlik kullanılabilir:

$$SH(\hat{A}) = \sqrt{\frac{\hat{A} * (\hat{A} - 1) + (nY - 1) * (Q1 - \hat{A}2) + (nX - 1) * (Q2 - \hat{A}2)}{ny * nx}}$$

Q1: hasta olgular içinden rasgele seçilen iki bireyin test sonucunun sağlıklı olguların içinden seçilen bir bireyin test sonucundan daha yüksek olma olasılığı,

Q2: hasta olgular içinden rasgele seçilen bir bireyin test sonucunun rasgele seçilen iki sağlıklı bireyin test sonucundan daha yüksek olma olasılığıdır.

Fakat Q1 ve Q2 değerlerini oluşturmak kolay olmadığından dolayı McNeil tarafından 1982 yılında üstel dağılıma dayalı bir yaklaşım önerilmiştir (Hanley ve McNeil 1983). Buna göre, üstel veya normal dağılım varsayımı ile Q1 ve Q2 basit bir şekilde şöyle hesaplanabilir:

$$Q1 = \frac{A}{(2-A)}, \quad Q2 = \frac{2A^2}{(1+A)} \quad (2.13)$$

McNeil yöntemi doğrultusunda Q1 ve Q2 eşitlikleri hesaplandıktan sonra standart hata hesaplanarak bulunur (Hanley ve McNeil 1983, Zhou ve ark 2009).

1.3.3. Eğri Altında Kalan Alanın İstatistiksel Açından Anlamlılık Testinin Uygulanması

Eğri altında kalan alanın istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı bulmak için 0.5'e karşı test edilerek, istatistiksel test olan Z dağılımı ile incelenir. Hipotez şu şekilde kurulur:

$H_0: A = 0.5$ (Eğri altında kalan alan 0.5'e eşittir.)

$H_1: A \neq 0.5$ (Eğri altında kalan alan 0.5'e eşit değildir.)

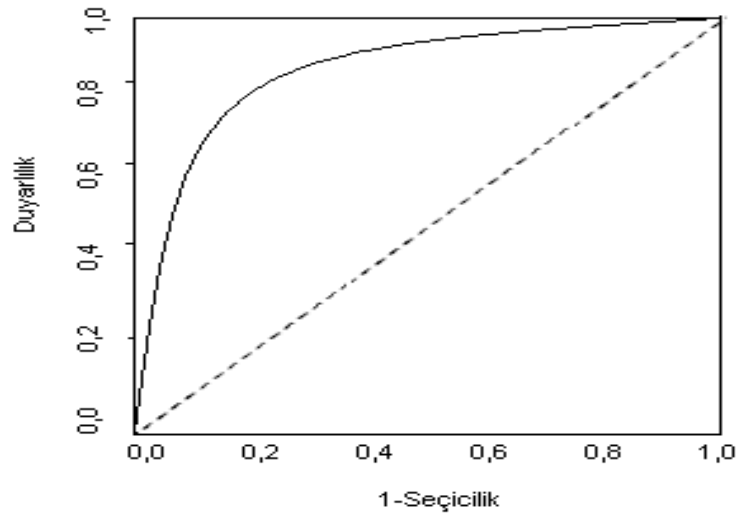
$$SH(\hat{A}) = \frac{\hat{A} - 0,5}{\sqrt{\text{Var}(\hat{A})}} \quad (2.14)$$

$Z_t = Z$ tablo değeri

$Z_h > Z_t$ ise H_0 hipotezi reddedilir.

H_0 hipotezi reddedilir ise, elde edilen teşhis testinin performansı istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu söyleriz. Aksi takdirde elde edilen teşhis testinin performansının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı kanaatine varılır.

Roc analizinde teşhis testine ilişkin tüm olası kesim noktaları için y ekseninde duyarlılık değerleri ve bu değerlere karşılık gelen (1- Seçicilik) değerleri ise x ekseninde olacak biçimde hesaplanarak Roc eğrisi Şekil 1.3'te verilmiştir.



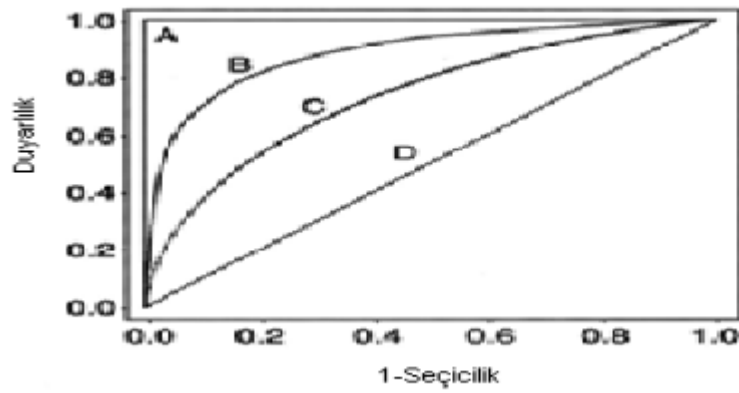
Şekil 1.3: Duyarlılık ve (1-Seçicilik) Değerlerinden Oluşan Roc Eğrisi

Şekil 1.3'te görüldüğü gibi Roc eğrisi $y=x$ çizgisinin ne kadar üzerinde olursa yani sol üst köşeye ne kadar yaklaşırsa testin ayırt ediciliği de o kadar yüksek olur. (0,1) noktası testin hem duyarlılığın hem de seçiciliğin %100 olduğu noktayı temsil etmektedir (Karakaya 2012).

Farklı testlerin performans açısından karşılaştırılmasında eğri altında kalan alana (AUC) ihtiyaç duyulur. Eğri altında kalan alan, testin doğruluğunu sayısal verilerle ifade etmek için kullanılır. AUC değeri, test için belirlenen eşik (kesim) değerinin gerçek durumu ne kadar yansıttığını gösterir. Roc eğrisi altında kalan alan 0 ile 1 arasında değişmektedir. Roc eğrisi altında kalan alanın 1'e yakın olması testin performansının yüksek olması anlamına gelmektedir. AUC değeri 1 ise test kusursuzdur. (0,0) ve (1,1) noktalarından geçen doğruya eğri altında kalan alan 0,5 değerini alır. Bu da testin performansının düşük olduğu anlamına gelir ve kusurlu bir

testtir (Erkorkmaz ve ark 2008, Eröz 2010). Eğri altında kalan alan büyüdükçe, teşhis testinin güvenilirliği ve doğruluğu artar.

Roc eğrisinde istenen; doğru pozitif oranının (DPO) yüksek, yanlış pozitif oranının (YPO) düşük olmasıdır (Tomak ve Yüksel 2009). Doğru pozitif oranı duyarlılık, yanlış pozitif oranı ise (1-seçicilik)'tir. Duyarlılık yüksek, (1-seçicilik) düşük ise en iyi sonuç alınır. Buna bağlı olarak dört farklı test istatistiğini Roc eğrisi üzerinde inceleyecek olursak;



Şekil 1.4: A, B, C ve D testleri olmak üzere dört farklı test için Roc eğrisi

Şekil 1.4'de A, B, C ve D şeklinde dört farklı teste ait Roc eğrisi verilmiştir. Buradaki D testi; eğri altında kalan alan 0,5 olduğundan dolayı, hasta ve sağlamları ayırmada çok başarısız, kusurlu bir testtir (Kılıç 2013). D testinde DPO ile YPO birbirine eşittir.

A testi; (0,1) noktası ile mükemmel bir testtir; çünkü Roc eğrisi altında kalan alan 1'dir. Şekil 1.4'de X eksen koordinatı (1-seçicilik) olan 0 değeri testin seçiciliğinin %100 olduğunu gösterirken, y eksen koordinat değeri 1 ise testin duyarlılığının %100 olduğunu göstermektedir. Örneğin; A testi B testinden daha başarılıdır, çünkü DPO=1, YPO=0 noktasına daha yakındır. Bu nedenle çok iyi bir testtir (Karakaya 2012).

Günlük yaşamda istatistiksel kestirimler birçok alanda kullanılmaktadır. Örneğin; hava durumu kestirimi için doğruluk oranına ilişkin hata payını bilmek

mühimdir. Diğer bir örnek ise kredi başvurusunda bulunan kişi için kredide uygulanacak faiz oranının belirlenmesi ve borç ödeme olasılığının doğru bir şekilde kestirilmesi istatistiksel kestirimlerin kullanılması ile mümkündür. İstatistiksel kestirimlerin en sık kullanılan alanı ise tıbbi karar verme sürecidir. Belirli bir şikâyetlerle hastalık bulgusu gösteren kişiler için belirlenen tıbbi teşhis bir sonraki değerlendirme sürecinde ve uygulanacak tedaviler üzerinde ciddi etkiye sahip olacağından, teşhisin doğruluk oranının belirlenmesi önemlidir.

Sağlık alanında, teşhis yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması büyük önem taşıyarak gereklilik haline gelmiştir. Hasta ve sağlıklı hayvanları birbirinden ayırma ya da hasta hayvanlar için doğru teşhis koyma yöntemlerinin incelenmesi daima ilgi duyulan ve araştırılan bir konu olmuştur. Her gün gelişen ve yenilenen yöntemler karşısında, hangi durum karşısında hangi yöntemlerin kullanılması gerektiğini ve bu yöntemlerin ne kadar güvenilir olduğunu araştırmacılar bulmaya çalışır. Çünkü doğru teşhis kararı ile hastaların doğru tedavi yöntemleri ile iyileşeceğini bilirler. Bugün en çok ikili sınıflandırma yani hasta/iyi, evet/hayır, doğru/yanlış, kabul/red ile karşılaşılmaktadır. Bu gibi durumların performanslarının belirlenmesi amacı ile Roc analizi yöntemine ihtiyaç duyulur (Alpar 2010, Karakaya 2012, Keçeoğlu ve ark 2016, Koyuncu 2015, Krzanowski ve Hand 2009).

Gürcan ve Babak (2013), ineklerdeki eko-yapı değişkenlerini, kullanarak kronik endometritis tiplerini Roc eğrisi yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak; E3 düzeyindeki endometritis tiplerinde; gradient, ortalama gri değer ve homojenite hasta ile sağlamları ayırmada yüksek teşhis değerlerine sahip olduğunu ve E3 düzeyindeki endometritislerin doğru tanımlanmasında gradient (EAA=0,73485), homojenite (EAA=0,73485) ve gri değerlerin (EAA=0,75938) önemli parametrelerin olduğunu göstermişlerdir. Gradient değişkeninde 12,09 değeri %70,8 duyarlılık ve %63,6 seçicilik değeri; homojenite değişkeninde 0,10 değeri %81,8 duyarlılık ve %50 seçicilik oranı ve ortalama gri değerinde ise 58,60 değeri %75 duyarlılık ve %81,8 seçicilik ile hastalık teşhisinde mühim bir göstergeye sahiptir.

Türker ve ark (2005) uyguladıkları bir çalışmada eko- kardiyogram veri kümesini Yapay Sinir Ağları (YSA) yapıları ile belirleyerek, uygulanan ağ yapılarının hepsi için Roc Analizi yöntemini kullanmış, duyarlılık ve belirlilik

oranlarını hesaplayarak testlerin doğruluğunu denetlemiştir. Sonuç olarak; yine aynı ağların Roc eğrilerinde daha yüksek çıktığını göstermiştir.

Yağanoğlu (2010), Koyunlarda Gebelik Testlerinin Roc Analizi İle Karşılaştırılması adlı çalışmada, Progesteron değerlerine göre koyunlarda gebeliğin tanısında önemli kesim noktasını bulmak için uygulanan Roc eğrisi yönteminde, duyarlılık ve özgüllük değeri en fazla olan progesteron değeri 2 ng/ml olarak çıkmıştır. Sonuç olarak; Progesteron değeri 2 ng/ml ve daha fazla olan koyunların gebe olduğu, 2 ng/ml'den daha az olan koyunların ise gebe olmadığı ortaya koyularak, gebe olanları ve olmayanları ayırmada önemli bir tanısal güç olduğu gösterilmiştir.

Akçay ve Demirel (2011), Pyometralı Köpeklerde Bazı Kan Parametrelerinin Optimal Pozitiflik Eşiğinin Özgün Oranlar ve Roc Eğrisi Yöntemi ile Belirlenmesi adlı çalışmada, uygulanan kan parametreleri için uygun pozitiflik eşiğini göstermek amacıyla, kesim noktası alınarak, her kesim noktası için duyarlılık, seçicilik ve doğruluk değerleri hesaplanarak Roc eğrileri meydana getirilmiştir. AST ve kreatinin değerlerinin referans aralığının çokça üstünde olduğunu, AST'nin sağlamları ayırmada (büyük seçicilik değeri), kreatinin ise hastaları ayırmada (büyük duyarlılık değeri) önemli bir güce sahip olduğu ispatlanmıştır demişlerdir.

Nalçacı ve ark (2006) Kron-Köprü Restorasyonlarında Sekonder Çürüğün Radyolojik ve Klinik Olarak Değerlendirilmesi adlı çalışmalarında en çok kullanılan yöntem olan panoramik radyografi, bitewing radyografi ve klinik gözlemler ile sekonder çürük teşhisindeki önemini araştırarak, gözlemciler arasındaki uyumun ölçülmesi için Roc analizini uygulamışlardır.

Erzin ve ark (2007) tarafından yapılan bir çalışmada ticari bir şekilde piyasa içinde satılan bir anti- H. PyloriIgG ELISA kitinin teşhis doğruluğunun ve bu teşhis testinin H. Pylori enfeksiyonlarında uygun ve masraflı olmayan bir seçenek olup olmayacağı incelenmiş ve Roc analizi uygulanmıştır.

Forman (2002), ayırma yönteminde hangisinin performansının daha iyi olduğunu; yani Roc eğrisi ile elde edilen ayırma mı yoksa şansa bağlı olarak karar verilen ayırma mı çok daha önemli ölçüde doğru olduğunu Roc eğrisi yöntemini kullanarak bulmuştur.

Tıp alanında Roc analizi ile yapılan çalışmalar hastalık teşhisi veya hayvanların gebe olup olmadığı gibi birçok konu üzerine yayılmakta iken, hayvancılıkta teşhise yönelik test edilmesinde oldukça dardır.

Tıp alanındaki araştırmalarda Roc analizi teşhis testlerinin performanslarını ölçmek için veya birden fazla teşhis testinin performansının karşılaştırılmasında en yaygın kullanılan bir metottur. Roc eğrisi altında kalan alan, teşhis testlerinin doğruluğunu gösteren ciddi bir kriter olarak uygulanmaktadır. Roc eğrisi altında kalan alanın elde edilmesi, veri yapısına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Buna bağlı olarak hasta ve sağlıklılarından elde edilen veriler normal dağılım gösteriyorsa parametrik yöntemler uygulanır, normal dağılım göstermiyorsa parametrik olmayan yöntemler uygulanmaktadır (Eröz 2010).

Teşhis testi sonuçlarının değerlendirilmesi ve bunlar arasındaki ilişki belirlemek amacıyla en yaygın kullanılan yöntem Roc eğrisidir. Roc eğrisi, klinik çalışmalarda genellikle sürekli ve sayısal değerleri oluşturan ölçümler ile hasta ve sağlıklıları ayırma özelliğine sahip ideal bir yöntemdir. Roc eğrileri, var olan karmaşıklığı sade bir biçime getirir. Farklı eşik değerleri ile bulunan farklı duyarlılık ve seçicilik ile oluşan aralık değerlerinin belirlenmesi ile oluşur (Greiner ve ark 2000, Yağanoğlu 2010).

Roc analizi, duyarlılık ve seçiciliği belirlemek amacı ile kullanılan standart bir yaklaşıma sahip olması sebebi ile ön planda yer almaktadır. Bu çalışmamızda da, kliniklere getirilen hasta hayvanlardan alınan kan tahlilleri ile elde edilen bazı hematolojik değerlerde, hastalık teşhisini belirlemek ve kestirim noktaları bulmak amacı ile Roc analizi tercih edildi.

Bu çalışmada, kliniklere getirilen hasta hayvanlardan alınan kanlardan yapılan tahliller ile elde edilen bazı hematolojik değerlerde, hastalık teşhisi için kestirim noktaları bulmak ve böylece teşhisin daha kolay ve kesin yapılmasını sağlayacak veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada, hasta ve sağlıklı köpeklerden alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Hasta köpek verisi olarak, Parvo Virüs (kanlı ishal) teşhisi konan, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nden 30 ve Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nden 20 olmak üzere toplamda 50 hasta köpeğe ait kan tahlilleri kullanılmıştır. Sağlıklı köpek verisi olarak Konya Büyükşehir Belediyesi Hayvan Barınaklarında barındırılan köpeklerden 33 tanesinden alınan kan örnekleri ile Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen sağlıklı köpeklerin 20 tanesinde yapılan kan tahlilleri olmak üzere toplamda 53 veri ve genel toplam olarak 103 veri kullanılmış ve Youden index J 'ye göre hesaplanmıştır.

Tez projesi için, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan (SÜVDAMEK), 13.02.2018 gün ve 2018/14 sayılı karar ile izin alınmıştır. Etik Kurul onayına Ek-A'da yer verilmiştir.

2.2. Yöntem

Çalışmada, hasta köpek verileri için kan tahlili sonuçları ilgili kliniklerin hasta kayıt sisteminden alınmıştır. Sağlıklı köpek verilerinin 20 tanesi yine kliniğin hasta kayıt sisteminden alınırken, 33 tanesine ait kan örneklerinin Belediye barınaklarındaki köpeklerden alınması ve laboratuvarında analiz edilmesi proje kapsamında ücretli olarak yaptırılmıştır. Sağlıklı köpeklerin kan örneklerinin analizi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Laboratuvarında yaptırılmıştır.

Parvovirüs hastalığının teşhisinde daha kesin ve kolay teşhis koymaya yarayacak şekilde bazı kan parametrelerinde kestirim noktaları belirlenmiştir. En iyi kestirim noktaları belirlemek amacıyla Roc eğrilerinden yararlanılmıştır. Kestirim noktaları belirlenen kan parametreleri alyuvar (RBC), akyuvar (WBC), hematocrit (HCT), lenfosit sayısı (LYM#), lenfosit yüzdesi (LYM%), monosit sayısı (MON#), monosit yüzdesi (MON%), trombositlerin ortalama büyüklüğü (MPV), trombositlerin dağılım genişliği (PDW), hemoglobin (HB), Alyuvar büyüklüğü (MCV), alyuvarların hemoglobin taşıma kapasitesi (MCH), alyuvarlardaki toplam

hemoglobin konsantrasyon yüzdesi (MCHC), eritrositlerin dağılımı genişliği (RDW), kandaki prokalsitonin miktarı (PCT) değerleri kullanılmıştır.

Teşhis testlerinin performanslarını belirlenerek parvovirus hastası olan ve olmayan köpekleri ayırmada yukarıda belirlenen biyokimya parametreleri kullanılmıştır. Parvoviral enterit hastası köpekler (1), sağlam olan köpekler (0) kodları ile grup değişkenine girilerek, eğri altında kalan alan ve kesim noktaları için gerekli algoritmalar kullanılarak hasta ve sağlam olan köpeklerin ayırımında kullanılacak Roc eğrileri belirlenmiştir. Kesim noktaları Youden index J'ye göre hesaplanmıştır. Hesaplamalar ise Delong et al (1988) önem testleri ile elde edilmiştir. Elde edilen Roc eğrilerinin birbirlerine göre üstünlükleri ise Roc eğrisinin çoklu karşılaştırılması şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışmada MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016) programının Trial (15 günlük) sürümü kullanılmıştır.

İncelenen parametreler için Normallik Testi yapılmış ve normal dağılmadığı görülmüştür ($P < 0,05$). Parvoviral enteritli köpekler ile sağlıklı köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Mann Whitney U Testi için SPSS 20 programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmada, hasta ve sağlıklı köpeklerden alınan verilere ait bazı tanımlayıcı istatistiksel sonuçlar, incelenen her bir özellik için medyan, aritmetik ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler tarzında Çizelge 3.1’de sunulmuştur. Aynı çizelgede, hasta ve sağlıklı köpekler arasındaki farkı araştırmak üzere yapılan Mann Whitney U testine ait P değerleri de verilmiştir. Teşhis testine yönelik istatistiksel sonuçlar, eğri altında kalan alan, duyarlılık, seçicilik, bunların güven sınırları, LR+ ve LR- değerleri, kesim noktası, P değeri ve standart hata şeklinde Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.1: Köpeklerde incelenen parametrelere ait ölçülen değerlerin bazı tanımlayıcı istatistikleri ve farklılık analizi sonuçları

İncelenen Değişkenler	Hasta köpekler (n=50)					Sağlıklı köpekler (n=53)					P Değeri
	Medyan	Aritmetik Ortalama	Std. Sapma	Min.	Mak.	Medyan	Aritmetik Ortalama	Std. Sapma	Min.	Mak.	
LYM, %	28,9	32,6	16,9	5,5	83,9	28,9	31,4	20,7	11,1	66,2	0,749
LYM#,m/m ³	1,9	2,9	1,5	0,4	5,8	3,3	3,4	1,5	1,3	6,8	0,000
HCT, %	38,8	42,5	12,9	16,4	55,7	48,8	46,6	9,3	11,9	69,1	0,001
MCHC, g/dl	33,5	32,4	3,8	28,4	37,8	31,0	31,5	2,5	24,5	60,4	0,000
RDW, %	16,5	13,7	4,3	9,8	34,8	11,0	10,9	4,2	8,8	14,3	0,000
MON, %	6,9	13,9	15,7	1,6	20,8	8,1	10,3	21,1	3,3	75,0	0,478
MON#,m/m ³	0,9	1,2	1,2	0,0	4,8	0,9	1,3	1,2	0,2	8,1	0,516
PDW, fl	8,6	8,2	4,4	0,0	18,6	9,3	8,2	5,4	0,0	11,3	0,527
MPV, fl	8,5	8,4	2,8	0,0	17,6	8,3	8,3	4,0	7,4	9,1	0,193
RBC, M/m ³	6,7	6,9	1,9	3,1	9,3	7,6	7,3	1,6	2,1	10,2	0,017
MCV, fl	59,9	61,4	5,1	49,5	67,8	63,3	63,5	4,0	54,5	74,0	0,000
MCH, pg	20,0	19,9	2,8	15,1	23,6	19,1	20,1	2,2	15,8	35,2	0,945
HB, g/dl	13,1	13,7	4,1	5,3	18,6	14,6	14,6	3,2	3,7	23,5	0,018
PCT, %	0,3	0,3	0,2	0,0	1,0	0,2	0,2	0,2	0,0	0,4	0,000
WBC, m/m ³	6,1	11,2	7,7	0,6	40,2	11,6	12,7	8,6	2,2	33,4	0,003

Çizelge 3.1, Mann Whitney U Testi sonuçları bakımından incelendiğinde; LYM#, HCT, MCHC, RDW, RBC, MCV, HB, PCT ve WBC açısından, hasta köpekler ile sağlıklı köpekler arasındaki farkların anlamlı olduğu görülmektedir

($P<0,05$ – $P<0.001$). Diğer parametreler açısından hasta ve sağlıklı köpekler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P>0,05$). Bağımsız iki grup karşılaştırması şeklinde yapılan bu istatistiksel sonuçlar ile, sonuçları Çizelge 3.2’de verilen ROC eğrisi altında kalan alanlara ait sonuçlar birbirini destekler şeklinde olduğu görülmektedir.

Çizelge 3.2: Tüm köpeklerin (n=103) incelenen parametrelerine ait teşhis testi sonuçları

Parametreler	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	Std. Hata	Duyarlılık, %	Seçicilik, %	LR +	LR -	Kesim Noktası	P
LYM	0,52	0,061	38	93	5,04	0,67	>47,3	0,764
LYM#	0,75	0,050	74	72	2,61	0,36	≤2,69	0,000
HCT	0,70	0,053	86	53	1,82	0,27	≤48,1	0,000
MCHC	0,74	0,050	76	70	2,52	0,34	>31,7	0,000
RDW	0,93	0,025	86	93	11,40	0,15	>12,4	0,000
MON	0,54	0,058	22	100	-	0,78	>20,8	0,488
MPV	0,57	0,063	42	96	11,13	0,60	>9	0,235
PDW	0,54	0,061	38	94	6,71	0,66	>10,7	0,555
MON#	0,54	0,059	22	98	11,66	0,80	≤0,24	0,525
RBC	0,64	0,055	70	60	1,77	0,50	≤7,37	0,014
MCV	0,73	0,049	86	53	1,82	0,27	≤62,9	0,000
MCH	0,50	0,058	64	51	1,30	0,71	>19,1	0,946
HB	0,64	0,055	90	38	1,45	0,27	≤16,7	0,014
PCT	0,73	0,054	70	79	3,37	0,38	>0,25	0,000
WBC	0,67	0,055	56	81	2,97	0,54	≤6,59	0,002

Çizelge 3.2 incelendiğinde, eğri altında kalan alan bakımından en yüksek değer 0,93 ile RDW özelliğine ait olduğu görülmektedir. RDW değişkeni (trombositlerin dağılım genişliği) için duyarlılık %86, seçicilik %93 olarak yine yüksek bulunmuştur. Bu sonuç istatistiki olarak da anlamlıdır ($P<0,01$). Dolayısıyla, RDW parametresi eğri altında büyük bir alan ve yüksek duyarlılık yüzdesine sahip olduğu için hasta köpekleri ayırmada tanısız güce sahip olduğu anlaşılmaktadır. RDW parametresi için hasta köpekleri ayırmada kesim noktası >12,4 olarak belirlenmiş olup 12.4 değerinin üzeri hasta olarak kabul edilecektir.

LYM# (lenfosit sayısı) değişkeni için eğri altında kalan alan 0,75, duyarlılık %74, seçicilik ise %72 olarak bulunmuştur ve istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,01$). LYM# parametresi hasta köpekleri ayırmada tanısal güce sahiptir. LYM# parametresi için hasta köpekleri ayırmada kesim noktası $\leq 2,69$ olarak belirlenmiştir. 2.69 ve daha küçük değer gösterenler hasta kabul edilecektir..

HCT değişkeni için eğri altında kalan alan 0,70, duyarlılık %86, seçicilik ise %53 olarak bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,01$). HCT parametresi hasta köpekleri ayırmada tanısal güce sahip olduğu görülmüştür. HCT parametresinin kesim noktası $\leq 48,1$ olarak belirlenmiştir.

MCHC değişkeni için eğri altında kalan alan 0,74, duyarlılık %76, seçicilik ise %70 çıkmıştır ve istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,01$). MCHC parametresi hasta köpekleri ayırmada tanısal güce sahiptir. MCHC parametresinin kesim noktası $>31,7$ olarak bulunmuştur.

MCV değişkeni için eğri altında kalan alan 0,73, duyarlılık %86, seçicilik ise %53 olarak bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,01$). MCV parametresi hasta köpekleri ayırmada tanısal güce sahiptir. MCV parametresinin kesim noktası $\leq 62,9$ olarak belirlenmiştir.

PCT değişkeni için eğri altında kalan alan 0,73, duyarlılık %70, seçicilik ise %79 olarak belirlenmiştir ve istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,01$). PCT parametresi hasta köpekleri ayırmada tanısal güce sahiptir. PCT parametresinin kesim noktası $>0,25$ olarak belirlenmiştir.

WBC değişkeni için eğri altında kalan alan 0,67, duyarlılık %56, seçicilik ise %81 olarak bulunmuştur ve istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,01$). WBC parametresi hasta köpekleri ayırmada tanısal güce sahiptir. WBC parametresinin kesim noktası $\leq 6,59$ 'dur.

MON%, MPV, PDW, MON# LYM%, RBC, MCH ve HB çok düşük AUC, duyarlılık ve seçicilik özelliklerine sahip olan bu parametreler, istatistiki olarak önemsizdir ($P>0,05$) ve hastalığı belirlemede bir etkiye sahip olmadıkları tespit edilmiştir.

Anlamli olan parametrelerin LR+ uzerinden yorumu yapilir ise; RDW parametresi icin LR+>10 oldugundan dolayi parvoviral enterit hastaligi icin hasta ve saglikli kopekleri ayirmada cok onemli bir parametre oldugu gorulmektedir. LYM#, MCHC, PCT, WBC parametrelerinin LR+>2-5 araligina sahip olmaları sebebi ile RDW'den sonra gelen onemli parametrelerdir. HCT ve MCV parametrelerinin LR+>1-2 araliginda olmasından dolayi bu parametrelerin diger parametrelere gore daha az oneme sahip oldugunu gostermektedir.

Elde edilen parametrelerden onemlilik duzeyine (P) gore anlamlı cikan RDW, LYM#, MCHC, MCV, PCT, HCT ve WBC parametrelerinin kesim noktası Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3: Anlamli cikan parametrelerin kesim noktası tablosu

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
RDW <12,4	7	46	53
RDW ≥12,4	43	7	50
Toplam	50	53	103

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
LYM# ≤2,69	37	15	52
LYM# >2,69	13	38	51
Toplam	50	53	103

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
MCHC < 31,7	12	37	49
MCHC ≥ 31,7	38	16	54
Toplam	50	53	103

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
MCV \leq 62,9	43	25	68
MCV $>$ 62,9	7	28	35
Toplam	50	53	103

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
PCT \leq 0,25	15	42	57
PCT $>$ 0,25	35	11	46
Toplam	50	53	103

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
HCT \leq 48,1	43	25	68
HCT $>$ 48,1	7	28	35
Toplam	50	53	103

Kesim Noktası	Hasta	Kontrol	Toplam
WBC \leq 6,59	28	10	38
WBC $>$ 6,59	22	43	65
Toplam	50	53	103

Elde edilen kesim noktaları için; RDW $>$ 12,4, LYM# \leq 2,69, MCHC \geq 31,7, MCV \leq 62,9, PCT $>$ 0,25, HCT \leq 48,1 ve WBC \leq 6,59 olan değerlerde köpeklerin parvoviral hastası olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, yapılan istatistik analiz sonuçlarında istatistiksel olarak önemli olan ve eğri altında kalan alan bakımından en yüksek değerlere sahip olan parametreler sırası ile RDW, LYM#, MCHC, MCV, PCT, HCT ve WBC bulunmuştur. Bu parametreler, parvoviral hastası olan köpekleri sağlıklı köpeklerden ayırmada yardımcı olduğu görülmektedir. Bu parametreler için hangi parametrenin diğerinden daha iyi bir ayırıcı güce sahip olduğunu belirlemek amacı ile çoklu karşılaştırmalar yapılmış ve sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

3.1. Roc Eğrilerinin Çoklu Karşılaştırılması

Elde edilen bulgular doğrultusunda, anlamlı şekilde yüksek duyarlılık düzeyine sahip parametreler, hasta köpekleri ayırmada başarı bakımından çoklu karşılaştırmaya tabi tutulmuşlardır. Teşhiste hangisinin daha iyi ayırıcı güce sahip olduğunu belirlemek amacı ile bu parametrelerin Roc eğrilerinin çoklu karşılaştırması yapılmış ve sonuçları Çizelge 3.4’te verilmiştir.

Çizelge 3.4: Önemli parametrelerin Roc eğrilerinin çoklu karşılaştırması sonuçları

	Farkın Standart Hatası	%95 Güven Aralığı	P
RDW ile LYM#	0,057	0,075 - 0,298	0,001
RDW ile MCHC	0,053	0,089 - 0,298	0,000
RDW ile MCV	0,046	0,112 - 0,294	0,000
RDW ile PCT	0,059	0,092 - 0,322	0,000
RDW ile HCT	0,058	0,123 - 0,351	0,000
RDW ile WBC	0,067	0,132 - 0,393	0,000
LYM# ile MCHC	0,061	-0,112 - 0,126	0,906
LYM# ile MCV	0,073	-0,127 - 0,160	0,821
LYM# ile PCT	0,073	-0,122 - 0,164	0,776
LYM# ile HCT	0,065	-0,076 - 0,177	0,436
LYM# ile WBC	0,057	-0,036 - 0,188	0,186
MCHC ile MCV	0,076	-0,140 - 0,159	0,902
MCHC ile PCT	0,077	-0,138 - 0,165	0,861
MCHC ile HCT	0,067	-0,088 - 0,174	0,517
MCHC ile WBC	0,069	-0,066 - 0,203	0,317
MCV ile PCT	0,077	-0,146 - 0,154	0,957
MCV ile HCT	0,057	-0,077 - 0,145	0,551
MCV ile WBC	0,072	-0,083 - 0,201	0,414
PCT ile HCT	0,083	-0,133 - 0,192	0,721
PCT ile WBC	0,070	-0,082 - 0,192	0,433
HCT ile WBC	0,069	-0,111 - 0,161	0,716

RDW ve LYM# parametreleri karşılaştırmasında parvo virüslü köpekleri belirleme kriterleri bakımında özgül değerler (duyarlılık, seçicilik, AUC, standart hata değeri) açısından iki parametre arasındaki fark anlamlı çıkmıştır ($P<0,01$). Hangisinin daha iyi olduğuna ise Çizelge 3.3’teki değerlere bakarak karar verebiliriz. Bu değerlere bakıldığında RDW parametresinde 0,93 AUC değeri, standart hatası (0,025) ve %86 yüksek duyarlılık değerine sahiptir. LYM# parametresi ise 0,75 AUC değeri, standart hatası (0,050), %74 yüksek duyarlılık değeri ile karşılaştırıldığında; RDW parametresinin AUC değerinin LYM# parametresininkinden yüksek olduğu

için hasta köpekleri sağlıklı köpeklerden ayırmada RDW'nin LYM#'den üstün olduğu söylenebilir.

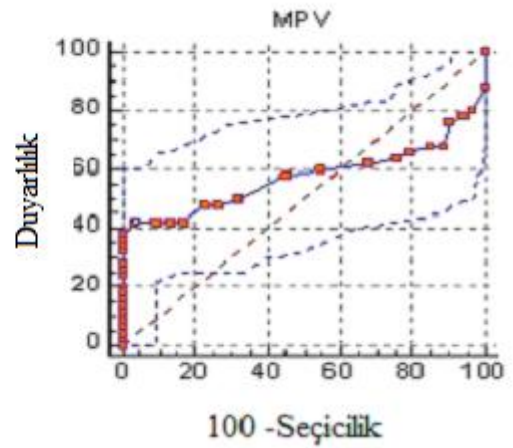
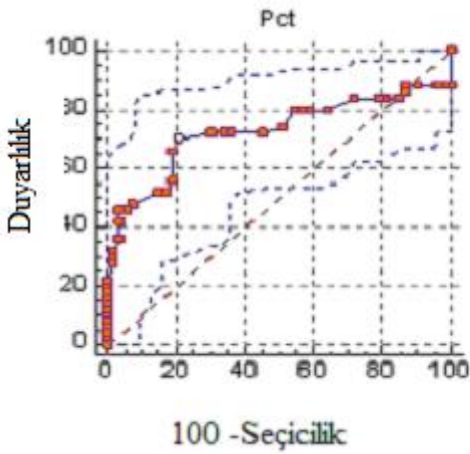
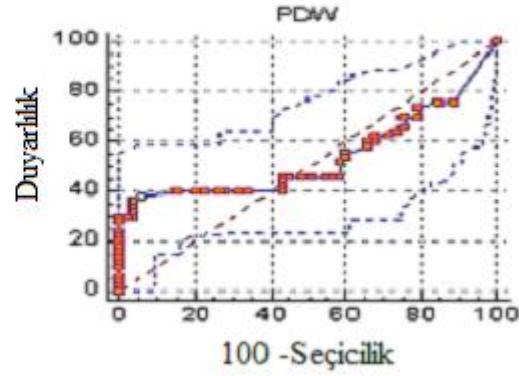
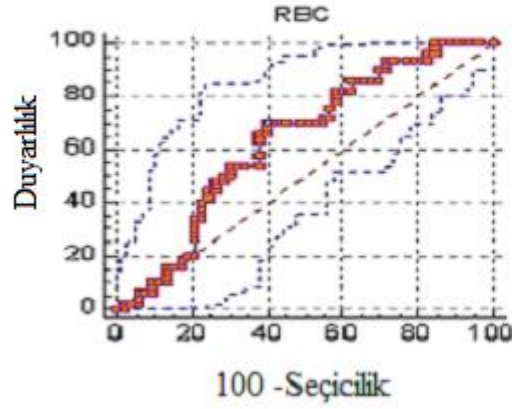
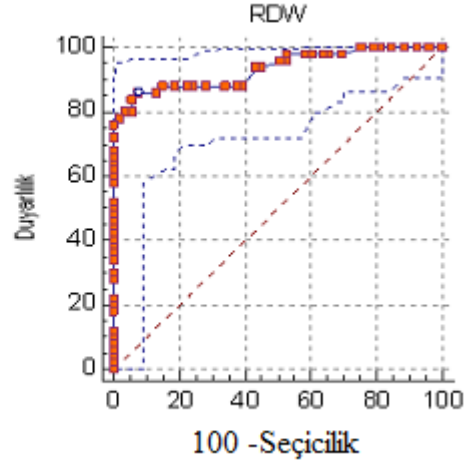
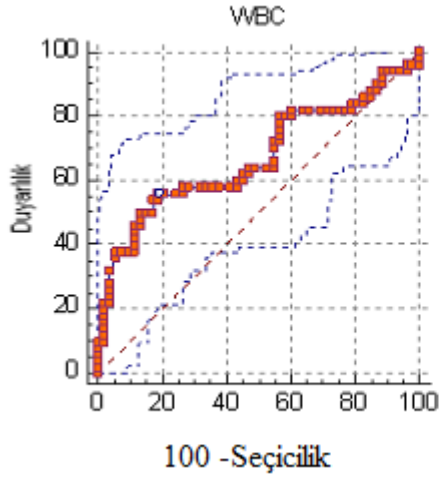
RDW ve MCHC parametreleri karşılaştırmasında da fark yine RDW lehine önemlidir ($P<0,01$). MCHC parametresinin AUC değeri 0,74'tür.

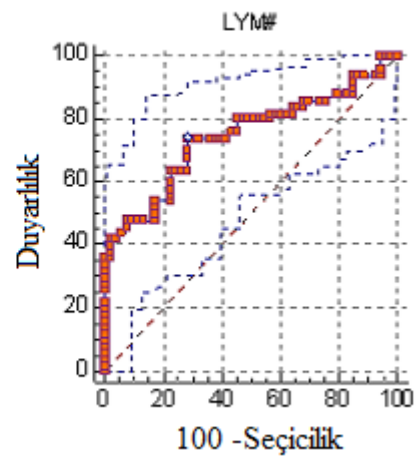
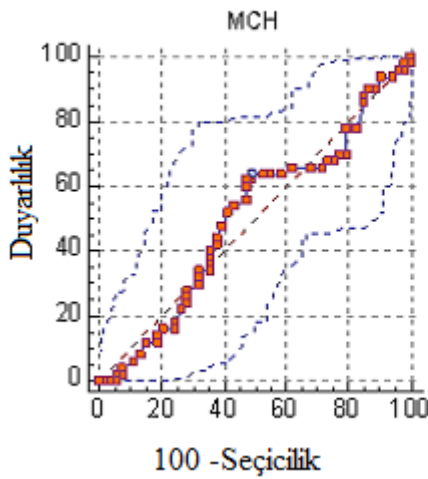
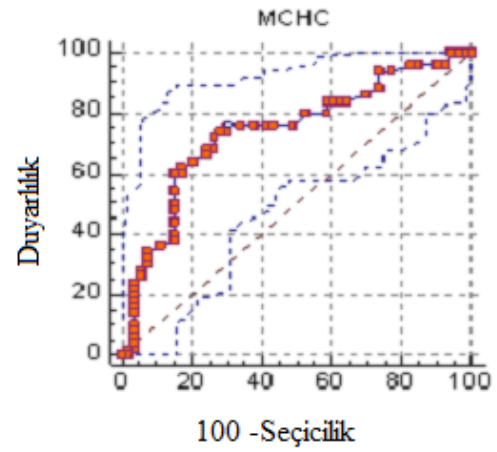
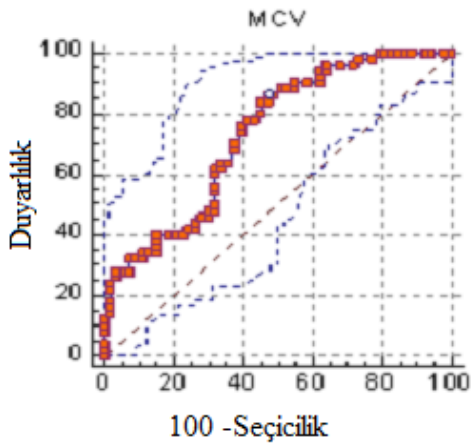
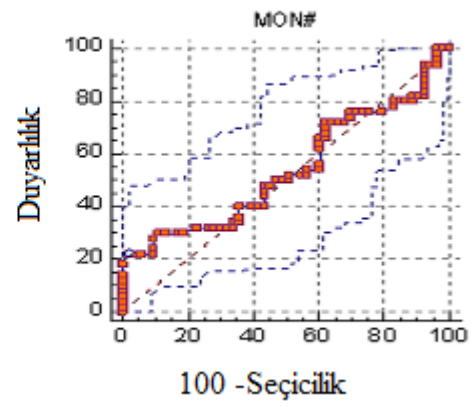
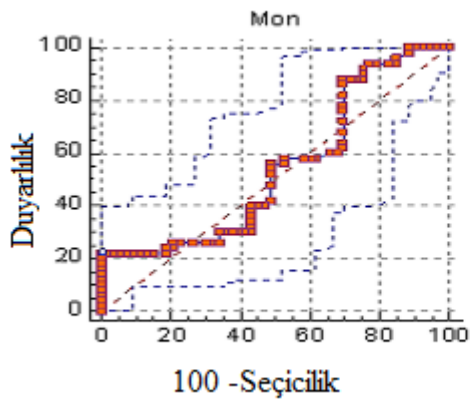
RDW ve MCV parametreleri karşılaştırmasında RDW parametresinde 0,93 AUC değeri, standart hatası (0,025) ve %86 yüksek duyarlılık değerine sahiptir. MCV parametresi ise 0,73 AUC değeri, standart hatası (0,049), %86 yüksek duyarlılık değeri ile karşılaştırıldığında her ikisi de aynı duyarlılık değerine sahip olduğu; ancak RDW parametresinin AUC değerinin MCV parametresininkinden yüksek olduğu için hasta köpekleri sağlıklı köpeklerden ayırmada RDW'nin MCV den üstün olduğu görülür.

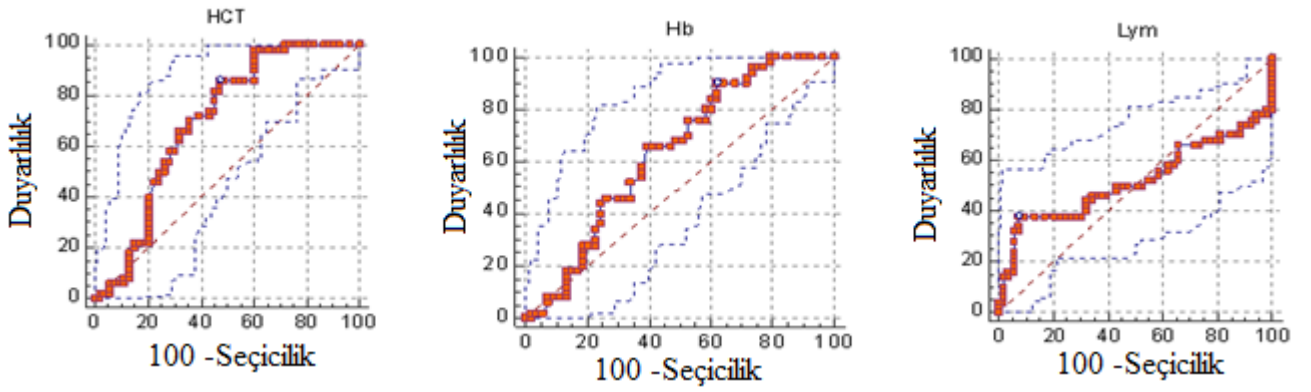
RDW ve PCT karşılaştırmasında da fark anlamlıdır ($P<0,01$) ve PCT'nin AUC değeri 0,73'tür. RDW ve HCT karşılaştırmasında fark önemli ($P<0,01$) olup HCT değerinin AUC değeri 0,70'tir. RDW ve WBC karşılaştırmasında da anlamlı bir fark vardır ($P<0,01$) ve WBC'nin AUC değeri 0,67'dir.

LYM# ile MCHC karşılaştırıldığında fark önemsizdir ($P>0,05$). LYM#'in AUC değeri 0,75, MCHC'nin AUC değeri ise 0,74'dür. Burada her iki parametrenin AUC değerleri birbirine çok yakındır ve bu sebeple ikili karşılaştırılmasında fark önemsiz çıkmıştır. LYM# ile MCV, LYM# ile PCT, LYM# ile HCT, LYM# ile WBC, MCHC ile MCV, MCHC ile PCT, MCHC ile HCT, MCHC ile WBC, MCV ile PCT, MCV ile HCT, MCV ile WBC, PCT ile HCT, PCT ile WBC ve HCT ile WBC parametreleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$).

İncelenen parametrelerin ROC eğrileri Şekil 3.1’de sunulmuştur.

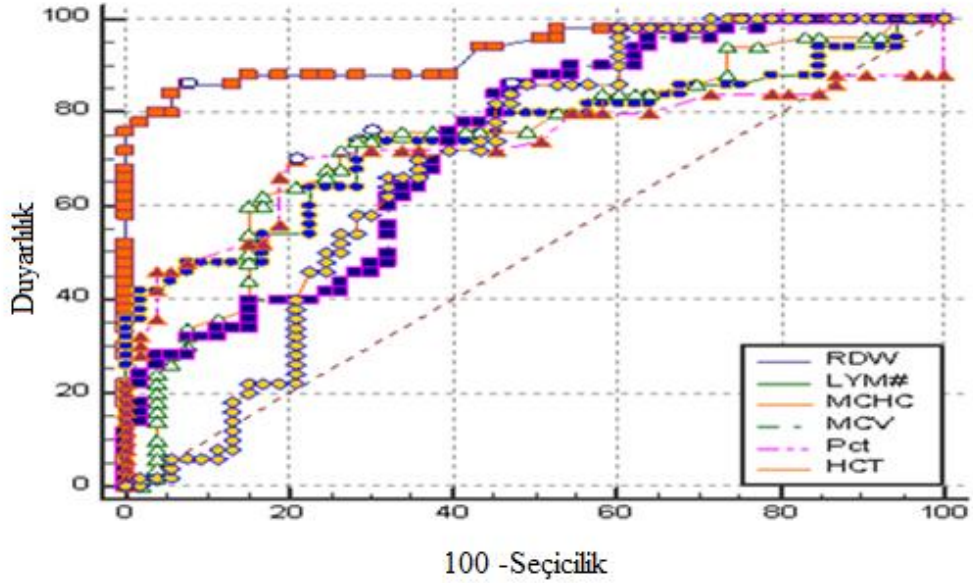






Şekil 3.1: İncelenen parametrelerin ROC eğrisi grafikleri

Hasta köpekleri sağlıklı köpeklerden ayırmada anlamlı çıkan RDW, LYM#, MCHC, MCV, PCT ve HCT parametrelerinin karşılaştırmalı grafiği aşağıda verilmiştir.



Şekil 3.2: RDW, LYM#, MCHC, MCV, PCT ve HCT Parametrelerinin Karşılaştırılması Sonucu Roc Eğrilerinden Oluşan Grafik

Şekil 3.2’de gösterildiği üzere; eğri altında kalan alan için 0,93 ile en büyük alana sahip ve en belirleyici RDW parametresidir. Bununla beraber sırası ile LYM#, MCHC, MCV, PCT ve HCT parametreleri de hasta köpekleri sağlıklı köpeklerden ayırma bakımından teşhiste belirleyici diğer parametrelerdir.

Hasta olan hayvanları belirlemek için yüksek duyarlılık ve yüksek seçiciliğe ihtiyaç duyulur. Yüksek duyarlılık ve seçicilik için karşılaştırmalı parametrelerin oluşturduğu grafikten ziyade, her parametrenin kendine ait tek grafiği tercih edilir ve ona göre daha açık şekilde yorum yapılabilir.



4. TARTIŞMA

Araştırma sonucunda, köpeklerde parvo viral enterit olgularında değerlendirmeye alınan tüm parametreler arasından hangisinin hastalığı ayırmada daha yüksek bir performansa sahip olduğunu belirlemek amacıyla test istatistikleri hesaplanmış ve Roc eğrisi oluşturulmuştur. Bu yapılan analizler sonucunda elde edilen yüksek duyarlılık ve yüksek seçiciliği içine alan en yüksek AUC değerine sahip olan RDW, LYM#, MCHC, MCV, PCT, HCT ve WBC parametrelerinin parvo viral enterit hastalığının teşhisinde önemli olabileceği belirlenmiştir. Bu parametrelerin Mann Whitney U Testi sonucunda P değeri ile anlamlı çıkan parametrelerle uyduğu ve bunu desteklediği görülmüştür.

Roc eğrisi sonucunda, duyarlılığın yüksek, (1-Seçicilik) oranının düşük olması hasta köpekleri ayırmak için en uygun durumdur. Tomak ve Bek (2009)'in, yaptıkları çalışmada doğru pozitif oranının (DPO) yüksek, yanlış pozitif oranının (YPO) düşük olması hastaları ayırmada en iyi sonucun alındığını bildirmişlerdir. Bu da sonucu belirleyen, yüksek duyarlılık ve yüksek seçiciliği (veya düşük (1-Seçicilik)) içine alan yüksek AUC değeridir.

Gürcan ve Babak (2013) ile Yağanoğlu (2010), yapmış oldukları çalışmalarında da en kullanışlı tekniğin Roc analizi olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada da, hasta ve sağlam köpekleri ayırmak ve bunlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için, doğru karar vermede Roc analizinin kullanışlı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Erkorkmaz (2008) ve Eröz (2010), çalışmaları sonucunda, Roc eğrisi altında kalan alanın 1'e yakın olması testin performansının yüksek olması anlamına geldiğini belirterek, bu durumun testin performansının yüksek olduğunu ve eğri altında kalan alanın büyüdükçe, teşhis testinin güvenilirliği ve doğruluğunun da artacağını söylemişlerdir. Bu çalışmada elde edilen Roc eğrisi altında kalan alanlar karşılaştırıldığında en yüksek alana sahip olan başta RDW (AUC: 0,93) parametresi, en iyi performansa sahip parametredir ve bize hastalık hakkında bilgi verirken, bu çalışma sonucu ile uyum sağlamaktadır.

Akçay ve Demirel (2011), yapmış oldukları çalışmada, bir araştırmacı, teşhis yöntemini başarılı bir şekilde uygulamak için kesim noktasından yola çıkması

gerektiğini, çünkü kesim noktası düşük olduğu takdirde, testin duyarlılığının yükseleceğini söylemişlerdir. Kesim noktası düşükçe ve buna bağılı olarak da duyarlılık yükseldikçe, seçicilik de yükselecek yani yanlış pozitiflerin (1- seçicilik) azalacağını bildirmişlerdir. Bunun sonucunda ise tedavi altına alınmış hastalar ortaya çıkacaktır. Bu çalışmada da yüksek duyarlılık ve düşük 1- seçiciliğin kesiştiği durumlarda o noktadaki kesim noktası en düşük kesim değeri olarak çıkmıştır. Bu çalışma açıklanan durum ile paralellik göstermektedir. Ancak sadece duyarlılık ve seçiciliğe bakılıp, düşük kesim noktasının çıkmasına bağılı kalmadan bunlara ek olarak standart hatası, önemlilik düzeyi (P) ve Roc eğrisi altında kalan alan değerlerine de bakılarak daha geniş bir şekilde karar vermenin önemli olacağı söylenebilir.

Karakaya (2012), yaptığı çalışmada, altın standart testlerin kesin test olduğunu; fakat bunların pahalı ve riskli olmasından dolayı minimum riskli, daha uygun ve daha hızlı test elde edebilen teşhis testlerinin kullanılmasını söylemiştir. Fakat bu teşhis testleri hastaların gerçek durumları hakkında her zaman kesin sonuç vermeyebileceğini belirterek uygulanan testlerin ne kadar doğru ayırma gücüne sahip olduğunun bilinmesi gerektiğini ve bunun için Roc analizi yönteminin kullanılmasının önemli olduğunu vurgulamıştır. Bu durum da bizim çalışmamızın sonucu ile örtüşmektedir.

Bastan ve ark (2013), Kanin parvovirüslü köpeklerde bazı parametrelerin prognostik kullanımları adlı çalışmada; lökosit (WBC), lenfosit (LYM#), granülosit ve monosit sayılarının (MON#); serum, üre ve kreatinin konsantrasyonlarının, CPV'li köpeklerde prognoz belirlenmesinde önemli parametreler olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Fakat bu çalışmada ise en önemli parametre RDW bulunurken, LYM#, MCHC, MCV, PCT, HCT ve WBC parametrelerinin de CPV'li köpekleri belirlemede ayrı bir parametre olduğu görülmüştür.

Yağanoğlu (2010), yaptığı çalışmasında önemli kesim noktasını bulmak için uygulanan Roc eğrisi yönteminde, duyarlılık ve seçicilik değeri en fazla olan değişkenin çıktığını ve Roc eğrisi yönteminin koyunların gebe olup olmadığını ortaya koymada önemli bir tanısal güce sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmamızda uygun kesim noktasını belirlemek için belirleyici değişken olarak AUC değeri alınmıştır. AUC değeri de duyarlılık ve seçicilik değerlerinden

oluşmaktadır. Buna göre yüksek duyarlılık ve yüksek seçiciliğin çıktığı AUC değeri de yüksektir. Böylece bu çalışmadaki hasta ve sağlıklı köpekleri ayırmada paralellik göstermektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, tanı testlerinin performanslarını değerlendirirken duyarlılık, seçicilik ve Roc eğrisi altında kalan alan önemli ölçütler olmuştur.

Uygun kesim noktasının AUC değerlerine bağlı olduğu görülmüştür. Duyarlılık ve seçicilik ne kadar yüksek ise AUC değerleri de o kadar yüksek olmuştur. Bunun sonucunda yüksek AUC değerleri de uygun kesim noktasını vermiştir.

Bu çalışma ile, parvo viral enterit hastalığının teşhisi için, uygulanan istatistiksel hesaplamalar ile hemogram değerleri arasında en iyi sonucu RDW parametresinin verdiği ortaya konmuştur. RDW parametresinden sonra LYM#, MCHC, MCV, PCT, HCT ve WBC parametreleri de, teşhis koymaya çalışan hekime yardımcı olacak parametrelerdir. RDW için kesim noktasının 12,4 değerinden yüksek olanlar hasta olarak değerlendirilir. LYM# parametresinin kesim noktasının 2,69 değerine eşit ve bu değerden küçük değerler, MCHC parametresi için kesim noktasının 31,7'den büyük değerler, MCV için kesim noktasının 62,9'a eşit ve bu değerden küçük değerler, PCT parametresinin kesim noktasının 0,25 değerinden küçük olanlar, HCT parametresi için kesim noktasının 48,1'e eşit ve bu değerden küçük değerler, WBC için kesim noktasının ise 6,59'a eşit ve bu değerden küçük olanlar hasta olarak sınıflandırılmaktadır. Teşhis koymaya çalışan hekimler, bu kesim noktalarından veya elde edilen regresyon modelini kullanarak yararlanabilirler.

Sonuç olarak; köpeklerin parvoviral enterit hastalığının teşhisinde kan hemogram değerlerinden RDW başta olmak üzere LYM#, MCHC, MCV, PCT, HCT ve WBC parametrelerinin kesim noktaları göz önünde bulundurularak büyük doğrulukla karar vermede yardımcı olacağı ortaya çıkmıştır. İleride yapılacak çalışmalara da kaynak olabilecektir.





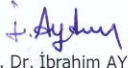





6. KAYNAKLAR

- Alpar R, 2010. Spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlilik. Detay Yayıncılık.
- Atas M, Dumanli N, Altay K, 2016. Şanlıurfa yöresinde koyun ve keçilerde Anaplasma phagocytophilum'un moleküler yöntemlerle araştırılması. Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences, 6(2).
- Bamber D, 1975. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. Journal of mathematical psychology, 12(4), 387-415.
- Er C, 2013. Parvoviral enteritli köpeklerde kalp biyomarkırları ve pıhtılaşma profilleri üzerine araştırma. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Erkorkmaz Ü, Çolak E, Bal C, Özdamar K., Etikan İ, Ekerbiçer H.Ç, 2008. Ortak Değişkene Göre Düzeltilmiş ROC Eğrisi Yöntemi ve Bir Uygulama.
- Eröz B, 2010. Veri Yapısına Bağlı Olarak Roc Eğrisi Altında Kalan Alana İlişkin İstatistiksel Yöntemlerin Karşılaştırılması. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Ankara
- Fawcett T, 2006. An introduction to ROC analysis. Pattern recognition letters, 27(8), 861-874.
- Greiner M, Pfeiffer D, Smith R, 2000. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. Preventive veterinary medicine, 45(1-2), 23-41.
- Gürcan İ. S, Babak A, 2013. İneklerde eko-yapı değişkenler kullanılarak kronik endometritis tiplerinin ROC eğrisi yöntemi ile belirlenmesi.
- Hanley J. A, McNeil B. J, 1983. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology, 148(3), 839-843.
- Houston D, Ribble C, Head L, 1996. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). Journal of the American Veterinary Medical Association, 208(4), 542-546.
- Karaağaoğlu E, Karakaya J, Kılıçkap M, 2016. Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde İstatistiksel Yöntemler, Detay Yayınevi.
- Karakaya J, 2012. Üç Yönlü Roc Analizi ve Ortak değişken Düzeltmesi. Yayınlanmış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Ankara.
- Keçeoğlu Ç, 2012. Kesme puanının belirlenmesinde lojistik regresyon analizi, diskriminant analizi ve ROC eğrisi yöntemlerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Ankara.
- Keçeoğlu Ç, Gelbal S, Doğan N, 2016. Roc eğrisi yöntemi ile kesme puanının belirlenmesi.
- Kılıç S, 2013. Klinik karar vermede ROC analizi. Journal Of Mood Disorders, 3(3), 135-140.
- Koyuncu M, 2015. Psikolojik ölçeklerde Roc analizi yöntemiyle standart belirleme. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Krzanowski W. J, Hand D. J, 2009. ROC curves for continuous data: Chapman and Hall/CRC.

- Lasko T. A, Bhagwat J. G, Zou K. H, Ohno-Machado L, 2005. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *Journal of biomedical informatics*, 38(5), 404-415.
- Metz C. E, 1978. Basic principles of ROC analysis. Paper presented at the Seminars in nuclear medicine.
- Nandi S, Kumar M, 2010. Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of virology*, 21(1), 31-44.
- Tekin M.E, 2009. Teşhis Testleri İle ilgili İstatistikler. Yayınlanmamış ders notu, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Tomak L, Yüksel B, 2009. İşlem karakteristik eğrisi analizi ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 27(2).
- Ünal İ, 2018. Çarpık dağılımlı verilerde ROC eğrisi altında kalan alan tahmininde transformasyon etkili mi? *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*, 43(1), 3-3. doi:10.17826/cutf.309430.
- Yağanoğlu A, 2010. Koyunlarda Gebelik Testlerinin Roc Analizi İle Karşılaştırılması. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Atatürk Üniversitesi Erzurum.
- Zhou X. H, McClish D. K., Obuchowski N. A, 2002. *Statistical methods in diagnostic medicine*, John Wiley and Sons, New York.
- Zweig M. H, Campbell G, 1993. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry*, 39(4), 561-577.

7. EKLER

Ek A: Etik Kurul Kararı

Toplantı Tarihi	13.02.2018	Toplantı Sayısı	2018/02	Karar Sayısı	2018/14
<p style="text-align: center;"> T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI ÜRETİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ETİK KURULU (SÜVDAMEK) KARARLARI </p>					
<p>S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Emin TEKİN tarafından sunulan “Köpeklerin parvo viral enterit hastalığı teşhisinde bazı hemogram değerlerinin ROC Eğrisi ile İncelenmesi” başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.</p> <p>Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, ancak Konya Büyükşehir Belediyesi Başiboş Hayvanları Barındırma Merkezi (Geçici Bakımevi) tarafından izin belgesinin alınması gerektiğinden projenin “şartlı olarak uygun olduğuna” oy birliği ile karar verilmiştir.</p>					
 Prof. Dr. Oya BULUT Başkan		 Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı			
 Prof. Dr. İbrahim AYDIN Üye	 Doç. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ Üye	 Doç. Dr. Ayşe ER Raportör Üye			
 Doç. Dr. Mustafa Selçuk ALATAŞ Hayvan Refahı Birimi Üyesi	 Mohan ÜLGEN Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi	 Gökhan GÜLER Sivil Üye			

8. ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Elazığ'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü'nden mezun oldu. 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.

