

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BELİRTEÇ DEĞERLERİNİN MONOTON OLMAMASI DURUMUNDA
GENELLEŞTİRİLMİŞ ROC EĞRİLERİNİN PARAMETRİK VE
PARAMETRİK OLMAYAN YÖNTEMLERLE KESTİRİLMESİ VE EN
İYİ KESİM NOKTALARININ SAPTANMASI**

Ela BULUTTEKİN

**Biyoistatistik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BELİRTEÇ DEĞERLERİNİN MONOTON OLMAMASI DURUMUNDA
GENELLEŞTİRİLMİŞ ROC EĞRİLERİNİN PARAMETRİK VE
PARAMETRİK OLMAYAN YÖNTEMLERLE KESTİRİLMESİ VE EN
İYİ KESİM NOKTALARININ SAPTANMASI**

Ela BULUTTEKİN

**Biyoistatistik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU**

ANKARA

2022

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BELİRTEÇ DEĞERLERİNİN MONOTON OLMAMASI DURUMUNDA
GENELLEŞTİRİLMİŞ ROC EĞRİLERİNİN PARAMETRİK VE
PARAMETRİK OLMAYAN YÖNTEMLERLE KESTİRİLMESİ VE EN İYİ
KESİM NOKTALARININ SAPTANMASI

Ela BULUTTEKİN

Danışman: Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU

Bu tez çalışması 16/09/2022 tarihinde jürimiz tarafından “Biyostatistik Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Mehtap AKÇİL OK*
(Başkent Üniversitesi)

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Dr. Öğretim Üyesi Sevilay KARAHAN*
(Hacettepe Üniversitesi)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

.... / ... /

Ela BULUTTEKİN

i

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7. 2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

*Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ela BULUTTEKİN

TEŞEKKÜR

Derslerine girmekten keyif aldığım, öğrencisi olduğum için şanslı hissettiğim, tez konusunun belirlenmesinden tezin tamamlanmasına kadarki tüm süreçte önemli katkıları ile hep yanımda olan, Hacettepe Biyoistatistik’i benim için anlamlı kılan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU’na çok teşekkür ederim.

Hacettepe’ye başlamam konusunda beni cesaretlendiren canım ablam Eda’ya ve her konuda olduğu gibi tezimi bitirmem konusunda da beni sürekli motive eden, hayata bakış açısıyla yolumu her zaman aydınlatan değerli rehberim anneme çok teşekkür ederim.

Hayallerimin en büyük destekçisi, gülmekten ve güldürmekten en çok keyif aldığım insan, bana iyi ve dürüst bir insanın nasıl olması gerektiğini gösteren, insanlara karşılıksız yardım etmeyi öğreten, kızı olmaktan her daim gurur duyduğum kıymetli babam Mahfuz BULUTTEKİN’e bu tezi ithaf ediyorum. İlimin ışığında bizleri yetiştiren ailemizin güzel yürekli çınarı, bugünlere gelebilmemizde annemle olan sayısız emeğin, gayretin ve bizlere sunduğun onurlu bir yaşam için sana minnettarız.

ÖZET

Buluttekin, E., Belirteç Değerlerinin Monoton Olmaması Durumunda Genelleştirilmiş ROC Eğrilerinin Parametrik ve Parametrik Olmayan Yöntemlerle Kestirilmesi ve En İyi Kesim Noktalarının Saptanması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2022. Sağlık alanında, düşük veya yüksek değerlerin hastalığın göstergesi olduğu tanı testleri ile sıklıkla karşılaşılır. Monoton bir azalış ya da artış gösteren bu tanı testleri için ROC analizi kullanılır. Ancak, bazı tanı testlerinin hem düşük hem de yüksek değerleri hastalığın göstergesidir. Monoton bir azalış ya da artış göstermeyen bu tanı testleri için genelleştirilmiş ROC (gROC) analizi kullanılmalıdır. Bu amaçla tiroid hastalığını tanılamak için kullanılan, yüksek ve düşük değerleri hastalığın göstergesi olan T4 (Tiroksin) testi ele alınmıştır. gROC analizinde, pozitifliği tanımlamak için alt ve üst kesim noktası olmak üzere iki kesim noktası belirlenir. T4 testinin farklı alt ve üst kesim noktalarında, hastalıklı ve sağlıklı bireylere ilişkin testin yanlış pozitif oranının (1-seçicilik) doğru pozitif oranına (duyarlılık) karşı noktalanması ile gROC eğrisi elde edilir. gROC eğrisi altında kalan alan (gAUC), rastgele ve birbirinden bağımsız olarak seçilen hastalıklı bir bireyle sağlıklı bir bireyin doğru bir sınıflandırma alt kümesinde olma olasılığını verir. gROC eğrisi ve gROC eğrisi altında kalan alan, tanı testinin veri yapısına göre parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerle elde edilir. T4 (Tiroksin) testine ilişkin parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerle gROC analizi yapılmıştır. Analizler için R programlama dilinde, parametrik yöntemlerde “movieROC” paketi ve parametrik olmayan yöntemlerde “nsROC” paketi ile ilgili fonksiyonlar kullanılmıştır. Hasta veya sağlıklı bireylerin belirteç değerleri, normal dağılıma sahip olmadığında parametrik olmayan yöntemler parametrik yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verir. Bu çalışmada, hasta bireylerin T4 testinin dağılımı normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan yöntemler daha iyi sonuçlar vermiştir. En iyi kesim noktalarının belirlenmesi için Youden indeksi kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Genelleştirilmiş ROC (gROC) eğrisi, parametrik tahminler, parametrik olmayan tahminler, genelleştirilmiş ROC eğrisi altında kalan alan (gAUC), kesim noktası.

ABSTRACT

Buluttekin, E., Predicting of the ROC Curve Generalization with the methods of Parametric and Non-parametric and determining of the best threshold points for non-monotone marker values, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Master Thesis in Biostatistics, Ankara, 2022. In the healthcare field, diagnostic tests are frequently encountered where low or high values are indicative of a disease. The ROC analysis is used for these diagnostic tests that show a monotonous decrease or increase. However, both low and high values of some diagnostic tests are indicative of the disease. The generalized ROC (gROC) analysis should be used for these diagnostic tests that do not show a monotonous decrease or increase. For this purpose, a T4 (Thyroxine) test which is used to diagnose thyroid disease and whose high and low values are indicative of the disease is discussed. In the gROC analysis, two cut-off points, the lower and the upper cut-off point, are determined to define positivity. The gROC curve is obtained by plotting the false-positive rate (1-specificity) versus the true-positive rate (sensitivity) of the test for diseased and healthy individuals at different lower and upper cut-off points of the T4 test. The area under the gROC curve (gAUC) gives the probability that a randomly and independently selected one diseased and one healthy individual are in a correct classification subset. The gROC curve and the area under the gROC curve are obtained by parametric and non-parametric methods according to the data structure of the diagnostic test. The gROC analysis was performed with parametric and non-parametric methods related to the T4 (Thyroxine) test. For the analysis, functions related to the package "movieROC" package in parametric methods and "nsROC" package in non-parametric methods were used in R programming language. When the marker values of patients or healthy individuals do not have a normal distribution, non-parametric methods give better results than parametric methods. In this study, non-parametric methods gave better results because the distribution of the T4 test of the patients did not show a normal distribution. Youden index was used to determine the best cut-off points.

Key Words: Generalized ROC (gROC) curve, parametric estimates, non-parametric estimates, area under the generalized curve (gAUC), cut-off point.

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. gROC Eğrisinin Tanımı ve Elde Edilmesi	3
2.2. gROC Eğrisi Altında Kalan Alan	7
2.2.1. gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Yöntemle Elde Edilmesi	8
2.2.2. gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Olmayan Yöntemle Elde Edilmesi	10
2.3. gROC Eğrileri İçin En İyi Kesim Noktalarının Saptanması	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Monoton Olmayan Belirteç Değeri İçin gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Yöntemle Kestirilmesi	15
3.2. Monoton Olmayan Belirteç Değeri İçin gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Olmayan Yöntemle Kestirilmesi	16
3.3. Monoton Olmayan Belirteç Değeri İçin En İyi Kesim Noktalarının Bulunması	17
4. BULGULAR	19
4.1. Parametrik Yöntemle Kestirilen Belirteç Değerine İlişkin gROC Eğrisi ve Altında Kalan Alana İlişkin Bulgular	21
4.2. Parametrik Olmayan Yöntemle Kestirilen Belirteç Değerine İlişkin gROC Eğrisi ve Altında Kalan Alana İlişkin Bulgular	22

4.3. Belirteç Değeri İçin En İyi Kesim Noktalarının Bulunmasına Yönelik Bulgular	25
4.3.1. Parametrik Yöntemle Elde Edilen Bulgular	25
4.3.2. Parametrik Olmayan Yöntemle Elde Edilen Bulgular	27
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER	38
Ek-1: Turnitin Ekran Görüntüsü	
Ek-2: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUC	ROC Eğrisi Altında Kalan Alan
D	Hastalık Durumu
d	Uzaklık
DNO	Doğru Negatif Oran
DPO	Doğru Pozitif Oran
Φ	Birikimli Standart Normal Dağılım Fonksiyonu
gAUC	Genelleştirilmiş ROC Eğrisi Altında Kalan Alan
gROC	Genelleştirilmiş Receiver Operating Characteristic
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
iPTH	İntakt Paratiroid Hormon
<i>J</i>	Youden İndeksi
$\mu\text{g/dl}$	Desilitrede Mikrogram
ROC	Receiver Operating Characteristic
sup	Supremum
T3	Triiyodotironin
T3RU	Triiyodotironin Resin Uptake
T4	Tiroksin
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
YNO	Yanlış Negatif Oran
YPO	Yanlış Pozitif Oran

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.2. İdeal ve ayımsama yapamayan iki tanı testi için gROC Eğrisi	8
4.1. Sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testine ilişkin kutu-çizgi grafiği	20
4.2. Sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testine ilişkin histogram grafiği	20
4.3. T4 testine ilişkin parametrik gROC eğrisi	22
4.4. T4 testine ilişkin parametrik olmayan gROC eğrisi	23
4.5. T4 testine ilişkin klasik ROC eğrisi	24
4.6. T4 testine ilişkin parametrik sınıflandırma alt kümesi ve gROC eğrisi	26
4.7. T4 testine ilişkin parametrik olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği ve gROC eğrisi	27
4.8. T4 testine ilişkin parametrik olmayan sınıflandırma alt kümesi ve gROC eğrisi	29
4.9. T4 testine ilişkin parametrik olmayan olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği ve gROC eğrisi	29

TABLolar

Tablo	Sayfa
2.1. Tanı testlerinin performansını değerlendirmede kullanılan 2×2 karar tablosu	5
3.1. Tiroid hastalığının tanılanmasında kullanılan T4 testine ilişkin veri seti	13
4.1. Sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri	19

1. GİRİŞ

Tıp ve sağlık bilimleri alanında, hasta ve sağlıklı bireyleri birbirinden doğru bir şekilde ayırt edebilmek için kullanılan ve tanı testleri olarak adlandırılan çeşitli belirteçler vardır. Belirteç kavramının yanı sıra biyobelirteç kavramı da sıklıkla kullanılır. Biyobelirteçler, belirteçler ile aynı anlama gelip biyolojik parametreleri değerlendirmek için kullanılan analitik araçlardır. Bir hastalığı tanılamak için kullanılan biyobelirteçlerin iyi bir tanı kapasitesine sahip olması beklenir (1-3).

Tanı testlerinin etkinliğinin araştırılmasında ve performanslarının değerlendirilmesinde sıklıkla ROC analizine başvurulur (4).

Kimi zaman test sonuçlarının yüksek değerleri hastalığın göstergesi olabilirken, kimi zaman test sonuçlarının düşük değerleri hastalığın göstergesi olabilir. Örneğin, total kolesterolün yükselmesi koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yani, test sonucunun değeri arttıkça (büyüdükçe) hastalığın olabilirliği artar. Bu noktada, monoton bir artış durumu söz konusudur. Sağlık alanında, genellikle yüksek değerlerin hastalığın göstergesi olduğu durumlarla karşılaşılır. Hemogloblin ve HDL kolesterol gibi bazı biyobelirteçler içinse düşük değerler, pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Test sonucunun değeri azaldıkça (küçüldükçe) hastalığın olabilirliği artar. Burada, monoton bir azalış durumu söz konusudur (5). Monoton bir artış ya da azalış durumu gösteren bu test sonuçları için klasik ROC analizini kullanmak uygun bir yaklaşımdır. Testin yanlış pozitif oranının (x-ekseninde) doğru pozitif oranına (y-ekseninde) karşı noktalanmasıyla elde edilen eğriye ROC eğrisi adı verilir (6).

Düşük ve yüksek değerlerin hastalığın göstergesi olduğu tanı testleri de vardır. Bu duruma örnek olarak, sepsis hastalığı verilebilir. Sepsis hastalığının tanısı için düşük ve yüksek lökosit sayısına bakılır. Tanı koyabilmek için en uygun iki kesim noktası belirlenir. Bu iki kesim noktasından biri, alt kesim noktasını diğeri de üst kesim noktasını oluşturur. Alt kesim noktasının altında (solunda) kalan değerler ile üst kesim noktasının üstünde (sağında) kalan değerler, pozitif sonuç olarak nitelendirilir. Bu alt ve üst kesim noktasına göre, hasta ve sağlıklı bireylere ilişkin yanlış pozitif oranı ve doğru pozitif oranı elde etmek mümkündür. Monoton artış ya da monoton azalış göstermeyen testler için de, testin yanlış pozitif oranına karşı doğru pozitif oranının noktalanması ile genelleştirilmiş ROC (gROC) eğrisi elde edilir (7).

Tanı testlerinin veri yapısına bağılı olarak, gROC eğrisi ve altında kalan alanın elde edilmesine yönelik yöntemler değişmektedir. Hasta ve sağlıklı bireyleri temsil eden belirteç değerleri, normal dağılıma uyuyorsa ya da çeşitli dönüşümler yardımıyla normal dağılıma uyum sağlıyorsa parametrik yöntemler tercih edilirken belirteç değerlerinin normal dağılıma uyum sağlamadığı durumlarda parametrik olmayan yöntemlerle gROC eğrisi ve altında kalan alan elde edilir (8).

Pérez-Fernández ve arkadaşları, gROC analizi için “nsROC” adlı bir R paketini oluşturmuşlardır (9). Bu paketin yanı sıra, Pérez-Fernández “movieROC” adlı bir başka paket daha geliştirerek gROC analizine önemli derecede katkı sağlamıştır (10).

Monoton olmayan belirteç değerleri için klasik ROC analizi yetersiz kalmakta ve tanı testi performansının yanlış yorumlanmasına neden olmaktadır. Bu tür durumlarda, klasik ROC analizi kullanılarak elde edilen ROC eğrisi; şans çizgisine çok yakın, şans çizgisiyle çakışık ya da şans çizgisinin altında yer almaktadır. Bu durum, tanı testinin hastalığı ayırmasama yeteneğinin az olduğunun veya hiç olmadığının bir göstergesidir ve tanı testinin yanlış yorumlanmasına neden olur. Bu noktada, gROC analizinin kullanılması tanı testi hakkında doğru sonuç elde edilmesini sağlar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. gROC Eğrisinin Tanımı ve Elde Edilmesi

Martínez-Cambor ve arkadaşları, düşük ve yüksek değerlerin hastalığın göstergesi olduğu zaman gROC (gROC) eğrisinin kullanılmasını literatürde ilk kez önermişlerdir. gROC eğrisinin klasik ROC eğrisi yaklaşımından farkı, belirteç değerleri ile hastalık durumu arasında monoton olmayan bir ilişkinin varlığıdır. Örneğin, hemodiyaliz hastalarında serum iPTH, kalsiyum ve fosfat değerlerinin düşük ve yüksek düzeyde olması ölüm oranı riskini artırmaktadır (11). Başka bir örnek olarak da yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar verilebilir. Bu hastaların lökosit sayısının 20,000'den fazla (lökositoz) ya da 5000'den az (lökopeni) olması durumu yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için tehlikeli olmakla birlikte ölüm riskini artırmaktadır (12).

Belirteç değerlerinin monoton olmama sorununu geçmişte gündeme getiren ilk kişi Hilden olmuştur. Sağlıklı bireylerin belirteç değerlerinin, daima 80 ve 120 arasında olduğu; hasta bireylerin belirteç değerlerinin (T), yarısının 80'den küçük ve geri kalan yarısının da 120'den büyük olduğu varsayımı ile teorik bir örnek ele almıştır (13). Bu sorun, Zhou ve arkadaşları tarafından 'Dönüşüm' ($T^* = |T - 100|$) yapılarak çözülmek istenmiştir. Ancak, hasta ya da sağlıklı bireylerin dağılımı çarpık bir dağılıma sahip olduğunda uygun bir dönüşüm bulmak mümkün olmayabilir. Bu noktada, yeni bir yöntem gereksinim doğmuştur (7).

Hastalığın varlığı veya yokluğu konusunda karar vermemizi sağlayan belirteç değerlerine göre sınıflandırma kriteri oluşturulur. Sınıflandırma kriteri, sınıflandırma bölgesi ya da sınıflandırma alt kümesi olarak da adlandırılır (8). Belirteç değerleri, hasta bölgede bulunup sınıflandırma kriterini karşılıyorsa pozitif sonuç olarak; sağlıklı bölgede bulunup sınıflandırma kriterini karşılamıyorsa da negatif sonuç olarak sınıflandırılır. gROC analizinde, seçicilik değerlerinin yerine sınıflandırma bölgesinin analizine odaklanılması tavsiye edilir.

Sınıflandırma doğruluğu ile ilgili olarak yaygın kullanılan ölçüler: duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleridir. Hasta ve sağlıklı bireylerin doğru olarak sınıflandırılmasını geliştirmenin iki yolu vardır. İlki, bir kesim noktası

yerine iki kesim noktası olarak sınıflandırma kurallarını esnekleştirmektedir. İkincisi, Kauppi tarafından önerilmiştir ve belirteç değerlerine dönüşüm uygulamaktır. Kauppi, belirteç değerlerine uyguladığı dönüşüm sonucu elde ettiği ROC eğrisine etkili ROC eğrisi demiştir (14, 15).

Test sonuçlarının hem düşük hem de yüksek değerleri hastalığın göstergesi olduğu zaman kullanılması önerilen gROC analizinde; hasta grup, düşük ve yüksek değerlere sahip olan bireylerden oluşmakta; sağlıklı grup ise düşük ve yüksek değerlerin arasında kalan bireylerden oluşmaktadır. Özetle, belirteç değerlerinin monoton bir azalış ya da artış göstermediği durumda başvurulacak bir analiz yöntemidir.

gROC analizinde pozitifliği tanımlayabilmek için iki kesim noktasına gereksinim duyulur. Bu iki kesim noktasından biri alt kesim noktası, x_a ile diğeri de üst kesim noktası, $x_{\bar{u}}$ ile ifade edilir. Alt kesim noktasının (x_a) solundaki değerler veya üst kesim noktasının ($x_{\bar{u}}$) sağındaki değerler, pozitif sonuç olarak nitelendirilir. Alt kesim noktasının sağı ile üst kesim noktasının solu arasında kalan kısım da negatif sonuç olarak nitelendirilir. Burada alt kesim noktası (x_a), üst kesim noktasından ($x_{\bar{u}}$) küçük ya da üst kesim noktasına eşittir ($x_a \leq x_{\bar{u}}$) ve $\mathcal{F}_t = (x_a, x_{\bar{u}}) \in \mathbb{R}^2$ 'dir. Olası mümkün tüm alt ve üst kesim noktalarına göre, hasta ve sağlıklı bireylere ilişkin yanlış pozitif oranı (1-seçicilik) ve doğru pozitif oranı (duyarlılık) elde edilerek gROC eğrisi çizilebilir.

χ ve ξ , sırasıyla sağlıklı ve hasta bireyleri temsil eden belirteç değerleridir. Tanı testine göre hastalık durumunu D ile gösterildiğinde, $D = \{0, 1\}$ (0: Sağlıklı, 1: Hasta) ve alt kesim noktası, x_a ile üst kesim noktası, $x_{\bar{u}}$ için tanı testinden elde edilen sonuçlara göre sınıflandırma kuralı, Eşitlik 2.1.'de verilmiştir. Eşitlik 2.1.'e göre, hastalık durumu:

$$D = \begin{cases} 0, & x_a < \chi < x_{\bar{u}} \\ 1, & \xi \leq x_a \cup \xi \geq x_{\bar{u}} \end{cases} \quad (2.1.)$$

şeklinindedir. Tanı testinin düşük ve yüksek değerleri hastalığın göstergesi olmak üzere Eşitlik 2.1. kullanılarak, tanı testinin alt (x_a) ve üst ($x_{\bar{u}}$) kesim noktaları için performans ölçüleri hesaplanabilir. Bu kesim noktalarına göre tanı testinin duyarlılık, seçicilik ve yanlış pozitif oranı,

$$\begin{cases}
 \text{Duyarlılık } (x_a, x_{\bar{u}}) = P(\xi \leq x_a \cup \xi \geq x_{\bar{u}} | D = 1) = F_{\xi}(x_a) + 1 - F_{\xi}(x_{\bar{u}}) \\
 \text{Seçicilik } (x_a, x_{\bar{u}}) = P(x_a < \chi < x_{\bar{u}} | D = 0) = F_{\chi}(x_{\bar{u}}) - F_{\chi}(x_a) \\
 t = 1 - \text{Seçicilik} = P(\xi \leq x_a \cup \xi \geq x_{\bar{u}} | D = 0) = F_{\chi}(x_a) + 1 - F_{\chi}(x_{\bar{u}})
 \end{cases} \quad (2.2.)$$

eşitlikleri ile bulunur. Burada, t değeri yanlış pozitif orandır ve $[0, 1]$ aralığında değer alır. Eşitlik 2.1.'de verilen sınıflandırma kuralı ve gerçek hastalık durumuna göre tanı testi sonuçlarının dağılımı 2×2 boyutlu bir çapraz tabloda birleştirilerek Tablo 2.1'deki karar tablosu oluşturulur.

Tablo 2.1. Tanı testlerinin performansını değerlendirmede kullanılan 2×2 karar tablosu

Tanı Testi Sonucu	Gerçek Durum		Toplam
	Hasta	Hasta Değil	
Pozitif Sonuç	a	b	m_1
Negatif Sonuç	c	d	m_2
Toplam	n_1	n_2	N

Tablo 2.1'e göre,

$$\text{Duyarlılık} = DPO = a/n_1$$

$$\text{Seçicilik} = DNO = d/n_2$$

$$\text{Yanlış Negatif Oran} = YNO = c/n_1$$

$$\text{Yanlış Pozitif Oran} = YPO = b/n_2$$

olarak elde edilir. Alt ve üst kesim noktalarının değişmesine bağlı olarak elde edilen tanı testine ilişkin performans ölçüleri de değişir.

Herhangi bir $t \in [0,1]$ için $x_a \leq x_{\bar{u}}$ ve $F_{\chi}(x_a) + 1 - F_{\chi}(x_{\bar{u}}) = t$ olmak üzere, $\mathcal{F}_t = (x_a \leq x_{\bar{u}})$ ile verilsin. gROC eğrisi,

$$R_g(t) = \sup_{(x_a, x_{\bar{u}}) \in \mathcal{F}_t} \{F_{\xi}(x_a) + 1 - F_{\xi}(x_{\bar{u}})\} \quad (2.3.)$$

şeklinde elde edilir (7).

Her $(x_a, x_{\bar{u}}) \in \mathcal{F}_t$ için bir $\gamma \in [0, 1]$ vardır öyle ki, $F_{\chi}(x_a) = \gamma \cdot t$ 'dir. Buradan alt kesim noktası, $x_a = F_{\chi}^{-1}(\gamma \cdot t)$ olarak elde edilir. $(x_a, x_{\bar{u}}) \in \mathcal{F}_t$ olduğu için $F_{\chi}(x_{\bar{u}}) = 1 - [1 - \gamma] \cdot t$ 'dir. Üst kesim noktası, $x_{\bar{u}} = F_{\chi}^{-1}(1 - [1 - \gamma] \cdot t)$ şeklinde elde edilir (4). γ_t değeri, sağlıklılar arasında test sonucu pozitif olanların oluşturduğu $[0, 1]$ birim aralığında bulunan ve doğru bir şekilde belirlenen en uygun yanlış pozitif oranı temsil eder. Simetrik dağılım varsayımı altında en uygun γ_t değeri, tüm $t \in [0, 1]$ için $[0, 1]$ birim aralığının yarısı olan, $1/2$ değeridir (7).

Alt kesim noktası (x_a) ile üst kesim noktası ($x_{\bar{u}}$) Eşitlik 2.3.'te yerine konulduğunda gROC eğrisi,

$$R_g(t) = \sup_{\gamma \in [0,1]} \{F_{\xi}(F_{\chi}^{-1}(\gamma \cdot t)) + 1 - F_{\xi}(F_{\chi}^{-1}(1 - [1 - \gamma] \cdot t))\} \quad (2.4.)$$

şeklinde elde edilir. Bir diğer ifadeyle gROC eğrisi,

$$R_g(t) = \sup_{\gamma \in (0,1)} \{1 - R(1 - \gamma \cdot t) + R([1 - \gamma] \cdot t)\} \quad (2.5.)$$

olur (7). Eğer,

$$\gamma_t = \arg \sup_{\gamma \in [0,1]} \{1 - R(1 - \gamma \cdot t) + R([1 - \gamma] \cdot t)\} \quad (2.6.)$$

eşitliğini sağlayan birden fazla γ değeri varsa bunların içinde en küçük olan γ değeri alınır. γ_t değeri Eşitlik 2.6.'daki gibi ise Eşitlik 2.5.,

$$R_g(t) = \{1 - R(1 - \gamma_t \cdot t) + R([1 - \gamma_t] \cdot t)\} \quad (2.7.)$$

ifadesiyle verilir.

Her bir $t \in [0,1]$ için ampirik gROC eğrisinin tahmin edicisi,

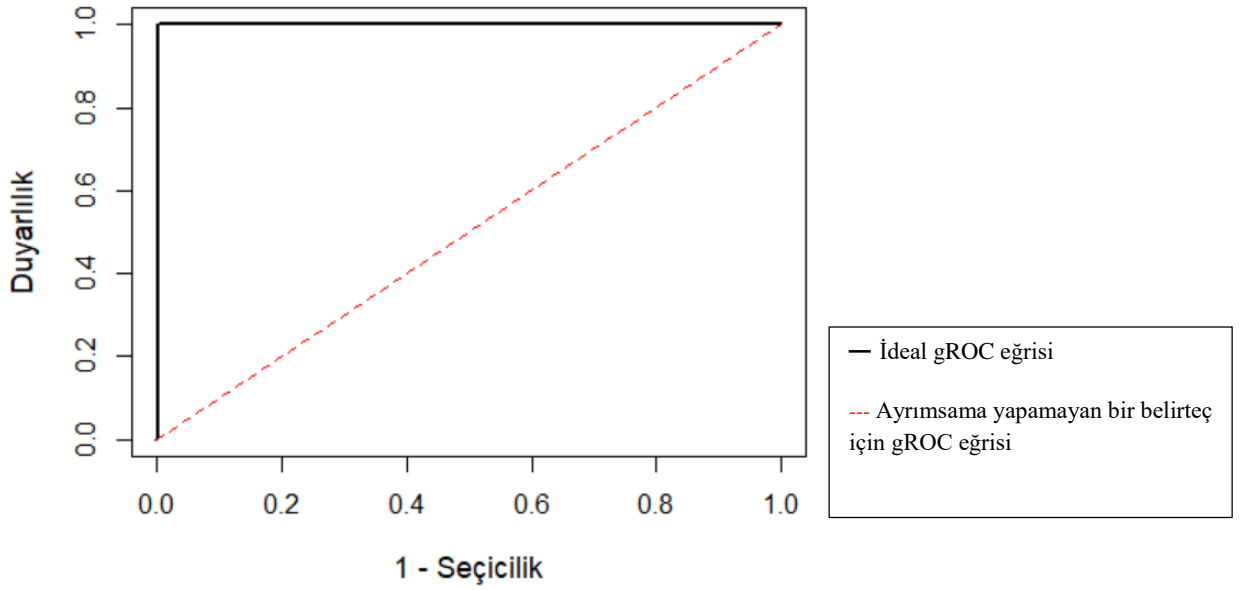
$$\hat{R}_g(t) = \sup_{\gamma \in [0,1]} \{ 1 - \hat{R}(1 - \gamma \cdot t) + \hat{R}([1 - \gamma] \cdot t) \} \quad (2.8.)$$

eşitliği ile bulunur (7).

2.2. gROC Eğrisi Altında Kalan Alan (gAUC)

ROC eğrisi altında kalan alan (AUC); ROC eğrisini, tek bir sayısal tanı doğruluğu indeksine indirgemeyi amaçlar. Tanı testinin yüksek değerleri hastalığın göstergesi olduğu zaman ROC eğrisi altında kalan alan, rastgele seçilen hasta bir bireyin belirteç değerinin yine rastgele seçilen sağlıklı bir bireyin belirteç değerinden daha yüksek olma olasılığını verir (16). Tanı testinin düşük ve yüksek değerleri hastalığın göstergesi olduğu zaman gROC eğrisi altında kalan alan, rastgele ve birbirinden bağımsız olarak seçilen sağlıklı bir bireyle hasta bir bireyin doğru bir sınıflandırma alt kümesinde olma olasılığını verir. Yani, sağlıklıların negatif bölgede ve hastaların da pozitif bölgede sınıflandırılmasıdır. gROC eğrisi altında kalan alan, sağlıklı bireylerle hasta bireylerin arasındaki farkı grafiksel olarak daha genel bir şekilde görmeyi sağlar. Eğri altında kalan bu alan, hasta ve sağlıklı bireyler arasındaki farkı tek bir sayı ile özetler ve ortaya çıkan sınıflandırma sürecinin niteliği için kullanılan genel bir ölçüdür. Parametrik ve parametrik olmayan yöntemler ile gROC eğrisi altında kalan alan (gAUC) bulunur (17).

Eğri altında kalan alan, teoride 0 ile 1 arasında değer alırken uygulamada tanı testinin genel performansı, 0,5 ile 1 arasında değer alır. gROC eğrisi, (0,1) noktasına ne kadar yaklaşırsa testin performansı da o kadar artar (18). Alanın 1 olarak elde edilmesi tanı testinin, hasta ve sağlıklı bireyleri en iyi ve hatasız bir şekilde ayırmsama yaptığını gösterir. Hatasız ayırmsama yapan bu tanı testine, altın standart test denir. Altın standart test, en doğru ve hatasız tanı yöntemini ifade eder (19). Bu alanın 0,5 olarak elde edilmesi tanı testinin ayırt ediciliğinin tamamen şansa bağlı olduğunu gösterir (Şekil 2.2). Yani, herhangi bir tanı testine gerek duyulmadan hasta ve sağlıklı bireylerin tamamen şansa bağlı olarak gruplara atanması olasılığıdır.



Şekil 2.2. İdeal ve ayırsama yapamayan iki tanı testi için gROC eğrisi

Yanlış pozitif oranı, $t \in [0,1]$ olsun. gROC eğrisinin dayalı olduğu sınıflandırma alt kümesi, $J_g(t) = \{s_t = (-\infty, x_a] \cup [x_{\bar{u}}, \infty), x_a \leq x_{\bar{u}} \in \mathbb{R}$, öyle ki $\mathcal{P}\{\chi \in s_t \leq t\}$ biçiminde olur (3).

2.2.1. gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Yöntemle Elde Edilmesi

Aynı ve bilinen bir dağılıma sahip olan hasta ve sağlıklı bireyler için parametrik yöntemler tercih edilir. En çok karşılaşılan ve bilinen dağılım ikili normal dağılımdır (20). İkili normal dağılım kullanılarak elde edilen tahmin ediciler, daha tutarlı tahmin edicilerdir (21, 22). Parametrik yöntemler, ham veri olmadan da kitle değerlerinin kestirimlerinden faydalanarak hesaplama yapmaya olanak sağlar.

İkili normal dağılıma sahip ROC eğrisi,

$$R_r^p(t) = \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(t)) \quad (2.9.)$$

eşitliği ile hesaplanır (8). İkili normal dağılıma sahip olan sağlıklı ve hasta bireylerin belirteç değerleri χ ve ξ olmak üzere sağlıklı bireylerin (χ) test sonuçlarına ilişkin dağılımın ortalaması, μ_χ ve standart sapması, σ_χ ile gösterilir. Hasta bireylerin (ξ) test sonuçlarına ilişkin dağılımın ortalaması, μ_ξ ve standart sapması, σ_ξ ile gösterilir.

İkili normal dağılım varsayımı altında parametrik yöntem ile elde edilen gROC eğrisi,

$$R_g^P(t) = \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(\gamma_t \cdot t)) + 1 - \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(1 - t + \gamma_t \cdot t)) \quad (2.10.)$$

şeklinindedir. Eşitlik 2.10.'a göre gROC eğrisi, yanlış pozitif oranın bir fonksiyonudur.

Her $t \in (0,1)$ için $a = (\mu_\xi - \mu_\chi)/\sigma_\xi$ ve $b = \sigma_\chi / \sigma_\xi$ olmak üzere t değeri, yanlış pozitif oranı temsil eder. Φ , birikimli standart normal dağılım fonksiyonudur. Eşitlik 2.10.'da verilen gROC eğrisi parametrik yöntemle elde edilen ve ikili normal dağılım varsayımı gerektiren bir eğridir.

Ayrıca, γ_t değeri,

$$\gamma_t = \arg \sup_{\gamma \in [0,1]} \{ \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(\gamma \cdot t)) + 1 - \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(1 - t + \gamma \cdot t)) \} \quad (2.11.)$$

şeklinde tanımlanmıştır (8). $t \in (0,1)$ için genellikle γ_t ,

$$\gamma_t = \frac{1}{t} \cdot \Phi\left(\frac{2 \cdot a \cdot b}{1 - b^2} - \Phi^{-1}(1 - t + \gamma_t \cdot t)\right) \quad (2.12.)$$

şeklinde bulunur (8).

$b = 1$ olması durumunda hasta ve sağlıklı bireylerin aynı standart sapmaya sahip olduğu varsayılır ve Eşitlik 2.12.'nin gerçek çözümleri yoktur. Eşitlik 2.12. denkleminin gerçek çözümlerinin olmaması durumunda γ_t değeri, 0 ya da 1 değerini alır. Hasta bireylerin ortalaması, sağlıklı bireylerin ortalamasından küçük ise γ_t değeri, 0 değerini alır ($a < 0$). Eğer, hasta bireylerin ortalaması sağlıklı bireylerin ortalamasından büyük ise γ_t değeri, 1 değerini alır ($a > 0$) (8).

Bilinmeyen ortalamaların ve standart sapmaların, yansız ve tutarlı tahmin edicilerle yer değiştirilmesiyle parametrik tahmin edicisi olan, \hat{R}_g^P ,

$$\hat{R}_g^P = \left\{ \Phi\left(\hat{a} + \hat{b} \cdot \Phi^{-1}(\hat{\gamma} \cdot t)\right) + 1 - \Phi\left(\hat{a} + \hat{b} \cdot \Phi^{-1}(1 - t + \hat{\gamma} \cdot t)\right) \right\} \quad (2.13.)$$

eşitliği ile elde edilir (8). Burada, $\hat{a} = [\bar{\xi} - \bar{\chi}]/\hat{S}_\xi$ ile $\hat{b} = \hat{S}_\chi/\hat{S}_\xi$ olmak üzere $\hat{\gamma}_t$ değeri,

$$\hat{\gamma}_t = \frac{1}{t} \cdot \Phi \left(\frac{2 \cdot \hat{a} \cdot \hat{b}}{1 - \hat{b}^2} - \Phi^{-1}(1 - t + \hat{\gamma}_t \cdot t) \right) \quad (2.14.)$$

şeklinde bulunur. Eşitlik 2.14. ile verilen $\hat{\gamma}_t$, Eşitlik 2.13.'ün çözümünü oluşturur. $\bar{\xi}$ ve $\bar{\chi}$ hasta ve sağlıklı bireylerin kitlelerinden çekilen örneklemelerin ortalamalarıdır. Kategorik bir değişkene göre tanımlanmış hasta ve sağlıklı sınıfların varyans kestirim değerleri, \hat{S}_ξ^2 ve \hat{S}_χ^2 ile gösterilir (8).

2.2.2. gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Olmayan Yöntemle Elde Edilmesi

Parametrik olmayan yöntemler, gözlemlere dayalı olduklarından herhangi bir dağılım varsayımı gerektirmezler.

Sıralı ya da sürekli sayısal sonuca sahip bir tanı testine ilişkin gROC eğrisi parametrik olmayan yöntem ile elde edilmek istendiğinde öncelikle yapılması gereken işlem, alt kesim noktasını çok küçük bir değerden başlatıp belli oranda büyütme ve üst kesim noktasını da çok büyük bir değerden başlatıp belli oranda küçültmektir. Bu başlatılan alt ve üst kesim noktası değerleri, genelde hasta ve sağlıklı bireyler arasında kaydedilen değerden daha küçük ve daha büyük bir değerdir. Alt ve üst kesim noktalarını ortak bir değere kadar değiştirerek her bir ikili kesim noktası için yanlış pozitif orana karşılık gelen doğru pozitif oranı bulunabilir. Farklı alt ve üst kesim noktası için bulunan yanlış pozitif oranı ile doğru pozitif oranı bir grafik düzlemine taşındığında x ekseninde, yanlış pozitif oranı (1-seçicilik) ve y ekseninde de doğru pozitif oranı (duyarlılık) yer alacak şekilde noktalanır. Bu noktaların, düz çizgi parçaları ile birleştirilmesi sonucu parametrik olmayan gROC eğrisi elde edilir ve eğri altında kalan alan da geometrik alanlar yardımıyla bulunur.

gROC eğrisi altında kalan alan, farklı seçicilik değerleri için ortalama duyarlılık değeridir. Bu değer, doğrudan hesaplanabilir. Parametrik olmayan gROC eğrisi altında kalan alanın tahmin edicisi,

$$\hat{A}_g = \int_0^1 \hat{R}_g(t) dt \quad (2.15.)$$

şeklindedir (7).

2.3. gROC Eğrileri İçin En İyi Kesim Noktalarının Saptanması

Hasta ve sağlıklı bireyleri birbirinden en iyi şekilde ayıracak kesim noktası, ROC eğrisi kullanılarak bulunabilir. Bu kesim noktasına; eşik değer, karar eşiği ya da pozitiflik kriteri gibi isimler verilir (23). ROC eğrisini oluşturan her bir nokta, belirli bir kesim noktasına karşılık gelir. Eğri üzerinde bulunan her bir nokta için tanı testine ilişkin yanlış pozitif oranın ve doğru pozitif oranın elde edilmesi mümkündür. Tanı testinin etkin bir şekilde kullanabilmesi için uygun bir kesim noktasının seçilebilmesi oldukça önemlidir. En uygun kesim noktasına karar vermek için önerilen çeşitli yöntemler genellikle ROC analizine dayalıdır (24-28). En iyi kesim noktasını belirlemede temel olarak kullanılan iki yaklaşım vardır. İlk yaklaşım; hastalık prevalansı, maliyet-etkinlik ve etik gibi en iyi kesim noktasının belirlenmesinde rol oynayan etkenleri göz ardı edip duyarlılık ve seçiciliğe eşit derecede önem vermektir. Duyarlılık ve seçiciliğe eşit derecede önem veren iki yöntem vardır. İlk yöntem göre, ROC eğrisi üzerinde bulunan herhangi bir nokta ile grafiğin sol üst köşesi olan (0,1) noktası arasındaki minimum uzaklığı veren koordinat noktası en iyi kesim noktası olarak ele alınır. Bu minimum uzaklık, d ile gösterilir ve d ,

$$d = \sqrt{(1 - \text{Duyarlılık})^2 + (1 - \text{Seçicilik})^2} \quad (2.16.)$$

şeklinde elde edilir. Bir diğer yöntem de, Youden indeksi yaklaşımı ile en iyi kesim noktasını bulmaktır (29, 30), Youden indeksini (31) en büyük yapan kesim noktası, duyarlılık ve seçicilik değerinin toplamını en büyük yapan noktadır. Bu nokta, en iyi kesim noktası olarak ele alınır.

ROC eğrisi için Youden indeksi,

$$J_r = \max_{t \in [0,1]} \{\mathcal{R}_r(t) - t\} \quad (2.17.)$$

şeklinde tanımlanmıştır. Youden indeksi, 0 ile 1 arasında değer alır. Youden indeksinin 1 değerini alması hasta ve sağlıklı bireylerin dağılımlarının tamamen ayrı bir dağılıma sahip olduğunu gösterir (32). En iyi kesim noktasının belirlenmesi için kullanılan ikinci yaklaşım da, doğru ve yanlış tanı maliyetlerini, gereksiz ileri tetkik ya da

gerçekten hasta olan bireyleri kaçırma maliyetlerini, hastalık prevalansını ve etik sorun gibi kısıtları göz önüne alarak en iyi kesim noktasını bulmayı hedefler.

gROC eğrisi için Youden indeksi,

$$J_g = \max_{t \in [0,1]} \{ \mathcal{R}_g(t) - t \} \quad (2.18.)$$

biçiminde tanımlanmıştır (32). Youden indeksinin bir diğer gösterim biçimi,

$$J = \text{Duyarluluk} + \text{Seçicilik} - 1 \quad (2.19.)$$

şeklindedir. gROC eğrisinin sınıflandırma alt kümesi, alt ve üst kesim noktasına bağlı olarak oluşur. Alt ve üst kesim noktası da yanlış pozitif orana dayalıdır. Yanlış pozitif oran,

$$t_Y = \arg \max_{t \in [0,1]} \{ \mathcal{R}_g(t) - t \} \quad (2.20.)$$

şeklindedir. Bu oran, Youden indeksinin yanlış pozitif oranı olarak da tanımlanır (32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında kullanılan veri seti açık erişimli veri tabanından alınmıştır (33). Veri seti 215 kişinin T3RU testi değeri, total T4 testi ile total T3 testi değeri, bazal TSH değeri ve bazal değere kıyasla 200 mikrogram tirotropin salgılayan hormonun enjeksiyonundan sonra TSH değerinin maksimum mutlak farkı bilgilerini içeren değişkenlerden oluşmaktadır.

Veri setinde, toplam da beş değişken ile sağlıklı ve hasta olmak üzere iki sınıflandırma grubu vardır. Sağlıklı bireyler, birinci sınıflandırma grubuna dahil edilirken tiroid hastası olan bireyler ikinci sınıflandırma grubuna dahil edilmektedir. Veri setini oluşturan bu değişkenler içerisinde kayıp gözlem değeri bulunmamaktadır. Veri setine ilişkin yapı, Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Tiroid hastalığının tanılanmasında kullanılan T4 testine ilişkin veri seti

class	T4
1	10.1
1	9.9
1	12.9
1	5.3
1	7.3
1	6.1
1	10.4
1	9.9
1	9.4
1	13
1	4.2
1	11.3
.	.
.	.
.	.
2	6.5
2	4.2
2	5.1
2	4.7
2	5.3

Boyundaki tiroid bezi tarafından salgılanan iki türlü hormon vardır. Bu tiroid hormonları, T3 (Triiyodotironin) ve T4 (Tiroksin) hormonlarıdır. T3 ve T4 hormonlarının en önemli görevi vücutta harcanan kaloriyi ayarlamak ve enerji üretimini sağlamaktır (34).

T3 testi, tiroid bezinin çok fazla çalışmasına bağlı olarak kan dolaşımında tiroid hormonlarının çok fazla salgılanması sonucu kişide görülen belirtiler üzerine yapılır. Belli başlı sebeplerden dolayı bireylerde tiroid yüksekliği veya tiroid düşüklüğü görülür (35).

T4 hormonu, büyüme ve metabolizma da dahil olmak üzere vücudunuzun birçok işlevinde rol oynar. T4 hormonunun normal değerinden yüksek ya da düşük salgılanması çeşitli hastalıklara neden olur (36).

T3RU testi, kanda tiroid hormonu taşıyan proteinlerin seviyesini ölçer. Bu test, uzmanların T3 ve T4 testi sonuçlarını yorumlamasına yardımcı olur (37).

Tiroid ile ilgili hastalıkların tanısı için gerekli olan bir diğer test, TSH testidir. Tiroid bezi normalden fazla çalıştığında ya da normalden az çalıştığında tiroid hastalığı söz konusu olabilir (38).

Bu çalışmada yer alan hasta bireyler, 65 kişiden oluşmakta sağlıklı bireyler de 150 kişiden oluşmaktadır. T4 testi; tiroid hastalığında kullanılan düşük ve yüksek değerleri tiroid hastalığını gösteren bir laboratuvar testidir (39). Bu nedenle, veri setini oluşturan bireylerin tiroid hastalığına sahip olup olmadıklarını saptayabilmek amacıyla T4 testi değerine bakılmıştır. Yani, tiroid hastalığının belirteç değeri olarak T4 testi kullanılmıştır.

Verilerin analizi, R 4.1.3 (40) programlama dili ile yapılmıştır. Verinin analizi için R programlama dili içerisindeki “nsROC”, “devtools”, “movieROC”, “ggplot2” ve “hrbrthemes” paketleri kullanılmıştır (41-45).

R programlama dili kullanılarak ele alınan bu çalışmada, gROC analizini yapabilmek için `gROC(X, D, side='both')` ve `gROC.param(X, D, side='both')` şeklinde iki fonksiyon kullanılmaktadır. Her iki fonksiyonda da X, belirteç değerlerini temsil ederken D, hastalık durumunu temsil etmektedir. Hastalık durumu ifade edilirken “D=1” şeklinde olması genellikle hastalığın varlığını gösterirken, “D=0” şeklinde olması hastalığın yokluğunu göstermektedir.

Yapılan bu çalışmada, hasta (pozitif) grup, D=1’e karşılık gelmekte ve sağlıklı (negatif) grup da, D=0’a karşılık gelmektedir. R programlama dilinde, sağlıklı grup

“sağlıklılar” değişkeni ile tanımlanırken hasta grup “hastalar” değişkeni ile tanımlanmıştır.

Bu çalışmaya göre, “gROC()” ve “gROC.param()” fonksiyonunu oluşturan bileşenlerden X ile gösterilen bileşen belirteç değerini göstermekte ve T4 testini temsil etmektedir. R programlama dilinde, T4 testi “T4” değişkeni ile tanımlanmıştır.

ROC eğrisi de yine aynı fonksiyonlar yardımıyla elde edilebilir. Eğer büyük değerler hastalığın göstergesi ise ‘side’ kısmına “right” olarak belirtilmelidir. Küçük değerler hastalığın göstergesi olduğu durumda da ‘side’ kısmına “left” olarak belirtilmelidir. Böylelikle, tek yönlü ve klasik ROC eğrisi elde edilebilir. Bu çalışmada, gROC eğrisi elde edilmek istendiği için ‘side’ kısmına “both” yazılmıştır.

3.1. Monoton Olmayan Belirteç Değeri için gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Yöntemle Kestirilmesi

Parametrik yöntemle gROC eğrisi ve altında kalan alan elde edilirken R programlama dili kullanıldı. R programlama dilinde, Pérez-Fernández, tarafından geliştirilen ve yeni bir paket olduğu için şu an CRAN’da mevcut olmayıp GitHub (46) üzerinden indirilen “movieROC” paketi¹ ile bu pakete bağlı “gROC.param()” fonksiyonu kullanıldı. Bu fonksiyon, ikili normal (binormal) dağılıma sahip belirteç değerleri için kullanılmaktadır. Fonksiyonun içerisinde bulunan bileşenlerden ‘side’ bileşeninin bulunduğu kısma “both” yazıldı. gROC eğrisi altında kalan alan, gROC eğrisi fonksiyonunun integrali alınarak bulunur. Eğriyi çizdirebilmek için “movieROC” paketi içerisinde bulunan “plot.groc()” fonksiyonu kullanılmıştır.

Hastalık tanısı için iki kategori kullanıldı. İlk kategori olarak belirlenen grup, kontrol grubudur. Yani, sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. İkinci kategori olarak belirlenen grup, hastalığın görüldüğü grup olan tiroid hastalığına sahip bireylerden oluşmaktadır.

Parametrik yaklaşımda, a ve b şeklinde iki parametre kullanılmaktadır. Bu parametrelerden “a” parametresi, hasta ve kontrol (sağlıklı) grubun test sonuçlarının ortalamaları arasındaki standartlaştırılmış farkı göstermektedir. Diğer bir parametre olan “b” ise kontrol (sağlıklı) grubun test sonuçlarının standart sapmasının, hasta

¹ <https://github.com/perezsonia/movieROC>

grubun test sonuçlarının standart sapmasına oranıdır. Bu bağlamda, a ve b parametreleri $a = (\mu_{\xi} - \mu_{\chi})/\sigma_{\xi}$ ve $b = \sigma_{\chi}/\sigma_{\xi}$ şeklinde elde edilir. χ sağlıklı (kontrol) grubu temsil ederken ξ hasta grubu temsil etmektedir. Eşitlik 2.10.'a göre, a ve b parametreleri kullanılarak parametrik yöntem ile gROC eğrisinin elde edilmesi aşağıda da verilmiştir. Burada, t değeri yanlış pozitif oranı göstermektedir. Hasta ve sağlıklı bireylerin dağılımı bilindiği için olasılık yoğunluk fonksiyonu kullanılmaktadır.

$$R_g^P(t) = \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(y_t \cdot t)) + 1 - \Phi(a + b \cdot \Phi^{-1}(1 - t + y_t \cdot t)) \quad (2.10.)$$

3.2. Monoton Olmayan Belirteç Değeri İçin gROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Parametrik Olmayan Yöntemle Kestirilmesi

Parametrik olmayan yöntemle gROC eğrisi ve altında kalan alan elde edilirken R programlama dili içerisindeki “nsROC” paketi ve “gROC()” fonksiyonu kullanıldı. “gROC()” fonksiyonunu oluşturan bileşenlerden belirteç bileşenini oluşturan değişken için herhangi bir dağılım varsayımına gereksinim yoktur. Fonksiyonun bir diğer bileşeni olan ‘side’ bileşeni kısmına “both” yazıldı. Hasta ve sağlıklı bireylerin ampirik birikimli dağılım fonksiyonu kullanılarak parametrik olmayan yöntemle gROC eğrisi ve altında kalan alana ilişkin sonuç elde edilmesi mümkündür. Parametrik olmayan gROC eğrisinin çizimi için “nsROC” paketinin içinde mevcut olan “plot.groc()” fonksiyonundan yararlanıldı.

Parametrik olmayan yöntemler ampiriktir. Diğer bir deyişle, hasta ve sağlıklı bireylerin gözlem değerlerine dayalıdır. Bu gözlem değerleri, belirteç değerlerini oluşturur. Hasta ve sağlıklı bireylerin belirteç değerleri bir araya getirilerek tümel bir sıralama oluşturulur. Tiroid veri setinde belirteç değeri olarak ele alınan T4 testine göre R programlama dilinde bir sıralama söz konusu olmaktadır. Sağlıklı bireylerin T4 testi değerleri kullanılarak alt ve üst kesim noktası olmak üzere iki kesim noktası belirlenir. Sağlıklı bireylerin en küçük değeri, alt kesim noktasını oluştururken; en büyük değeri, üst kesim noktasını oluşturur. Alt kesim noktasının altında kalan hasta bireylerin sayısı ile üst kesim noktasının üstünde kalan hasta bireylerin sayısı duyarlılık değerini oluşturur. Seçilen alt ve üst kesim noktası arasında kalan sağlıklı bireylerin sayısı da seçicilik değerini oluşturur. Her bir alt ve üst kesim noktasının

oluşturduğu duyarlılık ve seçicilik değeri bulunarak gROC eğrisi ve altında kalan alanın elde edilmesi mümkündür.

gROC eğrisi, x ve y ekseninde [0,1] değer aralığında çizilir. Bu değer aralığını oluşturan alt aralıkların sayısı, “Ni” ile gösterilsin. Ni değeri, belli bir sayı ise bu sayı kadar alt aralıklar oluşur. Oluşan alt aralıkların hepsi, eşit uzunluktadır. Ni değerinin mevcut değeri bilinmiyorsa R programlama dili hızlı bir algoritma kullanılarak Ni değerini oluşturur. Bu algoritmaya göre, [0,1] birim aralığı sağlıklı birey sayısına bölünerek eşit uzunluktaki alt aralıkların sayısı (Ni) elde edilir. Bu alt aralıklar, yanlış pozitif oranları oluşturur. Yanlış pozitif oranlar kullanılarak da gROC eğrisi oluşturulur. Parametrik olmayan yöntemle elde edilen gROC eğrisi altında kalan alan, trapez (yamuk) kuralı ile bulunur (5).

3.3. Monoton Olmayan Belirteç Değeri İçin En İyi Kesim Noktalarının Bulunması

gROC eğrisi, duyarlılık ve seçicilik değerine eşit derecede önem veren Youden indeksini kullanarak hasta bireylerle sağlıklı bireyleri birbirinden doğru bir şekilde ayırt edebilecek en iyi kesim noktasını bulmayı sağlar. Duyarlılık ve seçicilik değerinin toplamını en büyük yapan ikili kesim noktasındaki (alt ve üst kesim noktası) değer, Youden indeksini verir. Bu ikili kesim noktası, en iyi ikili kesim noktası olarak kabul edilir. Eşitlik 2.18.’e göre, duyarlılık değerini temsil eden $\mathcal{R}_g(t)$ ile yanlış pozitif oranı temsil eden t değeri arasındaki fark Youden indeksini oluşturur. Her bir ikili kesim noktası için farklı bir yanlış pozitif oranı ve doğru pozitif oranı elde edilir. Amaç, doğru pozitif ve doğru negatif olasılıkların toplamını en büyük yapmaktır.

R programlama dilinde, gROC eğrisi için geliştirilmiş olan “movieROC” paketi ve “print.groc()” fonksiyonu kullanılarak, Youden indeksine ilişkin duyarlılık ve seçicilik değeri elde edilir. Elde edilen bu duyarlılık ve seçicilik değerinden faydalanarak Youden indeksi, Eşitlik 2.19.’a göre kolaylıkla hesaplanır. “movieROC” paketinde mevcut olan “plot.regions.groc()” fonksiyonu, sağlıklılarla hastalara ilişkin sınıflandırma bölgesi olan sınıflandırma alt kümesini ve gROC eğrisini verir. Bu eğri üzerinde mavi noktayla belirtilen değer, Youden indeksi değeridir. Ayrıca, “plot.buildROC.groc()” fonksiyonuyla sağlıklı ve hasta bireylerin olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği, gROC eğrisi, herhangi bir alt ve üst kesim noktasının gROC eğrisi

üzerinde gösterilmiş yeri elde edilir. Elde edilen bu olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği, gROC eğrisi ve eğri üzerinde bulunan ikili kesim noktaları “movieROC.groc()” fonksiyonu kullanılarak dinamik bir görsele dönüştürülebilir.

Bu metodoloji, hem parametrik hem de parametrik olmayan gROC analizi için uygundur.

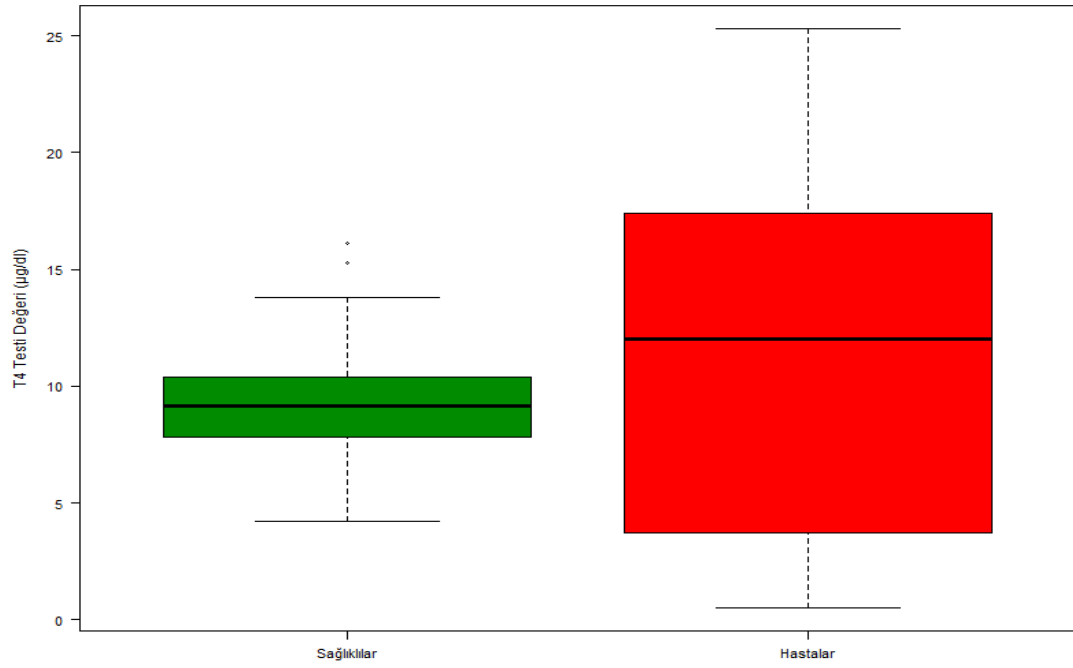
4. BULGULAR

Sağlıklı ve hasta bireylerin örneklem sayıları, ortalamaları, birinci çeyrek, ikinci çeyrek ve üçüncü çeyrek değerleriyle standart sapmalarına ilişkin tanımlayıcı istatistik bilgileri Tablo 4.1’de verilmiştir. Hasta bireylerde T4 testinin ortalaması ve standart sapması 11,2 µg/dl ve ±7,8 µg/dl, sağlıklı bireylerde de sırasıyla 9,2 µg/dl ve ±2 µg/dl’dir. Aşağıdaki tablodan da görüldüğü üzere, hasta bireylerin yaygınlığı sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Tiroid hastalığına sahip bireylerin ikinci ve üçüncü çeyreklik değerleri, sağlıklı bireylerin ikinci ve üçüncü çeyreklik değerlerinden daha büyüktür.

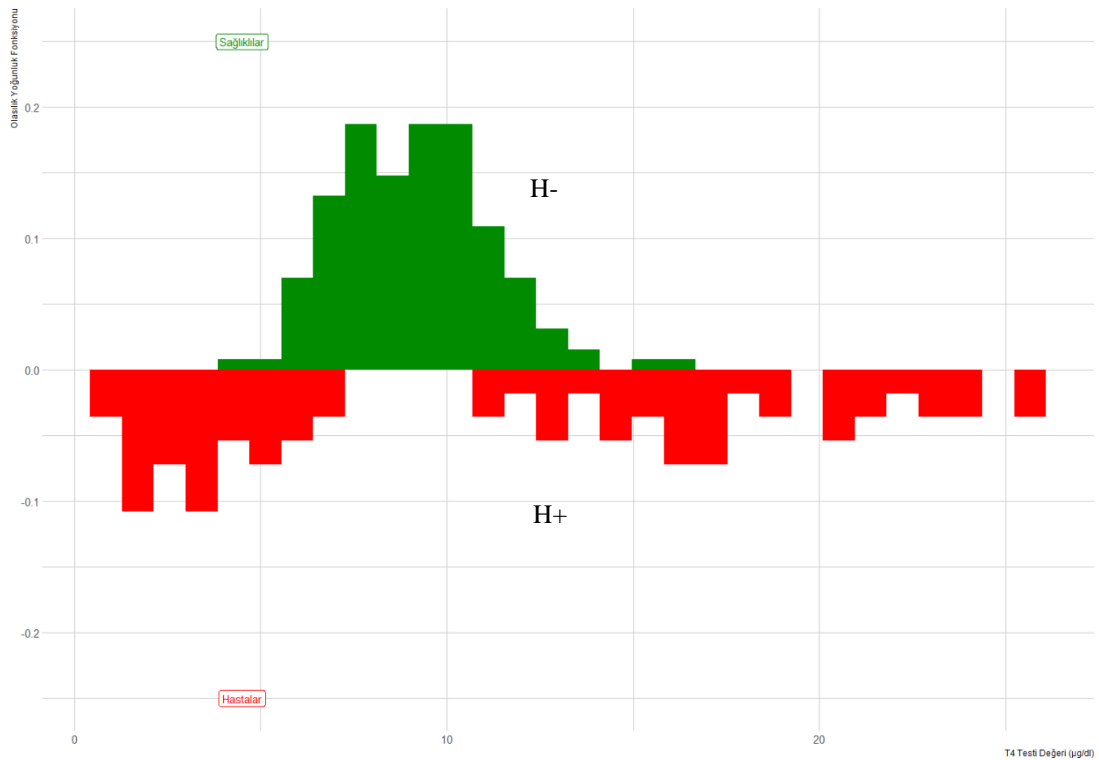
Tablo 4.1. Sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

	Sağlıklı Bireyler	Hasta Bireyler
Örneklem Sayısı	150	65
Ortalama (µg/dl)	9,2	11,2
I. Çeyrek (Y_{25}) (µg/dl)	7,8	3,7
II. Çeyrek (Y_{50}) (µg/dl)	9,2	12
III. Çeyrek (Y_{75}) (µg/dl)	10,4	17,5
Standart Sapma (µg/dl)	2	7,8

Sağlıklı ve hasta bireylerin kutu-çizgi ve histogram grafiklerine bakıldığında, hasta bireylerin T4 testinin sağlıklı bireylerin T4 testine göre daha geniş aralıkta yer aldığı görülmektedir. T4 testi değerinin azalması ve artması durumu tiroid hastalığının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testine ilişkin kutu-çizgi grafiği



Şekil 4.2. Sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testine ilişkin histogram grafiği

Şekil 4.2'deki histogram grafiğine göre, sağlıklı bireylerin dağılımı simetrik bir dağılıma benzemektedir. Hasta bireyler, düşük ve yüksek T4 testi değerlerine sahiptir. Ayrıca, hasta bireylerin sınıf sayısının sağlıklı bireylerin sınıf sayısından fazla olduğu görülmektedir.

4.1. Parametrik Yöntemle Kestirilen Belirteç Değerine İlişkin gROC Eğrisi ve Altında Kalan Alana İlişkin Bulgular:

Parametrik yöntemle gROC analizi yapabilmek için "movieROC" paketi ve "gROC.param()" fonksiyonu kullanıldı. R programlama dilinde aşağıdaki kodlar yazıldı. Tiroid veri setinde 'T4 testi' belirteç değerini, 'class' sağlıklı ve hasta bireylerin oluşturduğu sınıfı gösterir. Sağlıklı ve hasta bireylerin hangi değerle temsil edileceği en baştan belirlenmelidir. Fonksiyonda bulunan 'side' bileşeni kısmına "both" yazıldı. Elde edilen çıktı sonucuna göre; '1' değeri sağlıklı grubu (controls), '2' değeri hasta grubu (cases) temsil etmektedir. Düşük ve yüksek belirteç değerlerinin hastalıkla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, sağlıklı bireylerle hasta bireylerin sayısı ve eğri altında kalan alan elde edilmiştir (gAUC=0,842). Eğri altında kalan bu alan, belirteç değerinin normal dağılım sergilememesi nedeniyle parametrik olmayan yöntemle elde edilen eğri altında kalan alandan daha küçüktür (8). Rastgele ve birbirinden bağımsız olarak seçilen sağlıklı bir bireyle hasta bir bireyin doğru bir sınıflandırma alt kümesinde olma olasılığı yaklaşık %84'tür. Eğri altında kalan alan, sağlıklı ve hasta bireylerin T4 testi değerleri arasındaki farkı daha genel bir şekilde grafiksel olarak görmeyi sağlar.

```
> tiroid_groc.param <- gROC.param(tiroid$T4, tiroid$class, side="both")
> tiroid_groc.param
```

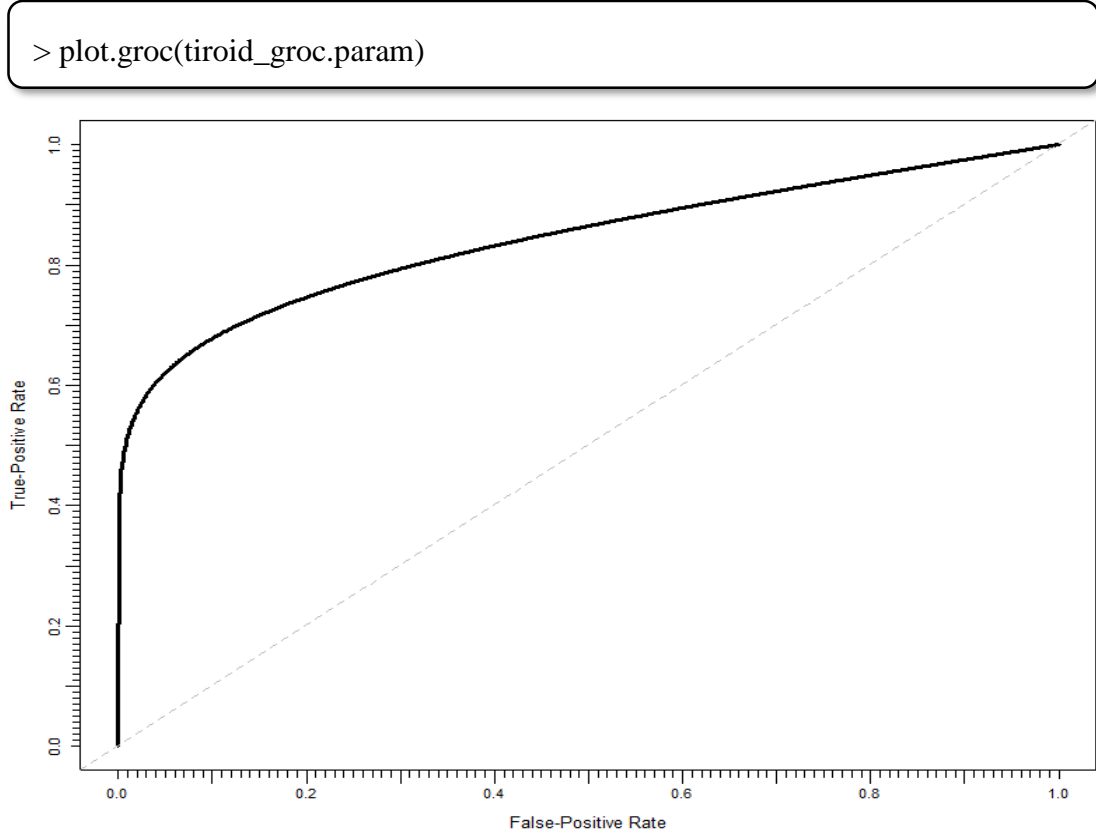
Data was encoded with 1 (controls) and 2 (cases).

It is assumed that both lower and larges values of the marker indicate larger confidence that a given subject is a case.

There are 150 controls and 65 cases.

The area under the ROC curve (AUC) is 0.842.

Parametrik yöntemle gROC eğrisinin grafiğini elde etmek için R programlama dili içerisindeki “movieROC” paketi ve “plot.groc()” fonksiyonu kullanıldı. Elde edilen çıktı sonucu, Şekil 4.3’te verilmiştir.



Şekil 4.3. T4 testine ilişkin parametrik gROC eğrisi

4.2. Parametrik Olmayan Yöntemle Kestirilen Belirteç Değerine İlişkin gROC Eğrisi ve Altında Kalan Alana İlişkin Bulgular:

Tiroid veri setini kullanarak parametrik olmayan yöntemle gROC analizi yapabilmek için “nsROC” paketi ve “gROC()” fonksiyonu kullanıldı. R programlama dilinde aşağıdaki kodlar yazıldı. ‘T4 testi’ belirteç değerini, ‘class’ sağlıklı ve hasta sınıfı temsil eder. Veri setinde sağlıklı bireyler, ‘1’ ile kodlanırken hasta bireyler ‘2’ ile kodlandı. Fonksiyonda bulunan ‘side’ bileşeni kısmına “both” yazıldı. Elde edilen çıktı sonucuna göre, ‘1’ sağlıklı grubu (controls) gösterirken ‘2’ hasta grubu (cases) göstermektedir. Belirteç değeri olan T4 testinin, düşük ve yüksek değerlerinin hastalıkla ilişkili olduğu, 150 sağlıklı bireyle 65 hasta bireyin olduğu ve eğri altında kalan alana dair bilgi elde edildi (gAUC=0,974). Normal dağılım göstermeyen belirteç değerleri için parametrik olmayan yöntemle elde edilen eğri altında kalan alan,

parametrik yöntemle elde edilen eğri altında kalan alandan daha büyüktür (8). Rastgele ve birbirinden bağımsız olarak seçilen sağlıklı bir birey ile hasta bir bireyin doğru bir sınıflandırma alt kümesinde olma olasılığı yaklaşık %97'dir. Eğri altında kalan alan, sağlıklı ve hasta bireylerin belirteç değerleri arasındaki farkı daha genel bir şekilde grafiksel olarak sunar.

```
> tiroid_groc.nonpar <- gROC(tiroid$T4, tiroid$class, side="both")
> tiroid_groc.nonpar
```

Data was encoded with 1 (controls) and 2 (cases).

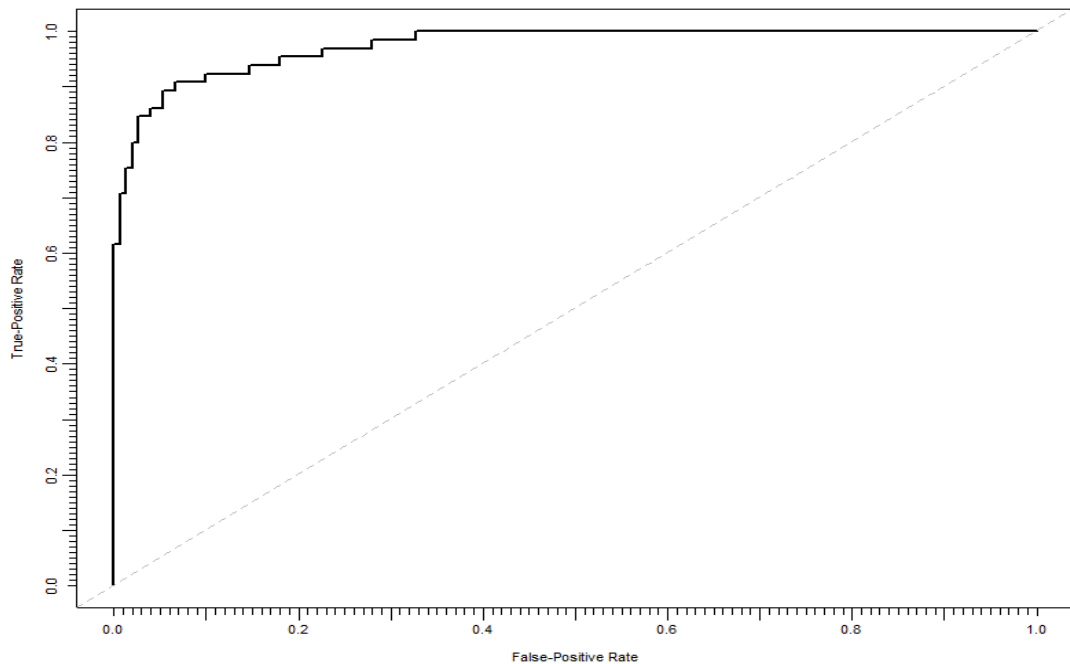
It is assumed that both lower and larger values of the marker indicate larger confidence that a given subject is a case.

There are 150 controls and 65 cases.

The area under the ROC curve (AUC) is 0.974.

Parametrik olmayan yöntemle gROC eğrisi elde etmek için “nsROC” paketi ve içerisinde bulunan “plot.groc()” fonksiyonu kullanıldı. Elde edilen çıktı sonucu, Şekil 4.4'tedir.

```
> plot.groc(tiroid_groc.nonpar)
```



Şekil 4.4. T4 testine ilişkin parametrik olmayan gROC eğrisi

Belirteç değeri olan T4 testinin, yüksek değerlerinin hastalıkla ilişkili olduğu varsayılarak klasik ROC analizi de yapılmıştır. Elde edilen çıktı sonucu ve ROC eğrisi grafiği aşağıda verilmiştir. Bu çıktı sonucuna göre, fonksiyonda bulunan ‘side’ bileşeni kısmına “right” yazılmıştır. Belirteç değeri olan T4 testinin, yüksek değerlerinin hastalıkla ilişkili olduğu, 150 sağlıklı bireyle 65 hasta bireyin olduğu ve eğri altında kalan alanın 0,533 olduğu bulunmuştur (AUC=0,533). Şekil 4.5’teki ROC eğrisi, şans çizgisiyle çakışık ve şans çizgisinin altında yer almaktadır. Bu durum, T4 testinin tiroid hastalığını ayırmasama yeteneğinin az olduğu kanısına varılarak testin yanlış yorumlanmasına neden olur.

```
> tiroid_roc <- gROC(tiroid$T4, tiroid$class, side="right")
```

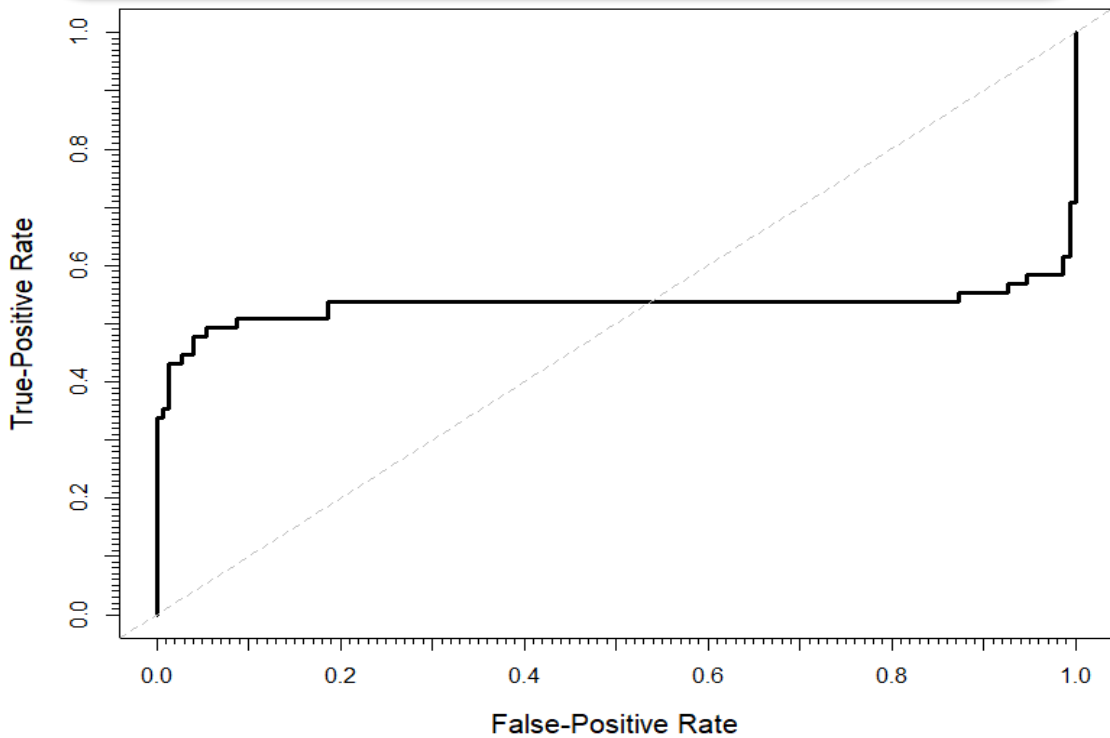
```
> tiroid_roc
```

Data was encoded with 1 (controls) and 2 (cases).

It is assumed that larger values of the marker indicate larger confidence that a given subject is a case.

There are 150 controls and 65 cases.

The area under the ROC curve (AUC) is 0.533.



Şekil 4.5. T4 testine ilişkin klasik ROC eğrisi

4.3. Belirteç Değeri İçin En İyi Kesim Noktalarının Bulunmasına Yönelik Bulgular:

Tez çalışması kapsamında sıklıkla başvurulmuş “movieROC” paketi ile bu pakete bağlı olarak kullanılan “print.roc()”, “plot.regions.groc()”, “plot.buildROC.groc()” ve “movieROC.groc()” fonksiyonları kullanılarak parametrik ve parametrik olmayan yöntemlere göre tiroid veri seti için analiz yapıldı. Bu çalışmada, en iyi kesim noktalarının bulunabilmesi için duyarlılık ve seçiciliğe eşit derecede önem veren Youden indeksi kullanıldı. Her bir ikili kesim noktası için Youden indeksi hesaplandı. Hesaplanan değerler içerisinde en büyük Youden indeksine sahip ikili kesim noktası, en iyi kesim noktası olarak kabul edildi.

4.3.1. Parametrik Yöntemle Elde Edilen Bulgular:

R programlama dilinde, öncelikle “print.groc()” fonksiyonu kullanıldı. Aşağıda bulunan çıktı sonucuna göre Youden indeksine ilişkin duyarlılık değeri, 0,665 ve seçicilik değeri, 0,913 olarak bulundu. Youden indeksi, $J = \text{Duyarlılık} + \text{Seçicilik} - 1$ eşitliğinden 0,578 olarak hesaplandı. Hesaplanan bu Youden indeksini oluşturan en iyi alt kesim noktası 5,53 µg/dl ve üst kesim noktası 12,56 µg/dl olarak elde edildi. Youden indeksinin yanlış pozitif oranı, $t_Y = 1 - \text{Seçicilik}$ olduğundan 0,087 olarak bulundu.

```
> print.groc(tiroid_groc.param)
```

Data was encoded with 1 (controls) and 2 (cases).

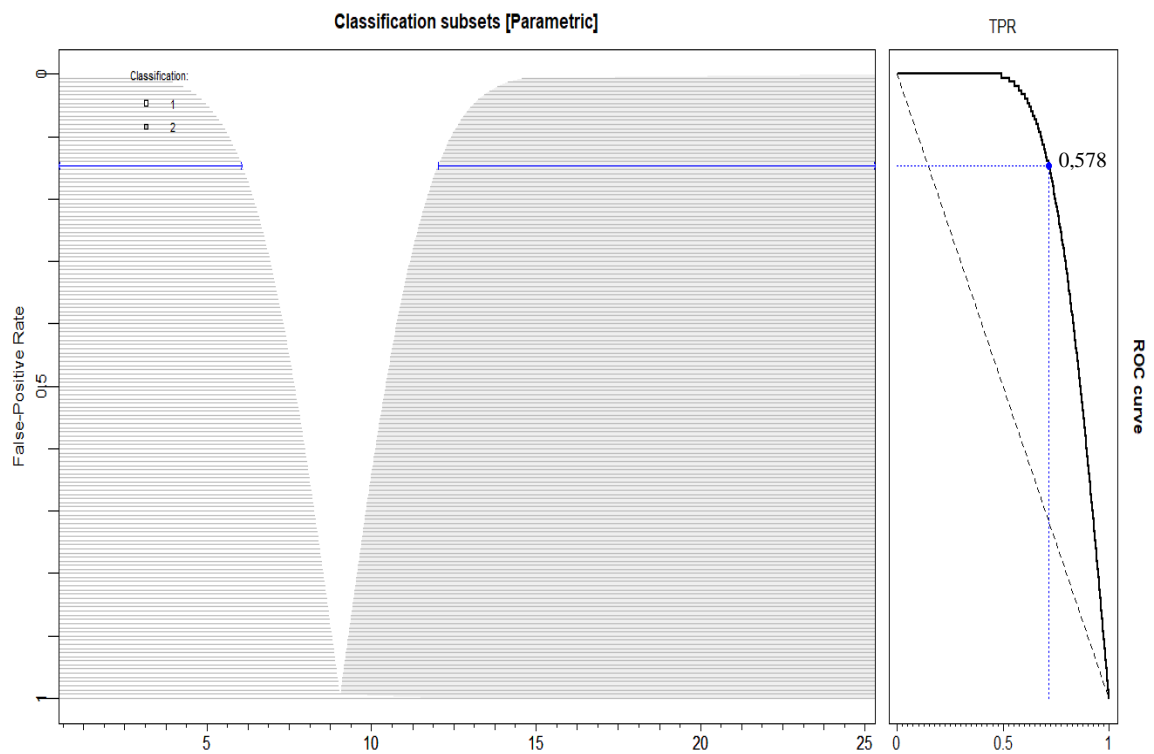
It is assumed that both lower and larger values of the marker indicate larger confidence that a given subject is a case.

There are 150 controls and 65 cases.

The specificity and sensitivity reported by the Youden index are 0.913 and 0.665, respectively, corresponding to the following classification subset: (-Inf, 5.53) U (12.56, Inf).

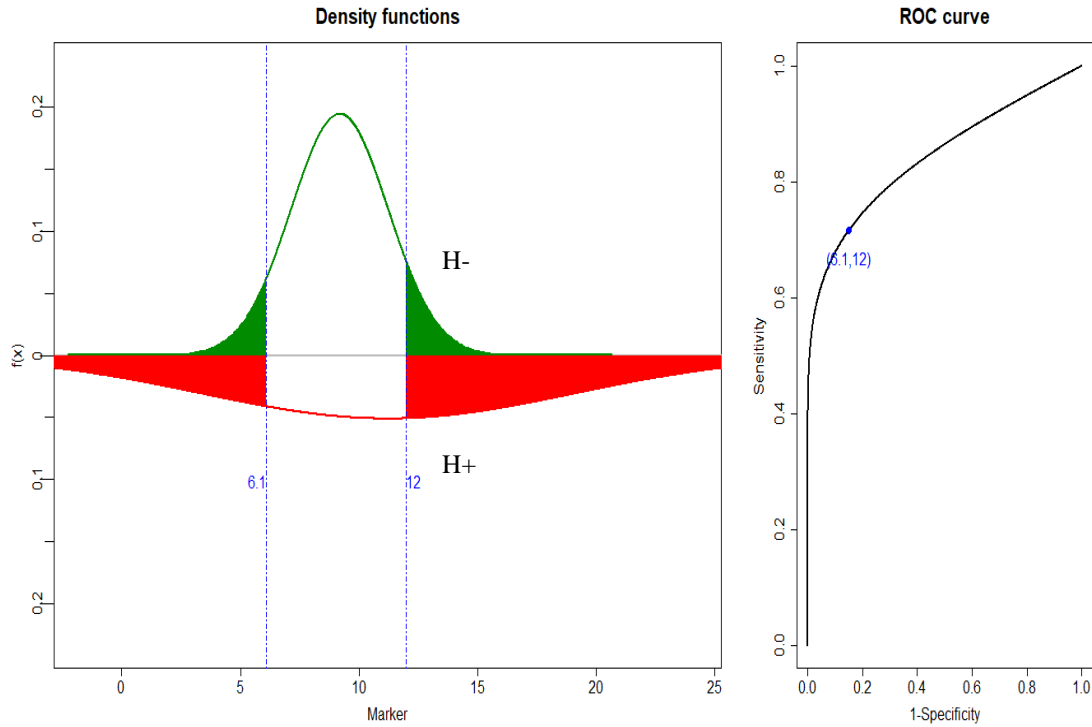
The area under the gROC curve (gAUC) is 0.842.

Bu verinin sınıflandırma alt kümesi, $(-\infty ; 5,53) \cup (12,56 ; \infty)$ şeklinde olur. “plot.regions.groc()” fonksiyonu kullanılarak elde edilen aşağıdaki görselde sınıflandırma alt kümesi sol tarafta gösterilirken sağ tarafta Youden indeksi, gROC eğrisi üzerinde mavi nokta ile gösterilmiştir (Şekil 4.6). Sınıflandırma alt kümesinde, beyaz renkle belirtilen ‘1’ sağlıklıları gösterirken gri renkle belirtilen ‘2’ hastaları temsil etmektedir. Bu mavi noktadaki Youden indeksine karşılık gelen yanlış pozitif oran (t_γ), 0,087 ve duyarlılık değeri de, 0,665 değeridir.



Şekil 4.6. T4 testine ilişkin parametrik sınıflandırma alt kümesi ve gROC eğrisi

“plot.buildROC.groc()” fonksiyonuna göre sol üstte bulunan ve yeşil renk ile gösterilen grafik, sağlıklı bireylerin olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği; sol altta bulunan ve kırmızı renkle gösterilen grafik de, hasta bireylerin olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiğidir. Olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği üzerinde seçilen herhangi bir alt ve üst kesim noktası, sağ tarafta bulunan gROC eğrisi üzerinde mavi bir noktayla gösterilmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. T4 testine ilişkin parametrik olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği ve gROC eğrisi

Şekil 4.7’de elde edilen olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği, bu grafik üzerinde bulunan herhangi bir ikili kesim noktası, sağ tarafta bulunan gROC eğrisi üzerinde mavi bir noktayla belirtilmişti. Bu görsel, “movieROC.groc()” fonksiyonu kullanılarak dinamik bir görsele dönüştürülebilir. Her bir ikili kesim noktası ile bu ikili kesim noktasına karşılık gelen yanlış pozitif oranı ve doğru pozitif oranı belirlenerek çizilen gROC eğrisi dinamik bir görsel olarak elde edilebilir. İlgili dinamik görsel, https://figshare.com/articles/figure/animation1_parametric_gif/19732471 sitesinde bulunmaktadır.

4.3.2. Parametrik Olmayan Yöntemle Elde Edilen Bulgular:

Youden indeksini elde etme amacıyla “print.groc()” fonksiyonu kullanıldı. Youden indeksinin duyarlılık değeri, 0,908 olarak bulunurken seçicilik değeri, 0,933 olarak bulundu. Youden indeksi, $J = \text{Duyarlılık} + \text{Seçicilik} - 1$ eşitliği kullanılarak 0,841 olarak elde edildi. Bu Youden indeksini oluşturan en iyi alt kesim noktası, 5,7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak bulunurken üst kesim noktası, 12,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak bulundu. Youden indeksinin yanlış pozitif oranı (t_Y), 0,067 olarak elde edildi.

```
> print.groc(tiroid_groc.nonpar)
```

Data was encoded with 1 (controls) and 2 (cases).

It is assumed that both lower and larger values of the marker indicate larger confidence that a given subject is a case.

There are 150 controls and 65 cases.

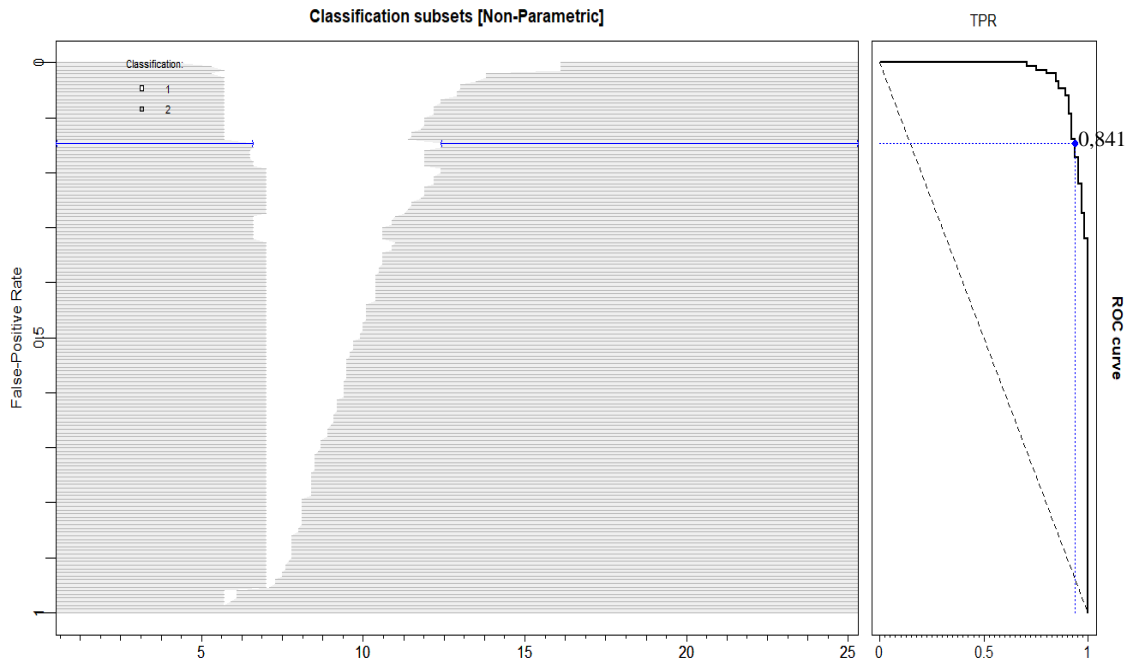
The specificity and sensitivity reported by the Youden index are 0.933 and 0.908, respectively, corresponding to the following classification subset: $(-\infty, 5.7) \cup (12.4, \infty)$.

The area under the gROC curve (gAUC) is 0.974.

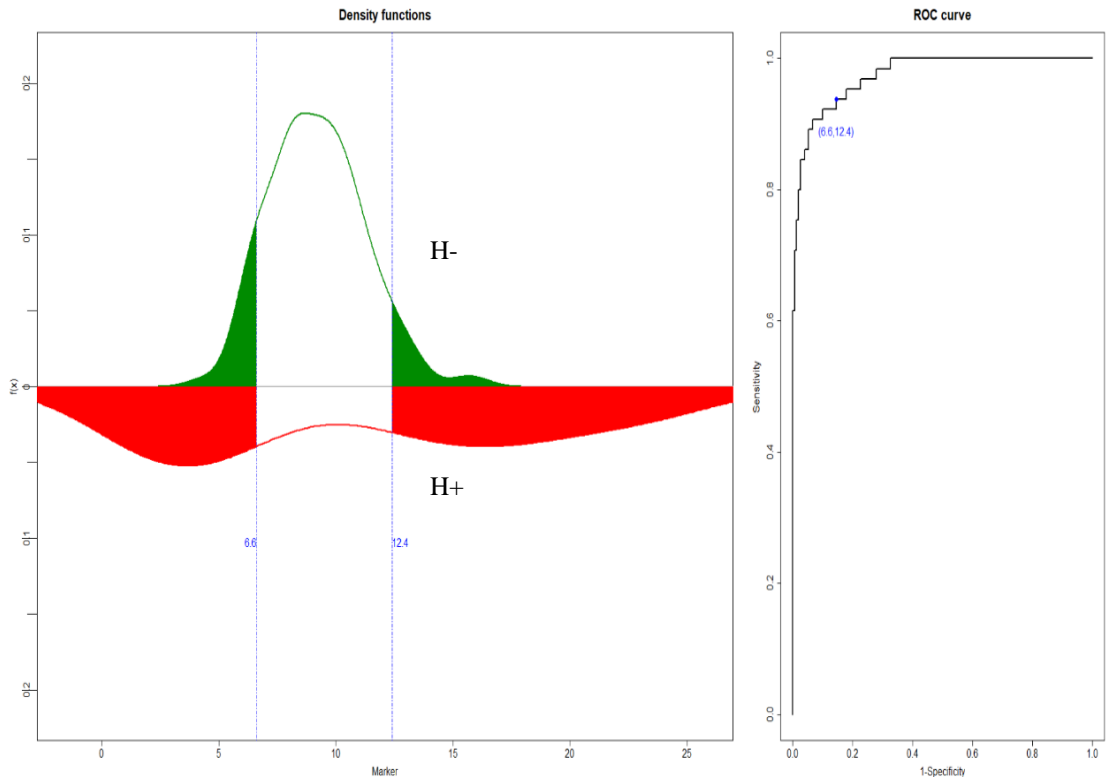
Parametrik olmayan yöntemde sınıflandırma alt kümesi, $(-\infty ; 5,7) \cup (12,4 ; \infty)$ biçiminde elde edilir. “plot.regions.groc()” fonksiyonu kullanılarak sınıflandırma alt kümesi ve gROC eğrisi üzerinde işaretlenen Youden indeksi Şekil 4.8’de verilmiştir. ‘1’ ile gösterilen ve beyaz renkle temsil edilen değer, sağlıklı bireyleri gösterirken ‘2’ ile gösterilen ve gri renkle temsil edilen değer de, hasta bireyleri göstermektedir. Youden indeksine ilişkin duyarlılık değeri, 0,908 ve yanlış pozitif oranı (t_Y), 0,067 olarak elde edilir.

“plot.buildROC.groc()” fonksiyonu kullanılarak elde edilen grafikler, Şekil 4.9’da verilmiştir. Yeşil renkli olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği sağlıklı bireyleri kırmızı renkli olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği de tiroid hastalığına sahip bireyleri göstermektedir. Şekil 4.8’de verilen olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği üzerinde seçilen herhangi bir alt ve üst kesim noktası ile bu noktanın gROC eğrisi üzerindeki yeri mavi nokta ile gösterilmiştir.

Şekil 4.9’un dinamik bir görseli “movieROC.groc()” fonksiyonu kullanılarak https://figshare.com/articles/figure/animation2_nonparametric/19732723 sitesinde oluşturulmuştur.



Şekil 4.8. T4 testine ilişkin parametrik olmayan sınıflandırma alt kümesi ve gROC eğrisi



Şekil 4.9. T4 testine ilişkin parametrik olmayan olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği ve gROC eğrisi

5. TARTIŞMA

ROC analizi, düşük maliyetle ve kısa zamanda kolay elde edilebilen belirteçler için uygun kesim noktaları belirleyerek klinik karar verme sürecine önemli derecede katkı sağlayan bir analiz yöntemidir (6). Düşük maliyetle ve kısa zamanda sonuç vermesi nedeniyle sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, test sonuçlarının genellikle yüksek değerleri ya da düşük değerleri hastalığın göstergesidir. Bazı tanı testlerinde ise test sonuçlarının, hem düşük hem de yüksek değerleri hastalığın göstergesidir. Bu durumda, klasik ROC analizi yetersiz kalmakta ve elde edilen tanı sonucunun yanlış yorumlanmasına neden olmaktadır. 2017 yılında Pérez-Fernández ve arkadaşları tarafından gROC analizi önerilmiştir (7). Bu analiz yöntemi, belirteç değerleri monoton bir azalış ya da artış göstermediği zaman kullanılması uygundur. Alt ve üst kesim noktası olmak üzere iki kesim noktası ile gROC analizi yapılırken bir kesim noktası ile klasik ROC analizi yapılır. Farklı iki kesim noktasına göre yanlış pozitif oranı ve doğru pozitif oranı gROC analizinde elde edilebilir. Bu performans ölçüleri kullanılarak gROC eğrisi ve altında kalan alan bulunabilir.

Pérez-Fernández ve arkadaşları, monoton olmayan bir ilişkinin söz konusu olduğu belirteç değerleri için gROC analizi ile literatüre önemli derecede katkı sağlamışlardır. Bu çalışmada, tiroid hastalığının belirteç değeri olan düşük ve yüksek T4 testi için gROC analizi yapılmıştır.

Tiroid hastalarının T4 testi, Şekil 4.2'de de görüldüğü üzere (alttaki kırmızı histogram) normallikten uzak bir dağılıma sahiptir. Hasta bireylere yönelik R'da, Shapiro-Wilk test istatistiği 0,90646 olarak bulunmuştur ve bu test istatistiğine ilişkin p değeri, $\alpha = 0,05$ 'ten küçük olduğu için hasta bireylerin T4 testi dağılımının normal dağılım göstermediği güvenle söylenebilir ($p = 0.0001257$). Sağlıklı bireylere ilişkin Shapiro-Wilk test istatistiği yapıldığında test istatistiği 0,98625 olarak bulunmuştur ve p değeri, $\alpha = 0,05$ 'ten büyük olduğu için sağlıklı bireylerin T4 testi dağılımının normal dağılım gösterdiği söylenebilir ($p = 0.1434$). Hasta veya sağlıklı bireylerin belirteç değerleri normal bir dağılıma sahip olmadığında parametrik olmayan yöntemle elde edilen gROC eğrisi altında kalan alan, parametrik yöntemle elde edilen gROC eğrisi altında kalan alana göre daha büyüktür (8). Bu nedenle, tiroid veri setinde parametrik olmayan yöntemle elde edilen gROC eğrisi altında kalan alan (0,974),

parametrik yöntemle elde edilen gROC eğrisi altında kalan alandan (0,842) daha büyüktür. Diğer bir ifadeyle, parametrik olmayan yöntemde rastgele ve birbirinden bağımsız olarak seçilen sağlıklı bir bireyle hasta bir bireyin doğru bir sınıflandırma alt kümesinde olma olasılığı daha yüksektir.

gROC analizinde, monoton olmayan bir belirtecin tanı doğruluğunu özetlemek ve en iyi kesim noktalarını belirlemek için Youden indeksini kullanmak iyi bir yaklaşımdır (32). Çalışmada parametrik olmayan yaklaşımla bulunan gROC eğrisinin Youden indeksine ait duyarlılık ve seçicilik değeri (0,908 ve 0,933), parametrik yaklaşımla elde edilen gROC eğrisinin Youden indeksine ait duyarlılık ve seçicilik değerinden (0,665 ve 0,913) daha büyüktür. Buna bağlı olarak, parametrik olmayan yöntemle bulunan Youden indeksi (0,841), parametrik yöntemle bulunan Youden indeksinden (0,578) daha büyük bulunur. Buna göre; Youden indeksi için parametrik olmayan yöntem, parametrik yöntemle göre daha iyi bir sonuç verir. Parametrik olmayan yöntemde, Youden indeksi oluşturan en iyi alt kesim noktası 5,7 µg/dl ve üst kesim noktası 12,4 µg/dl olarak elde edilirken; parametrik yöntemde, Youden indeksi oluşturan en iyi alt kesim noktası 5,53 µg/dl ve üst kesim noktası 12,56 µg/dl olarak elde edilir.

Parametrik olmayan yöntemin Youden indeksine ilişkin yanlış pozitif oranı, 0,067'dir. Bu yanlış pozitif oranında sınıflandırma alt kümesi, $((-\infty ; 5,7) \cup (12,4 ; \infty))$ şeklindedir. Parametrik yöntemin Youden indeksinin yanlış pozitif oranı, 0,087'dir. Bu yanlış pozitif oranında sınıflandırma alt kümesi, $((-\infty ; 5,53) \cup (12,56 ; \infty))$ olarak elde edilir. Sınıflandırma alt kümeleri karşılaştırıldığında, parametrik olmayan yöntemle göre elde edilen sınıflandırma alt kümesi $((-\infty ; 5,7) \cup (12,4 ; \infty))$, parametrik yöntemle göre elde edilen sınıflandırma alt kümesine $((-\infty ; 5,53) \cup (12,56 ; \infty))$ benzerdir; fakat parametrik olmayan yöntem için bulunan sınıflandırma alt kümesi daha kapsayıcı ve geniş bir aralığa sahiptir.

Yetişkin sağlıklı bireylerde, T4 testinin referans aralığı 5 - 12 µg/dl olarak verilmektedir (47). Tiroid hastalığını saptamada bir belirteç olarak başvuru T4 testinin, parametrik olmayan yöntemle bulunan sınıflandırma alt kümesine göre sağlıklı bireyler için elde edilen alt ve üst kesim noktaları (5,7 µg/dl ; 12,4 µg/dl) olarak bulunmuştur. Parametrik yöntemle de, bu çalışmada sağlıklı bireyler için elde edilen

alt ve üst kesim noktaları (5,53 µg/dl ; 12,56 µg/dl)'dır ve her iki yöntem için de bulunan bu aralıklar T4 testinin referans aralığına uyar.

Martínez-Cambor ve Pardo-Fernández, 2019 yılında menenjit veri setinde monoton olmayan belirteç değeri olan lökosit sayısı için gROC analizi yapmışlardır. Akut bakteriyel menenjite sahip bireyler, düşük ve yüksek lökosit sayısına sahiptir. Bundan dolayı, akut bakteriyel menenjitli grup hasta grup; akut viral menenjite sahip grup sağlıklı grup olarak ele alınmıştır. Hasta ve sağlıklı bireylerin dağılımı normal dağılım göstermektedir. Bu nedenle, parametrik yöntemle elde edilen gROC eğrisi altında kalan alan (0,82) parametrik olmayan yöntemle elde edilen alandan (0,79) daha büyüktür. Parametrik yöntemin Youden indeksi değeri 0,533 ve indeksin yanlış pozitif oranı 0,101 olarak bulunur. Sınıflandırma alt kümesi, ((0 ; 3,18] U [15,53 ; ∞)) şeklindedir. Parametrik olmayan yöntemin Youden indeksi değeri 0,477 ve indekse ilişkin yanlış pozitif oranı 0,115 olarak bulunur. Bu yöntemin sınıflandırma alt kümesi, ((0 ; 4,50] U [14,10 ; ∞)) şeklinde elde edilir.

ROC analizi, monoton bir sıralamanın söz konusu olduğu belirteç değerleri için tercih edilen düşük maliyetli ve zaman kaybını azaltan bir analiz yöntemidir. Monoton olmayan belirteçler için klasik ROC analizi yöntemini kullanmak yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, yeni bir analiz yöntemine ihtiyaç duyulmuştur. Bu ihtiyacı karşılamak için Pérez-Fernández ve arkadaşları gROC analizini ve bu analize uygun R programlama dili paketleri ile fonksiyonlarını üretmişlerdir (41, 43). gROC analizinde, hasta ve sağlıklı bireyleri birbirinden daha az hatayla ayırt etmek mümkündür. Hasta bireylerin belirteç değerlerinin normallikten uzak bir dağılım sergilemesi durumunda parametrik olmayan yöntemler, parametrik yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tıp ve sağlık bilimleri alanında yapılan çalışmalarda hastalığı tanılamak amacı ile kullanılan belirteç değerlerinin veri yapısı hakkında yeterli bilgiye sahip olmak doğru analiz yöntemini seçebilmek adına oldukça önemlidir.

Düşük ve yüksek belirteç değerlerinin hastalığın göstergesi olduğu durumda ROC eğrisi ve altında kalan alan yanıltıcı sonuç verir. Bu durumda, klasik ROC analizi yöntemi yerine gROC analizi yöntemi tercih edilmelidir. Klasik ROC analizinde, monoton bir sıralama gösteren belirteç değerlerinin oluşturduğu farklı kesim noktaları için testin yanlış pozitif oranları ve doğru pozitif oranları elde edilirken; gROC analizinde, monoton bir yapıda olmayan belirteç değerlerinin oluşturduğu farklı alt ve üst kesim noktalarında testin yanlış pozitif oranları ve doğru pozitif oranları elde edilir. gROC eğrisi ve altında kalan alan, monoton olmayan belirteç değerleri için daha doğru bir tanı sonucu sağlar.

Bu çalışmaya göre, veri setini oluşturan bireylerin düşük ve yüksek T4 testi değerleri, tiroid hastalığının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Yani, monoton olmayan belirteç değeri olarak T4 testi ele alınmıştır. Bu belirteç değerine ilişkin gROC analizi yapılmıştır. Tiroid verisi kullanılarak;

- Tanımlayıcı ölçüler ve grafikler yardımıyla gROC analizinde kullanılacak olan monoton olmayan belirteç değeri bulunmuştur.
- gROC eğrisi ile bu eğri altında kalan alanın parametrik ve parametrik olmayan yöntemle R programlama dilinde elde edilmesi anlatılmıştır. Ayrıca, uygulaması gösterilmiştir.
- gROC eğrisi altında kalan alan (gAUC), rastgele ve birbirinden bağımsız olarak seçilen sağlıklı bir bireyle hasta bir bireyin doğru bir sınıflandırma alt kümesinde olma olasılığını verir. Bu alan, hasta ve sağlıklı bireylerin belirteç değerleri arasındaki farkı grafiksel olarak görmeyi de sağlar.
- Hasta ve sağlıklı bireyleri birbirinden doğru bir şekilde ayırt edebilmek için gROC eğrisini oluşturan tüm ikili kesim noktaları içerisinde en iyi ikili kesim noktasının nasıl bulunduğu anlatılmıştır.
- Hasta ve sağlıklı bireylerin, parametrik ve parametrik olmayan yöntemle elde edilen sınıflandırma alt kümesine değinilmiştir.

- R programlama dilinde, gROC analizi için kullanılan paketlerden ve fonksiyonlardan bahsedilmiştir. Bu paketler ve fonksiyonlar sayesinde elde edilen bulgulara yer verilmiştir. Ayrıca, bu bulguların içeriği görsel grafiklerle zenginleştirilmiştir.
- Parametrik ve parametrik olmayan yöntem ile elde edilen gROC eğrisi ve altında kalan alana ilişkin bulgular karşılaştırılmıştır.

Literatürde, monoton olmayan bir hastalığı gösteren belirteç değerleri için gROC analizinin kullanılması önerilmiştir. Uygulamada, hastalıkla ilişkilendirilen ve monoton bir yapıda bulunmayan belirteç değerlerini saptayabilmek büyük önem taşır. Belirteç değerlerinin oluşturduğu dağılımın normallikten uzak olması parametrik olmayan yöntemi tercih sebebidir.

Çalışmanın kısıtlılığını, açık erişime sahip veri tabanları içerisinde düşük ve yüksek değerleri hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen monoton olmayan belirteç değerlerini saptayabilmek oluşturdu.

R programlama dili içerisinde kullanılan paketler ve fonksiyonlar sadece gROC analizi yapmak için değil aynı zamanda klasik ROC analizi yapmak için de uygundur. Çalışmada kullanılan fonksiyonu oluşturan bileşenlerin ilgili kısımlarına klasik ROC analizi için gerekli parametreler yazılarak klasik ROC analizi yapılabilir.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda; hem düşük hem de yüksek değerleri hastalıkla ilişkili olan başka belirteç değerleri de bulunabilir, bu belirteç değerlerinin yapısına göre parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerle gROC analizi yapılabilir ve elde edilen çıktı sonuçları karşılaştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(14):1054-61.
2. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
3. Martínez-Camblor P, Pérez-Fernández S, Díaz-Coto S. Improving the biomarker diagnostic capacity via functional transformations. *Journal of Applied Statistics*. 2019;46(9):1550-66.
4. Zhou X-H, McClish DK, Obuchowski NA. *Statistical methods in diagnostic medicine*: John Wiley & Sons; 2009.
5. KARAĞAOĞLU A, KARAKAYA KARABULUT J, KILIÇKAP M. Tanı testlerinin değerlendirilmesinde istatistiksel yöntemler. 2016.
6. Pepe MS. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*: Oxford University Press; 2004.
7. Martínez-Camblor P, Corral N, Rey C, Pascual J, Cernuda-Morollon E. Receiver operating characteristic curve generalization for non-monotone relationships. *Statistical methods in medical research*. 2017;26(1):113-23.
8. Martínez-Camblor P, Pardo-Fernández JC. Parametric estimates for the receiver operating characteristic curve generalization for non-monotone relationships. *Statistical methods in medical research*. 2019;28(7):2032-48.
9. Pérez Fernández S, Martínez Camblor P, Filzmoser P, Corral Blanco NO. nsROC: an R package for non-standard ROC curve analysis. *The R Journal*, 10 (2). 2018.
10. Pérez Fernández S. ROC curves for multivariate markers. 2021.
11. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1948-55.
12. Khanafer N, Sicot N, Vanhems P, Dumitrescu O, Meyssonier V, Tristan A, et al. Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus*-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):1-8.
13. Hilden J. The area under the ROC curve and its competitors. *Medical Decision Making*. 1991;11(2):95-101.
14. Pérez-Fernández S, Martínez-Camblor P, Filzmoser P, Corral N. Visualizing the decision rules behind the ROC curves: understanding the classification process. *AStA Advances in Statistical Analysis*. 2021;105(1):135-61.
15. Kauppi H. The generalized receiver operating characteristic curve. Discussion paper; 2016.

16. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
17. Martínez-Cambor P, Pérez-Fernández S, Díaz-Coto S. The area under the generalized receiver-operating characteristic curve. *The International Journal of Biostatistics*. 2022;18(1):293-306.
18. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988:837-45.
19. Cardoso JR, Pereira LM, Iversen MD, Ramos AL. What is gold standard and what is ground truth? *Dental press journal of orthodontics*. 2014;19:27-30.
20. Gonçalves L, Subtil A, Oliveira MR, de Zea Bermudez P. ROC curve estimation: An overview. *REVSTAT-Statistical journal*. 2014;12(1):1–20.
21. Hanley JA. The robustness of the "binormal" assumptions used in fitting ROC curves. *Medical decision making*. 1988;8(3):197-203.
22. Farcomeni A, Ventura L. An overview of robust methods in medical research. *Statistical Methods in Medical Research*. 2012;21(2):111-33.
23. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*. 2005;47(4):458-72.
24. Sox HC, Higgins MC, Owens DK. *Medical Decision Making*: Oxford, UK Wiley-Blackwell; 2013.
25. Metz CE, editor *Basic principles of ROC analysis*. *Seminars in nuclear medicine*; 1978: Elsevier.
26. Doi SA. *Using and Interpreting Diagnostic Tests with Quantitative Results: The ROC Curve in Diagnostic Accuracy*. *Methods of clinical epidemiology*. 2013:67-78.
27. McNeil BJ, Keeler E, Adelstein SJ. Primer on certain elements of medical decision making. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(5):211-5.
28. Metz CE, Goodenough DJ, Rossmann K. Evaluation of receiver operating characteristic curve data in terms of information theory, with applications in radiography. *Radiology*. 1973;109(2):297-303.
29. Arslan U, Bozkurt B, KARAAĞAOĞLU AE, Irkeç MT. Evaluation of GDx parameters by using information theory. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(1):117-24.
30. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochemia medica*. 2016;26(3):297-307.
31. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
32. Martínez-Cambor P, Pardo-Fernández JC. The Youden index in the generalized receiver operating characteristic curve context. *The international journal of biostatistics*. 2019;15(1).

33. Alcalá-Fdez J, Fernández A, Luengo J, Derrac J, García S, Sánchez L, et al. Keel data-mining software tool: data set repository, integration of algorithms and experimental analysis framework. *Journal of Multiple-Valued Logic & Soft Computing*. 2011;17.
34. Tiroit hormonu nedir, görevleri nelerdir? [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 14 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://www.acibadem.com.tr/hayat/tiroit-hormonu-nedir-gorevleri-nelerdir/>.
35. T3 Total Testi [Internet]. 2022 [Erişim Tarihi 14 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://www.galenlab.com.tr/t3-total-testi/>.
36. T4 (thyroxine) Test [Internet]. t.y. [Erişim Tarihi 13 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://www.uclahealth.org/endocrine-center/t4-thyroxine-test>.
37. T3RU test [Internet]. t.y. [Erişim Tarihi 12 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://medlineplus.gov/ency/article/003688.htm>.
38. TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) testi nedir? [Internet]. 2022 [Erişim Tarihi 12 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://www.memorial.com.tr/tani-ve-testler/tsh-tiroid-uyarici-hormon-testi-nedir>.
39. Thyroxine (T4) Test [Internet]. t.y. [Erişim Tarihi 12 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://medlineplus.gov/lab-tests/thyroxine-t4-test/>.
40. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [http://www R-project org/](http://www.R-project.org/). 2013.
41. Pérez-Fernández S. nsROC: non-standard ROC curve analysis. R package version 1.0. 2017.
42. Hadley W, Hester J, Chang W. devtools: tools to make developing R packages easier. R package version 2.4.0. [https://CRAN R-project org/package= devtools](https://CRAN.R-project.org/package=devtools). 2021.
43. Pérez-Fernández S. movieROC: visualization for classification regions for ROC curve generalization. GitHub package version 0.1.0. 2021.
44. Wickham H, Chang W, Henry L. ggplot2: create elegant data visualisations using the grammar of graphics.[R package]; 2018. 2021.
45. Rudis B. Hrbrthemes: Additional themes, theme components and utilities for “ggplot2”. Hrbrthemes Documentation Available online: [https://rdr io/cran/hrbrthemes](https://rdr.io/cran/hrbrthemes) (accessed on 26 March 2020). 2020.
46. GitHub W, Education G. Where the world builds software. 2020.
47. Sirisha Yellayi D, Ames H. What to know about T4 levels [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 2 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/t4-levels#outlook>.

8. EKLER

Ek-1: Turnitin Ekran Görüntüsü

Belirteç Değerlerinin Monoton Olmaması Durumunda Genelleştirilmiş ROC Eğrilerinin Parametrik ve Parametrik Olmayan Yöntemlerle Kestirilmesi ve En İyi Kesim Noktalarının Saptanması

ORJİNALLİK RAPORU

8 % BENZERLİK ENDEKSİ	7 % İNTERNET KAYNAKLARI	3 % YAYINLAR	1 % ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------	-----------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	3 %
2	digibuo.uniovi.es İnternet Kaynağı	2 %
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	1 %
4	Sonia Pérez-Fernández, Pablo Martínez-Cambor, Peter Filzmoser, Norberto Corral. "Visualizing the decision rules behind the ROC curves: understanding the classification process", AStA Advances in Statistical Analysis, 2020 Yayın	1 %
5	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<1 %
6	rdrr.io İnternet Kaynağı	<1 %

9. ÖZGEÇMİŞ