

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

**BİLGİ KURAMI YAKLAŞIMI İLE BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİK KORONER ANJİYOĞRAFİNİN TANISAL
DEĞERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa KILIÇKAP

**Biyoistatistik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2012

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

**BİLGİ KURAMI YAKLAŞIMI İLE BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİK KORONER ANJİYOĞRAFİNİN TANISAL
DEĞERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa KILIÇKAP

**Biyoistatistik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

ANKARA

2012

Anabilim Dalı: Biyoistatistik

Program: Biyoistatistik

Tez Başlığı: Bilgi Kuramı Yaklaşımı ile Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografinin Tanısal Değerinin Değerlendirilmesi

Öğrenci Adı-Soyadı: Mustafa Kılıçkap

Savunma Sınavı Tarihi: 26/12/2012

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. C. Reha Alpar
Hacettepe Üniversitesi



Tez danışmanı:

Prof. Dr. A. Ergun Karaağaoğlu
Hacettepe Üniversitesi



Üye:

Prof. Dr. Osman Saraçbaşı
Hacettepe Üniversitesi



Üye:

Prof. Dr. Atilla Halil Elhan
Ankara Üniversitesi



Üye:

Doç. Dr. Erdem Karabulut
Hacettepe Üniversitesi

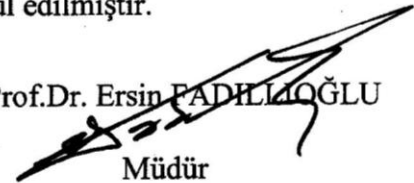


ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ersin FADILIOĞLU

Müdür



TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde katkısı çok büyük olan ve her zaman desteğini gördüğüm tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. A. Ergun KARAAĞAOĞLU'na, Veritabanının taranması ve koroner anjiyografilerin değerlendirilmesinde desteği olan Dr. Kerim ESENBOĞA ve Prof. Dr. Deniz KUMBASAR'a,

Bilgisayarlı tomografilerin değerlendirmesini yapan ve verilerini kullanmama izin veren, başta Prof. Dr. Çetin ATASOY ve Uzm. Dr. Çağlar UZUN olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyelerine,

Başta Prof. Dr. Çetin EROL olmak üzere, koroner anjiyografilerin yapıldığı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Biyostatistik eğitimimde çok değerli katkıları olan ve tanımaktan dolayı her zaman onur duyduğum Prof. Dr. C. Reha ALPAR, Prof. Dr. Osman SARAÇBAŞI, Doç. Dr. Erdem KARABULUT, Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ile Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalında çalışan tüm ekibe,

Sevgili eşim Gülsüm, kızım İpek ve oğlum Onur'a içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Kılıçkap, M. Bilgi kuramı yaklaşımı ile bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografinin tanısal değerinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2012.

Tanı testlerinin performansları, genellikle doğruluğunun kesin olduğu kabul edilen altın standart bir test ile karşılaştırılarak değerlendirilmektedir. Bu şekilde duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif öngördürücü değerler (*Positive Predictive Value: PPV; Negative Predictive Value: NPV*) gibi klasik performans ölçüleri elde edilir. Bu çalışmada bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografinin (BTKA) tanısal değerinin bilgi kuramı yaklaşımı ile değerlendirilmesi amaçlandı. BTKA'nın tanısal değeri hasta temelli, segment temelli, artere ve düzeye göre ayrı olarak değerlendirildi. Klasik performans ölçüleri açısından bakıldığında en yüksek duyarlılık ve seçicilik değeri intermedier arter (IMA) için elde edildi (duyarlılık ve seçicilik 1,0). Hasta temelli analiz dışındaki diğer analizlerin tümünde seçicilik değeri duyarlılık değerinden daha yüksek bulundu. Tüm analizlerde testin NPV'si PPV'sinden daha yüksek bulundu. Bilgi içeriği açısından en fazla belirsizliğin IMA için giderildiği görüldü. NPV değerleri daha yüksek olmasına rağmen, hasta temelli analiz dışındaki diğer analizlerde pozitif testin göreceli entropisi ve tanıyı koyma potansiyeli (*rule in potential*) daha yüksek bulundu. Bu bilgiler tüm önsel olasılıklar için çizdirilen göreceli entropi grafikleriyle desteklendi. NPV ve PPV'nin eğri altındaki alanının göreceli entropinin eğri altındaki alanı ile benzer sonuçlar verdiği ve göreceli entropilerin maksimuma ulaştığı önsel olasılık değerleri ile PPV ve NPV eğrilerinin bükülme noktasına karşılık gelen önsel olasılık değerlerinin çok yakın olduğu saptandı. Farklı senaryolarla yapılan uygulamalarda göreceli entropilerin ve tanıyı koyma ve dışlama potansiyellerinin duyarlılık ve seçiciliğe bağlı değişiminin monotonik olmadığı, bu nedenle de farklı testleri veya aynı testin farklı sonuçlarını karşılaştırmada yanıltıcı olabileceği görüldü. Bu açıdan PPV ve NPV eğrilerinin, monotonik olması ve değerlendirme kolaylığı nedeniyle daha anlaşılabilir olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Bilgi kuramı, Göreceli Entropi, Bilgi İçeriği, Koroner Anjiyografi, Bilgisayarlı Tomografi

ABSTRACT

Kılıçkap, M. Evaluation of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomographic Angiography by Using Information Theory. Hacettepe University Institute of Health Sciences, MSc. Thesis in Biostatistics, Ankara, 2012. Classical performance measures of a test, such as sensitivity, specificity, positive predicted value (PPV) and negative predicted value (NPV), are obtained by comparison of the test results with a gold standard test. This study was aimed to assess the diagnostic performance of coronary computed tomographic angiography (CCTA) by using information theory. Diagnostic performance of CCTA was assessed separately for per patient, per segment, per vessel and per level. Sensitivity and specificity were highest for intermediary artery (IMA) (both equals to 1.0). Specificity was higher than sensitivity in all analysis except for per patient analysis; and NPV was higher than PPV in all analysis. Uncertainty was reduced most for IMA. Relative entropy for positive test results and rule in potentials (P_{in}) were higher compared to the relative entropy for negative test results and rule out potentials (P_{out}) in all analysis except for per patient analysis. Relative entropy graphics gave similar results. Area under the curves (AUC) of PPV and NPV gave similar results to AUC of relative entropies. Pretest probabilities at the peak values of relative entropies were very close to those at the bending point of PPV and NPV curves. As various hypothetical scenarios demonstrated that the change in relative entropies, P_{in} and P_{out} depending on sensitivity and specificity was not monotonic, these measures might sometimes be misleading when different tests were compared. As PPV and NPV curves were monotonic and easier to interpret, these measures might be considered more useful for routine clinical applications.

Keywords: Information Theory, Relative entropy, Information Content, Coronary Angiography, Computed Tomography

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | ix |
| ŞEKİLLER..... | xii |
| TABLolar..... | xv |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Klasik Yöntemler..... | 3 |
| 2.2. Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Bileşik Ölçüler..... | 5 |
| 2.2.1 Doğruluk (<i>Accuracy</i>)..... | 5 |
| 2.2.2. Youden İndeksi..... | 6 |
| 2.2.3. Odds Oranı..... | 6 |
| 2.2.4. ROC Eğrileri..... | 8 |
| 2.2.5. Olabilirlik Oranı (LR)..... | 9 |
| 2.3. Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde Bayes Yaklaşımı..... | 10 |
| 2.4. Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde Bilgi Kuramı Yaklaşımı..... | 14 |
| 2.4.1. <i>Surprisal</i> | 15 |
| 2.4.2. Entropi..... | 16 |
| 2.4.3. Bileşik Entropi..... | 20 |
| 2.4.4. Koşullu Entropi..... | 21 |
| 2.4.5. Bilgi İçeriği (<i>Mutual Information</i>)..... | 23 |
| 2.4.6. Görelî Entropi (Kullback-Leibler Uzaklığı)..... | 28 |
| 2.4.7. Koşullu Görelî Entropi (<i>Conditional Relative Entropy</i>)..... | 36 |
| 2.4.8. Kanal Kapasitesi (<i>Channel Capacity</i>)..... | 37 |
| 2.4.9. Diferansiyel Entropi..... | 38 |
| 2.4.10. Belirsizlik Katsayısı (<i>Coefficient of Uncertainty</i>)..... | 39 |
| 2.5. Bilgi Kuramı Ölçülerinin Grafîksel Olarak Karşılaştırılması..... | 40 |

| | |
|---|----|
| 2.6. Bilgi Kuramı Ölçülerinin İstatistiksel Testlerle Karşılaştırılması..... | 43 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 44 |
| 3.1. Amaç | 44 |
| 3.2. Hasta Grubu..... | 44 |
| 3.3. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi..... | 45 |
| 3.4. BTKA | 45 |
| 3.5. Koroner Arterlerin Segmentasyonu | 46 |
| 3.6. İstatistiksel Analizler..... | 47 |
| 4. BULGULAR..... | 51 |
| 4.1. BTKA'nın Tanısal Değerini Gösteren Klasik Ölçüler..... | 51 |
| 4.2. BTKA'nın Bilgi İçeriği | 52 |
| 4.3. Pozitif ve Negatif Test Sonucu İçin Görelî Entropi Değerleri ile PPV ve NPV'nin Eğri Altındaki Alanları..... | 55 |
| 4.4. Önsel Olasılıktan Bağımsız Tanıyı Koyma ve Tanıyı Dışlama Potansiyeli | 60 |
| 4.5. Farklı Duyarlılık ve Seçicilik Senaryoları ile Görelî Entropi, Tanıyı Koyma (P_{in}) ve Tanıyı Dışlama (P_{out}) Potansiyellerinin Değerlendirilmesi | 61 |
| 5. TARTIŞMA | 69 |
| 5.1. Klasik Tanısal Ölçüler Açısından Değerlendirme | 69 |
| 5.2. Bilgi İçeriğinin Değerlendirilmesi | 73 |
| 5.3. Görelî Entropi Değerleri ile <i>Rule-in</i> ve <i>Rule-out</i> Potansiyelleri..... | 76 |
| 5.4. Farklı Senaryolara Göre Görelî Entropi, P_{in} ve P_{out} Ölçülerinin Değerlendirilmesi..... | 80 |
| 5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları | 81 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 83 |
| KAYNAKLAR | 85 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|--|
| 1 – M | Negatif test sonucunun marjinal olasılığı |
| BK | Belirsizlik katsayısı |
| BTKA | Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi |
| C | Kanal kapasitesi |
| Cx | Circumflex arter |
| D | Hastalık değişkenine ait durum |
| $D((p(t_j d_-) \parallel (p(t_j d_+)))$ | Hasta olmayanların hasta olanlara göre Kullback-Leibler uzaklığı |
| $D((p(t_j d_+) \parallel (p(t_j d_-)))$ | Hasta olanların hasta olmayanlara göre Kullback-Leibler uzaklığı |
| $D(p(y x) \parallel q(y x))$ | Koşullu görelî entropi |
| $D(\text{sonsal} \parallel \text{önsel})$ | Kullback-Leibler uzaklığı (görelî entropi) |
| Duy | Duyarlılık |
| EAA oranı | $I(D;T)$ -EAA'nın mükemmel testin eğri altındaki alanına oranı |
| EKG | Elektrokardiyografi |
| $H(D)$ | Hastalığa ait entropi (belirsizlik) |
| $H(D,T)$ | Hastalık ve test değişkenleri için bileşik entropi |
| $H(D T)$ | Test bilindiğinde hastalığa ait koşullu entropi (sonsal belirsizlik) |
| $H(T)$ | Teste ait entropi |
| $h(X)$ | Diferansiyel entropi |
| I | Negatif test sonucunun görelî entropisi |
| $I(D;T)$ | Bilgi içeriği (mutual information) |
| $I(D;T)$ -EAA | $I(D;T)$ 'nin eğri altındaki alanı |

| | |
|-------------------------|---|
| $I(D;T)_{\max}$ | Bilgi içeriğinin maksimum değeri |
| I^+ | Pozitif test sonucunun görelî entropisi |
| $I^+ \text{-EAA}$ | Pozitif testin görelî entropisinin eğri altındaki alanı |
| I^+_{\max} | Pozitif testin görelî entropisinin maksimum değeri |
| $I^- \text{EAA}$ | Negatif testin görelî entropisinin eğri altındaki alanı |
| IMA | Intermedier arter |
| I^-_{\max} | Negatif testin görelî entropisinin maksimum değeri |
| $KL(D^- \parallel D^+)$ | Hasta olmayanların hasta olanlara göre Kullback-Leibler uzaklığı |
| $KL(D^+ \parallel D^-)$ | Hasta olanların hasta olmayanlara göre Kullback-Leibler uzaklığı |
| LAD | Sol ön inen (<i>Left Anterior Descending</i>) arter |
| LMCA | Sol ana koroner arter (<i>Left Main Coronary Artery</i>) |
| LR | Likelihood Ratio (olabilirlik oranı) |
| LR^- | Negatif test sonucu için olabilirlik oranı |
| LR^+ | Pozitif test sonucu için olabilirlik oranı |
| M | Pozitif test sonucunun marjinal olasılığı |
| NPV | Negatif Öngördürücü Değer (Negative Predicted Value) |
| NPV-EAA | NPV eğrisinin eğri altında kalan alanı |
| OR | Odds Oranı (<i>Odds Ratio</i>) |
| PDA | Posterior Descending Artery |
| $P_{d-\min}$ -NPV | NPV eğrisinin köşeye en yakın olduğu uzaklığa karşılık gelen önsel olasılık (NPV eğrisinin maksimum bükülme noktasının olduğu önsel olasılık) |

| | |
|-----------------|---|
| $P_{d-min-PPV}$ | PPV eğrisinin köşeye en yakın olduğu uzaklığa karşılık gelen önsel olasılık (PPV eğrisinin maksimum bükülme noktasının olduğu önsel olasılık) |
| $P-I_{max}^+$ | Pozitif testin görelî entropisinin maksimuma ulaştığı önsel olasılık |
| $P-I_{max}^-$ | Negatif testin görelî entropisinin maksimuma ulaştığı önsel olasılık |
| P_{in} | Kullback-Leibler uzaklığına göre tanıyı koyma potansiyeli (<i>rule in potential</i>) |
| P_{max} | $I(D;T)$ 'nin maksimuma ulaştığı önsel olasılık |
| P_{out} | Kullback-Leibler uzaklığına göre tanıyı dışlama potansiyeli (<i>rule out potential</i>) |
| PPV | Pozitif Öngördürücü Değer (<i>Positive Predicted Value</i>) |
| PPV-EAA | PPV eğrisinin eğri altında kalan alanı |
| Prev | Prevalans |
| RCA | Sağ koroner arter (<i>Right Coronary Artery</i>) |
| ROC | Alicı işlem karakteristiği (<i>Receiver Operating Characteristics</i>) |
| Seç | Seçicilik |
| u | <i>Surprisal</i> |

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** İki durumlu hastalık değişkeninin farklı önsel olasılıklardaki (p) entropisinin grafiği. 18
- Şekil 2.2.** Her birinin olasılığı farklı olan üç seçenekli bir durumun alt seçeneklere ayrılması ve entropilerinin hesaplanması. 19
- Şekil 2.3.** Hastalık ve test değişkenlerine ait entropi ile koşullu entropi, bileşik entropi ve bilgi içeriğinin ilişkisini gösteren Venn şeması..... 20
- Şekil 2.4.** Mükemmel bir test ile tanısal değeri olmayan bir testin bilgi içeriği ve koşullu entropilerinin Venn şeması ile gösterimi. **A)** Mükemmel bir tanı testinin hastalığa ait belirsizliğin (taralı daire) tümünü ortadan kaldırdığı görülmektedir. Test bilindiğinde hastalığa ait belirsizlik sıfırdır. **B)** Tanısal değeri olmayan bir test hastalıkla ilgili belirsizliği kaldırmamaktadır. Bu nedenle bilgi içeriği sıfırdır. 28
- Şekil 2.5.** Duyarlılığı ve seçiciliği %70 olan bir test ile **(A)**, duyarlılığı %90, seçiciliği %70 olan bir testin **(B)**, farklı önsel olasılıklarda bilgi içeriği ve görel entropileri (üstteki grafikler) ile PPV ve “1 – NPV” değerlerinin (alttaki grafik) grafiksel gösterimi. 40
- Şekil 2.6.** Sürekli sayısal bir “x” değişkeninin ROC eğrisi ve bu değişkenin kesim noktası olarak alınan her bir değeri için 4 farklı önsel olasılıkta elde edilen bilgi içeriğinin grafiksel gösterimi. 42
- Şekil 4.1.** Segment temelli **(A)** ve hasta temelli **(B)** analizlerde farklı önsel olasılıklar için BTKA’nın ve mükemmel bir testin bilgi içeriklerinin grafiği..... 54
- Şekil 4.2.** Farklı önsel olasılıklarda mükemmel bir testin ve her bir arter için BTKA’nın bilgi içeriğinin grafikleri. 54
- Şekil 4.3.** Farklı önsel olasılıklarda mükemmel bir testin ve koroner arterlerin düzeyleri için BTKA’nın bilgi içeriğinin grafikleri. 55

- Şekil 4.4.** Segment temelli (A) ve hasta temelli (B) analizlerde farklı önsel olasılık değerlerinde BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görelî entropi değerlerini gösteren grafik..... 58
- Şekil 4.5.** Farklı önsel olasılık değerlerinde her bir koroner arter için BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görelî entropi değerlerini gösteren grafik. 59
- Şekil 4.6.** IMA dışındaki arterler için farklı önsel olasılık değerlerinde BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görelî entropi değerlerini gösteren grafik. 59
- Şekil 4.7.** Farklı önsel olasılık değerlerinde koroner arterlerin düzeylerine göre BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görelî entropi değerlerini gösteren grafik. 60
- Şekil 4.8.** BTKA'nın P_{in} ve P_{out} değerlerinin duyarlılık ve seçiciliğe göre değişimi. 62
- Şekil 4.9.** Sabit seçicilik değerlerinde P_{in} ve P_{out} değerlerinin duyarlılığa bağlı değişimini gösteren grafik..... 63
- Şekil 4.10.** Sabit duyarlılık değerlerinde P_{in} ve P_{out} değerlerinin seçiciliğe bağlı değişimini gösteren grafik..... 63
- Şekil 4.11-A.** Önsel olasılığın 0,1 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi 64
- Şekil 4.11-B.** Önsel olasılığın 0,3 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi 64
- Şekil 4.11-C.** Önsel olasılığın 0,5 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi 65
- Şekil 4.11-D.** Önsel olasılığın 0,7 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi. 65
- Şekil 4.12-A.** Önsel olasılığın 0,1 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin seçiciliğe bağlı değişimi..... 66

- Şekil 4.12-B.** Önsel olasılığın 0,3 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin seçiciliğe bağılı değişimi..... 66
- Şekil 4.12-C.** Önsel olasılığın 0,5 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin seçiciliğe bağılı değişimi..... 67
- Şekil 4.12-D.** Önsel olasılığın 0,7 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görelî entropilerin seçiciliğe bağılı değişimi..... 67

TABLolar

- Tablo 2.1. Tanı testlerinin performanslarını değerlendirmede kullanılan 2x2 karar matrisi
- Tablo 2.2. Test sonucu bilindiğinde hastalığa ait belirsizliğin ($H(D|T)$), tanı testinin alt gruplara ayrılarak hesaplanması.
- Tablo 3.1. Koroner arterlerin segmentasyonu
- Tablo 4.1. BTKA'nın tanısal değerini gösteren klasik ölçüler
- Tablo 4.2. BTKA'nın bilgi içeriği, farklı önsel olasılıklar için bilgi içeriğinin eğri altındaki alanı ve mükemmel bir testin eğri altındaki alanına oranı (EAA oranı).
- Tablo 4.3. Çalışma grubunun önsel olasılık değerindeki görelî entropiler ve tüm önsel olasılıklar dikkate alındığında elde edilen maksimum değerler.
- Tablo4.4. Görelî entropilerin maksimumuna ulaştığı önsel olasılıklar, PPV ve NPV eğrilerindeki bükülmenin en belirgin olduğu önsel olasılıklar ile bu ölçülerin eğri altındaki alanları
- Tablo 4.5. Kullback-Leibler uzaklığı kullanılarak BTKA'nın tanıyı koyma (P_{in}) ve tanıyı dışlama (P_{out}) potansiyellerinin değerlendirilmesi
- Tablo 4.6. Farklı duyarlılık ve seçicilik senaryolarında P_{in} , P_{out} değerleri ve görelî entropi değerlerinin karşılaştırılması.

1. GİRİŞ

Tıpta belli bir ön tanıyı desteklemek veya bazı tanıları dışlamak amacıyla sıklıkla tanı testlerinden yararlanılmaktadır. Uygun tanı testlerinin seçilmesi hem bu hastalığın güvenilir olarak doğrulanması veya dışlanmasında, hem de ileri tetkikler nedeniyle doğabilecek zaman, maliyet ve olası risklerin azaltılmasında oldukça önemlidir. Tanı testlerinin bazıları hastalık olup olmadığını kesin olarak ayırt ettiği düşünülen testlerdir. Bu testler altın standart testler veya referans standart testler olarak adlandırılmaktadır. Bu testlerin kesinliği kabul edilmesine rağmen maliyeti ve riski gibi nedenlerle hastalık şüphesi olan her bireyde uygulanmamaktadır. Bunun yerine genellikle tanısal performansı altın standart test ile karşılaştırılan ve kabul edilebilir doğruluğa sahip olan testler uygulanmaktadır. Tanısal yaklaşımda uygun tanı testlerinin seçimi kavramı içerisinde genellikle tanısal performansı yüksek alternatif testlerin veya gerektiğinde altın standart testin seçilmesi yaklaşımı düşünülmekle birlikte, bu testlerin bir hastalığın test öncesi olasılığına göre uygun popülasyonda uygulanması da benzer derecede öneme sahiptir.

Tanı testlerinin tanısal performanslarını değerlendirmede farklı bilgiler veren birçok ölçü bulunmaktadır. Bu ölçülerden en iyi bilinenleri duyarlılık (*sensitivity*), seçicilik (*specificity*) değerleri ile bu değerlerden türetilen olabirlik oranı (*Likelihood Ratio: LR*) ve alıcı işlem karakteristiği (*Receiver Operating Characteristics: ROC*) eğrisi altındaki alandır. Bu ölçüler kabaca hasta olanlarda veya olmayanlarda doğru test sonucu ile ilgili çok önemli bilgiler vermektedir (1). Ancak günlük uygulamalarda testin yapıldığı kişinin hasta olup olmadığı bilinmediğinden, pratikte hastalık şüphesi olan bir kişiye yaklaşımı belirlemede yol göstericiliği kısıtlı olmaktadır (1,2). Ayrıca bu ölçülerin karar verme sürecinde çok önemli olan test öncesi olasılık kavramından bağımsız olması tanısal yaklaşımda kısıtlılık oluşturmaktadır.

Tanı testlerini değerlendirmede testin pozitif ve negatif öngördürücü değerleri de (*Positive Predictive Value: PPV; Negative Predictive Value: NPV*) sıklıkla kullanılmaktadır. Tanı koyacak hekim test sonucunu dikkate alarak bir yaklaşımda bulunacağından, testin PPV ve NPV değerleri pratikte daha fazla yol gösterici olmaktadır. Bu iki ölçünün test öncesi olasılıklardan etkileniyor olması nedeniyle

uygulandığı popülasyonun test öncesi olasılığının mutlaka dikkate alınması gereklidir.

Tanı testlerinin performanslarını değerlendirmede kullanılan yöntemlerden biri de bilgi kuramı yaklaşımıdır. İlk kez iletişim teknolojileri alanında kullanılan bu kuramın esası belirsizlik (entropi) üzerine kuruludur ve bir testin tanısallık anlamda belirsizliği ne derecede giderdiğini, dolayısıyla ne kadarlık bir bilgi içeriği olduğunu araştırır (3-9). Bilgi kuramı içerisinde adı geçen en önemli kavramlar entropi, göreceli entropi, koşullu entropi ve bilgi içeriğidir (mutual information).

Bu araştırmada son zamanlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografinin (BTKA) tanısallık performansının bilgi kuramı yöntemi ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu yöntemle farklı önsel olasılıklar için BTKA'nın bilgi içeriği ve giderdiği tanısallık belirsizlik hem genel olarak hem de pozitif ve negatif test sonuçları için ayrı ayrı hesaplanacaktır. Böylelikle kazandırdığı bilgi açısından hangi önsel olasılıklarda BTKA'nın performansının iyi olduğu belirlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Tanı testlerinin performanslarını değerlendirmede duyarlılık, seçicilik gibi klasik ölçülerin yanı sıra bu ölçülerin kombinasyonu ile oluşturulan bileşik ölçüler mevcuttur.

2.1. Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Klasik Yöntemler

Tanı testleri ile çoğu kez bir hastalığın varlığı veya yokluğu ortaya konmaya çalışılır. Bu durumda hastalık değişkeninin kategorisi, altın standart veya referans standart testlerle belirlenir. Altın standart test otopsi bulgusu, patoloji bulgusu veya bir görüntüleme yöntemi ile elde edilen bir bulgu olabilir. Mükemmel bir altın standart testin hastalığın bulunup bulunmadığını kesin olarak gösterdiği varsayılır. Bir tanı testinin performansı test sonucunun altın standart test sonucuyla karşılaştırılması ile elde edilir. Bu bilgi hastalık ve test değişkeni iki durumlu olduğunda 2x2 karar matrisinden elde edilir. Bu şekilde elde edilen duyarlılık ve seçicilik değerleri testin içsel (*intrinsic*) performans ölçüleri olarak kabul edilirler. İçsel performans ölçüleri tanımı ile testin ya hasta olanlarda veya hasta olmayanlarda verdiği bilgi ve bu bilginin test öncesi hastalık olasılığından bağımsızlığı ifade edilmektedir (1). Bu bölümde hastalık ve test değişkeninin iki durumlu olması halinde tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler anlatılacaktır. Altın standart test ile elde edilen hastalık (D) bilgisi, hastalığın varlığı halinde $D=1$, yokluğu halinde $D=0$ olarak ifade edilecektir. Benzer şekilde tanı testi ile elde edilen bilgi (T), testin hastalık var (pozitif) sonucu için $T=1$, hastalık yok (negatif) sonucu için $T=0$ olarak ifade edilecektir. Bu bilgiler kullanılarak oluşturulan 2x2 karar matrisi Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Duyarlılık ve seçicilik değerleri Tablo 2.1’deki bilgiler kullanılarak şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Duyarlılık} = P(T=1 | D=1) = a / n_{D=1}$$

$$\text{Seçicilik} = P(T=0 | D=0) = d / n_{D=0}$$

Tablo 2.1. Tanı testlerinin performanslarını değerlendirmede kullanılan 2x2 karar matrisi

| Test sonucu | Gerçek durum | | Toplam |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| | Hastalık var ($D=1$) | Hastalık yok ($D=0$) | |
| Test pozitif ($T=1$) | a | b | $n_{T=1}$ |
| Test negatif ($T=0$) | c | d | $n_{T=0}$ |
| Toplam | $n_{D=1}$ | $n_{D=0}$ | N |

Duyarlılık, gerçekte hasta olanlarda testin pozitif bulunma olasılığı olduğundan gerçek pozitiflik oranı olarak da adlandırılır. Tablo 2.1'e göre $c / n_{D=1}$ değeri gerçekte hasta olanlarda testin negatif çıkma olasılığı olduğundan, yanlış negatiflik oranı olarak adlandırılır. $a / n_{D=1} + c / n_{D=1}$ değeri 1'e eşit olduğundan yanlış negatiflik oranı " $1 - duyarlılık$ " olarak da ifade edilebilir. Seçicilik değeri ise gerçekte hasta olmayanlarda testin negatif çıkma olasılığı olduğundan gerçek negatiflik oranı olarak adlandırılır. Tablo 2.1'e göre $b / n_{D=0}$ değeri gerçekte hasta olmayanlarda testin pozitif çıkma olasılığı olduğundan yanlış pozitiflik oranı olarak adlandırılır. Duyarlılıktakine benzer şekilde $d / n_{D=0} + b / n_{D=0} = 1$ olduğundan, yanlış pozitiflik oranı " $1 - seçicilik$ " olarak da ifade edilebilir.

Duyarlılık değeri sadece hastalardan elde edilen bir ölçü iken, seçicilik değeri sadece hasta olmayan gruba ait bir ölçüdür. Her iki ölçü de hem hastaları hem de sağlamları içeren bir gruba özgü genel bir ölçü olmadığından hastalığın prevalansından veya test öncesi olasılığından etkilenmezler. Bu nedenle de testin içsel performans ölçüleri olarak kabul edilirler. Başka bir deyişle 1000 kişiden oluşan bir çalışma grubunda hasta sayısının 100 olması veya 500 olması duyarlılık ve seçicilik değerlerini etkilemez. Bu nedenle de bir çalışma grubundan elde edilen duyarlılık ve seçicilik değerleri benzer özelliklere sahip ancak prevalansı farklı olan başka populasyonlar için kullanılabilir.

Duyarlılık ve seçicilik değerleri bazı faktörlerden etkilenebilir (1,10,11). Bu faktörlerden biri testin uygulandığı grubun hasta spektrumudur. Örneğin koroner arter hastalığını belirlemek amacıyla bir görüntüleme yönteminin tanısal değerinin

araştırıldığı bir araştırmada hastaların çoğunluğu kolaylıkla tanınabilecek çok ciddi darlığa sahipse tanı testinin duyarlılığı gerçek değerinden daha fazla bulunabilir. Spektrum yanlılığı denen bu durum bazen testin uygulandığı merkez ile ilgili yanlılığın bir sonucu olarak da oluşabilir (*referral bias*). Şöyle ki; üçüncül merkezlere genellikle daha ileri seviyedeki hastaların gelmesi nedeniyle testin tanısal performansı etkilenebilir. Benzer şekilde koroner arterde darlığın olduğu bölgede değerlendirmeyi etkileyecek plak yapısı gibi yapısal özellikler de testin duyarlılığını ve seçiciliğini etkileyebilir. Bunun dışında cihaza ait özellikler, değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimi, ilgili testi değerlendirirken daha önceden yapılan test sonuçlarının bilinmesi veya altın standart testin sadece araştırılan testin sonucunun pozitif olduğu gruba uygulanması (*verification bias, diagnostic work-up bias*) gibi faktörler de testin duyarlılık ve seçiciliğini etkileyebilir.

2.2. Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Bileşik Ölçüler

Tanı testlerinin performanslarını değerlendirirken duyarlılık ve seçicilik gibi iki ayrı ölçü yerine her ikisini de içeren ve tek bir değerle ifade edilen ölçüler de bulunmaktadır. Bu ölçüler arasında doğruluk (*accuracy*), Youden indeksi, LR, Odds oranı (*Odds Ratio: OR*) ve ROC eğrisi altındaki alan sayılabilir.

2.2.1 Doğruluk (*Accuracy*)

Doğru test sonucunu (doğru pozitif + doğru negatif) elde etme olasılığıdır. Tablo 2.1'deki değerler kullanılarak şu şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Doğruluk} = \frac{\text{Doğru pozitif} + \text{Doğru negatif}}{\text{Toplam kişi sayısı}} = \frac{a + d}{N}$$

Doğruluk değeri tek bir ölçü olarak ifade edilme avantajına rağmen önemli sınırlılıklara sahiptir. Duyarlılık ve seçicilik değerleri prevalanstan etkilenmezken doğruluk değeri prevalansa göre değişebilmektedir (1). Bu durum farklı önsel test olasılıklarına sahip iki popülasyonda aynı duyarlılık ve seçicilik değerlerine rağmen farklı doğruluk değerlerinin elde edilebileceği anlamına gelir. Ayrıca test öncesi

olasılığın çok yüksek veya çok düşük olması durumunda doğruluk değerinin tanısal yaklaşımda katkısı düşük olabilmektedir. Örneğin 80 yaş ve üzerindeki kişilerden oluşan ve koroner arter hastalığı için çoklu risk faktörlerine sahip olan bir popülasyonda koroner arter hastalığının prevalansı diyelim ki %98 gibi yüksek bir değer olduğunda, testin tanısal performansını dikkate almaksızın sadece hastalık var şeklinde bir tahmin yapmak bile doğru tahmin için yeterli olacaktır. Prevalanstan veya başka bir deyişle test öncesi olasılıktan etkilenmesi nedeniyle doğruluk değeri tanı testlerinin içsel ölçülerinden değildir.

Tanısal yaklaşımda yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlardan biri daha fazla önemsenebilir. Doğruluk değerinin sınırlılıklarından biri de yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının eşit derecede önemsenmesidir. Örneğin tanısal performansları karşılaştırılan iki testten ilkinin duyarlılığı %100 (yanlış negatifliği %0), seçiciliği %0'a yakın (yanlış pozitifliği %100'e yakın) iken ikinci testin duyarlılığı %0'a yakın, seçiciliği %100 olsun. Prevalansın %50 olduğu bir popülasyonda her iki testin doğruluğu eşit olmasına rağmen tanısal yaklaşımda verdiği bilgiler ve tanısal önemi çok farklı olabilmektedir. Bu testlerden ilkinin tanıyı dışlamada, ikincisinin ise tanıyı koymadaki rolü ön plandadır. Ancak sadece doğruluk değerine bakarak bu ayırım yapılamaz.

2.2.2. Youden İndeksi

Bileşik ölçülerden biri olan Youden indeksi “duyarlılık + seçicilik -1” veya “duyarlılık - yanlış pozitif oran” formülüyle hesaplanır. Youden indeksi 0 ve 1 arasında değişen değerler alır ve hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla pozitif test sonucunun olabilirliğini ifade eder (1).

Youden indeksi doğruluk değerinden farklı olarak prevalanstan etkilenmez. Diğer taraftan doğruluk değerine benzer şekilde yanlış negatif ve yanlış pozitif değerleri eşit derecede önemseme sınırlılığına sahiptir.

2.2.3. Odds Oranı

Odds değeri herhangi bir durumun olma olasılığının olmama olasılığına oranı olarak tanımlanabilir. Akciğer kanseri olanlarda sigara içenlerin oranının içmeyenlere oranı bir Odds değeridir ve akciğer kanserlilerde sigara içmenin Odds'u

olarak tanımlanır. Benzer şekilde akciğer kanseri olmayanlarda da sigara içenlerin içmeyenlere oranı alınıp bu grup için de bir Odds değeri hesaplanabilir. Bu iki Odds değerinin oranı Odds oranı olarak adlandırılır ve akciğer kanseri için sigaranın ne kadar etkili bir risk faktörü olduğunu belirleyen bir ölçü olarak kullanılır. Bu örnekte verilen sigara içip içmeme durumu yerine tanı testinin pozitif veya negatif olma durumu kullanılırsa tanı testinin hastalığı göstermede ne kadar etkili olduğu belirlenebilir. Bu şekilde tanı testlerinin performanslarını belirlemede Odds oranı bir ölçü olarak kullanılabilir. Tablo 2.1'deki değerler kullanılarak Odds oranı şu şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Odds oranı} = \frac{\text{Hasta olanlarda Odds}}{\text{Hasta olmayanlarda Odds}}$$

$$\text{Odds oranı} = \frac{\frac{P(T = 1 | D = 1)}{P(T = 0 | D = 1)}}{\frac{P(T = 1 | D = 0)}{P(T = 0 | D = 0)}} = \frac{\frac{a}{n_{D=1}} : \frac{c}{n_{D=1}}}{\frac{b}{n_{D=0}} : \frac{d}{n_{D=0}}} = \frac{\frac{a}{n_{D=1}} \times \frac{n_{D=1}}{c}}{\frac{b}{n_{D=0}} \times \frac{n_{D=0}}{d}} = \frac{a : c}{b : d} = \frac{ad}{bc}$$

Yukarıdaki formül duyarlılık ve seçicilik değerleri üzerinden de ifade edilebilir:

$$\text{Odds oranı} = \frac{\frac{\text{Duyarlılık}}{(1 - \text{Duyarlılık})}}{\frac{(1 - \text{Seçicilik})}{\text{Seçicilik}}} = \frac{\text{Duyarlılık} \times \text{Seçicilik}}{(1 - \text{Duyarlılık}) \times (1 - \text{Seçicilik})}$$

Odds oranının 1'e eşit olması, pozitif testin olabilirliğinin hasta olanlarda ve olmayanlarda eşit olduğu, başka bir deyişle testin tanısal değerinin olmadığı anlamına gelir. Odds oranının >1 olması durumunda pozitif test sonucunun hasta olanlarda daha olası olduğu düşünülür.

Youden indeksine benzer şekilde Odds oranı da prevalanstan etkilenmez ve yanlış pozitif ve yanlış negatif değerleri eşit derecede dikkate alma sınırlılığına sahiptir.

2.2.4. ROC Eğrileri

Tanı testlerine ait değerler her zaman yukarıda anlatıldığı şekilde pozitif ve negatif gibi iki durumlu olmayabilir. ROC eğrileriyle sayısal test değişkeninin her bir değeri kesim noktası gibi alınarak testin genel performansı belirlenebilir. Ayrıca bu kesim değerlerinden hangisinin hasta ve sağlıklıları ayırt etmede daha iyi olduğu belirlenebilir.

İlk kez 1950'li yılların başlarında radar sinyallerinin gürültü sinyallerinden ayırt edilmesinde kullanılan bu yöntemin tıpta karar verme sürecinde kullanımının 1971 yılında Leo Lusted adındaki bir radyolog tarafından önerildiği belirtilmektedir (12).

ROC eğrisi sayısal bir değişkenin her bir kesim noktası için doğru pozitifliğin (duyarlılığın) yanlış pozitifliğe (1 – seçicilik değerine) göre grafiğinin çizdirilmesi ile elde edilir. Bu eğri, veri setindeki gerçek değerlerin kullanılmasıyla elde ediliyorsa ampirik ROC eğrisi olarak adlandırılır. Veri setindeki değerler binormal dağılım esas alınıp istatistiksel olarak modellendiğinde elde edilen ROC eğrileri ise parametrik ROC eğrileri olarak adlandırılırlar.

ROC eğrileri tanısal süreç ile ilgili birçok bilgi vermektedir. Eğrinin 45 derecelik açı oluşturan bir doğru üzerinde olması, her bir kesim noktası için testin doğru pozitiflik oranının yanlış pozitiflik oranına eşit olduğu, dolayısıyla tanısal değerinin olmadığı anlamına gelir. Eğrinin 45 dereceden yukarı doğru uzaklaşan her değeri doğru pozitiflik oranının yanlış pozitiflik oranına göre daha fazla olduğu, dolayısıyla tanı testinin performansının giderek arttığı anlamına gelir. Bu durumda eğri sol üst köşeye ne kadar yakınsa tanısal değeri o kadar yüksektir sonucu çıkar. Bu özelliğinden faydalanılarak herhangi bir tanı testinin performansı eğri altındaki alan hesaplanarak tek bir değerle ifade edilebilir ve farklı tanı testlerinin performanslarını karşılaştırmada kullanılabilir. Eğri altındaki alan rasgele seçilen hasta bir kişide rasgele seçilen sağlıklı bir kişiye göre testin pozitif çıkma olasılığının ne kadar yüksek olduğu ile ilgili bilgi verir.

ROC eğrileri, doğru pozitiflik ve yanlış pozitiflik arasındaki dengenin en iyi olduğu nokta belirlenerek, ilgili tanı testi için en iyi kesim noktasının bulunması amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadır.

ROC eğrileri tanı testlerinin performansını değerlendirmede birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar arasında görsel olarak değerlendirme kolaylığı, prevalanstan veya test öncesi olasılıktan bağımsız olması, ölçüm biriminden veya verilerin dönüştürülmesinden etkilenmemesi, tek bir eşik değere göre değil de olası bütün eşik değerler için tanısal performans hakkında bilgi vermesi sayılabilir (1).

ROC eğrileri ile elde edilen bilgiler testin uygulandığı popülasyonundaki hasta spektrumundan etkilenmektedir (1). Ayrıca bazen benzer eğri altı alana sahip olmakla birlikte klinik açıdan farklı bilgiler veren testler olabilmektedir. Bu durum genellikle aynı alana sahip fakat farklı seyir gösteren eğrilerde olmaktadır (1).

2.2.5. Olabilirlik Oranı (LR)

Belli bir test sonucunun hastalarda görülme olasılığının hasta olmayanlarda görülme olasılığına oranı olarak ifade edilebilir.

$$LR(t) = \frac{P(T = t | D = 1)}{P(T = t | D = 0)} \quad (2.1)$$

Eşitlik 2.1’de bir testin “*t*” sonucu için LR değerinin nasıl hesaplandığı gösterilmiştir. Dikotom bir test söz konusu olduğunda LR değeri testin pozitif (T=1) veya negatif (T=0) olma durumu için ayrı ayrı tanımlanır ve sırasıyla pozitif LR (LR^+) ve negatif LR (LR^-) değeri olarak adlandırılır:

$$LR^+ = \frac{P(T = 1 | D = 1)}{P(T = 1 | D = 0)} = \frac{\text{Duyarlılık}}{1 - \text{Seçicilik}} = \frac{\text{Doğru pozitiflik oranı}}{\text{Yanlış pozitiflik oranı}} \quad (2.2)$$

$$LR^- = \frac{P(T = 0 | D = 1)}{P(T = 0 | D = 0)} = \frac{1 - \text{Duyarlılık}}{\text{Seçicilik}} = \frac{\text{Yanlış negatiflik oranı}}{\text{Doğru negatiflik oranı}} \quad (2.3)$$

LR^+ değerinin 10’un üzerinde olmasının hastalığın varlığını, LR^- değerinin 0,1’in altında olmasının ise hastalığın yokluğunu gösterme açısından değerli olduğu kabul edilmektedir (10,13). LR değeri, testin tanısal değerini tek bir sayı ile belirtme

ve test öncesi olasılıktan etkilenmeme özelliklerine sahip olmakla birlikte ROC eğrileri ile birlikte değerlendirilmediğinde yanıltıcı olabilmektedir (1).

2.3. Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde Bayes Yaklaşımı

Duyarlılık ve seçicilik değerleri bir testin içsel performans ölçüleri olmakla birlikte tanısal yaklaşımda bulunacak kişiye yol göstericiliği kısıtlıdır. Şöyle ki; duyarlılık ve seçicilik değerleri sırasıyla hasta olanlarda veya olmayanlarda doğru test sonucu ile ilgili bilgiler vermektedir. Tanısal yaklaşımda kişinin hasta olup olmadığı bilinmediğinden test sonucuna göre karar verme durumu söz konusudur. Yani tanısal süreçte testin duyarlılık ve seçicilik değerinden çok PPV ve NPV değerleri daha fazla yol göstericidir. PPV ve NPV değerleri, test öncesi hastalık olasılığı (önsel olasılık) dikkate alınarak hesaplanan hasta olma veya olmama olasılıkları olduğundan, test sonrası olasılıklar veya sonsal olasılıklar olarak da adlandırılmaktadır (1). PPV ve NPV değerleri hastalığın prevalansından veya test öncesi olasılığından etkilendiğinden, aynı duyarlılık ve seçiciliğe sahip bir test farklı önsel olasılıklara sahip populasyonlarda çok farklı PPV ve NPV değerleri verebilmektedir. Bu nedenle test sonucu değerlendirilirken testin uygulandığı populasyonda hastalığın önsel olasılığı mutlaka dikkate alınmalıdır.

PPV ve NPV değerleri koşullu olasılıklardır. Koşullu olasılıklarla marjinal olasılıklar arasındaki ilişki İngiliz matematikçi Thomas Bayes (1702-1761) tarafından gösterilmiştir. Bayes teoremi ile bir testin duyarlılık ve seçicilik değerleri ile test öncesi olasılığı kullanılarak testin sonsal olasılığı hesaplanabilmektedir. Bu şekilde test öncesi olasılıktan etkilenmeyen duyarlılık ve seçicilik değerleri ile test öncesi olasılık birleştirilerek farklı populasyonlarda testin tanısal değeri karşılaştırılabilir hale gelmektedir.

Bayes teoreminin esası olan koşullu olasılık ile marjinal olasılık arasındaki ilişki şu şekilde gösterilebilir:

$$P(A | B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad (2.4)$$

2x2 tabloda herhangi bir gözenin olasılığı satır değişkeni veya sütun değişkenine koşullu olarak hesaplanabilir. Buna göre;

$$P(A \cap B) = P(A | B)P(B) = P(B | A)P(A) \quad (2.5)$$

şeklinde yazılabilir.

A değişkeni 1'den n 'ye kadar ve B değişkeni 1'den m 'ye kadar olası sonuçlara sahip değişkenler olduğunda, $1 \leq i \leq n$, $1 \leq j \leq m$ ve $P(B_j) > 0$ için Eşitlik 2.4. genelleştirildiğinde

$$P(A_i | B_j) = \frac{P(A_i)P(B_j | A_i)}{\sum_{k=1}^n P(A_k)P(B_j | A_k)} \quad (2.6)$$

eşitliği elde edilir (14).

Bu eşitliğe göre hastalık değişkeni iki durumlu olduğunda, bir testin “ t ” sonucunun hastalık değişkeninin “ $D=d$ ” kategorisini göstermede sonsal olasılık değeri şu formülle hesaplanabilir:

$$P(D = d | T = t) = \frac{P(T = t | D = d)P(D = d)}{P(T = t | D = 1)P(D = 1) + P(T = t | D = 0)P(D = 0)} \quad (2.7)$$

Hastalık ve test değişkenlerinin iki durumlu olması halinde, test sonucu pozitif olduğunda hastalık varlığı için elde edilen koşullu olasılık değeri PPV veya pozitif test sonucu için sonsal olasılık değeri olarak ifade edilir ve şu formülle hesaplanır:

$$PPV = P(D = 1 | T = 1) = \frac{\text{Duyarlılık} \times P(D = 1)}{\text{Duyarlılık} \times P(D = 1) + (1 - \text{Seçicilik}) \times P(D = 0)} \quad (2.8)$$

Test sonucu negatif olduğunda hastalığın yokluğu için elde edilen koşullu olasılık değeri ise NPV veya negatif test sonucu için sonsal olasılık değeri olarak ifade edilir ve şu şekilde hesaplanır:

$$NPV = P(D = 0 | T = 0) = \frac{\text{Seçicilik} \times P(D = 0)}{\text{Seçicilik} \times P(D = 0) + (1 - \text{Duyarlılık}) \times P(D = 1)} \quad (2.9)$$

Sonsal olasılıklar daha basit şekilde LR ve önsel Odds değerleri kullanılarak aşağıdaki formüllerle de hesaplanabilir (1,15):

$$\text{Pozitif test sonucu için hasta olma sonsal Odds'u} = LR^+ \times \text{önsel Odds} \quad (2.10)$$

$$\text{Negatif test sonucu için hasta olmama sonsal Odds'u} = \frac{1}{LR^-} \times \frac{1}{\text{önsel Odds}} \quad (2.11)$$

Burada negatif test için verilen sonsal Odds değeri, NPV'ye benzer şekilde negatif test sonucu elde edildiğinde hastalık yokluğu için Odds değerini ifade etmektedir. Eğer negatif test sonucu varlığında hasta olma Odds'u (ve olasılığı) ile ilgileniliyorsa formül şu şekilde yazılır:

$$\text{Negatif test için hasta olma durumunun sonsal Odds'u} = LR^- \times \text{önsel Odds} \quad (2.12)$$

Bu formüllerden elde edilen Odds değerleri $P = \text{Odds} / (1 + \text{Odds})$ formülü kullanılarak sonsal olasılıklara çevrilebilir.

Eşitlik 2.10'un ispatı:

Eşitlik 2.5 ve Eşitlik 2.8 kullanılarak PPV ve (1-PPV) formülleri şu şekilde yazılabilir:

$$PPV = P(D = 1 | T = 1) = P(T = 1 | D = 1)P(D = 1) / P(T = 1)$$

$$1 - PPV = P(D = 0 | T = 1) = P(T = 1 | D = 0)P(D = 0) / P(T = 1)$$

Yukarıdaki PPV ve (1-PPV) değerleri oranlandığında;

$$\frac{PPV}{1 - PPV} = \frac{P(D = 1 | T = 1)}{P(D = 0 | T = 1)} = \frac{P(T = 1 | D = 1)}{P(T = 1 | D = 0)} \times \frac{P(D = 1)}{P(D = 0)}$$

elde edilir. Buradaki $PPV/(1-PPV)$ değeri sonsal Odds'a eşittir. Formülün son bölümündeki çarpanlardan ilki LR^+ , ikincisi ise önsel Odds değerleri olduğundan bu eşitlik

$$\text{Pozitif test için sonsal Odds} = LR^+ \times \text{önsel Odds}$$

şeklinde yazılabilir.

Eşitlik 2.11'in ispatı:

Yukarıdaki ispatta yapılan işlemler NPV için tekrarlandığında;

$$NPV = P(D = 0 | T = 0) = P(T = 0 | D = 0)P(D = 0)/P(T = 0)$$

$$1 - NPV = P(D = 1 | T = 0) = P(T = 0 | D = 1)P(D = 1)/P(T = 0)$$

$$\frac{NPV}{1 - NPV} = \frac{P(D = 0 | T = 0)}{P(D = 1 | T = 0)} = \frac{P(T = 0 | D = 0)}{P(T = 0 | D = 1)} \times \frac{P(D = 0)}{P(D = 1)}$$

$$\text{Negatif test için hasta olmama sonsal Odds'u} = \frac{1}{LR^-} \times \frac{1}{\text{Önsel Odds}}$$

Eşitlik 2.12'nin ispatı:

Negatif test sonucunda hasta olma olasılığı $(1-NPV)$ 'ye, hasta olmama olasılığı NPV'ye eşittir.

$$1 - NPV = P(D = 1 | T = 0) = P(T = 0 | D = 1)P(D = 1)/P(T = 0)$$

$$NPV = P(D = 0 | T = 0) = P(T = 0 | D = 0)P(D = 0)/P(T = 0)$$

$$\frac{1 - NPV}{NPV} = \frac{P(D = 1 | T = 0)}{P(D = 0 | T = 0)} = \frac{P(T = 0 | D = 1)}{P(T = 0 | D = 0)} \times \frac{P(D = 1)}{P(D = 0)}$$

Negatif test için hasta olma sonsal Odds'u = LR^- x önsel Odds

elde edilmiş olur.

2.4. Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde Bilgi Kuramı Yaklaşımı

Tanı testleri genellikle bir hastalığın tanısı ile ilgili belirsizliği azaltmaya veya tamamen ortadan kaldırmaya yönelik olarak uygulanmaktadır. Tanı ile ilgili belirsizlik çoğu kez altın standart test ile tamamen ortadan kaldırılmakla birlikte, bu testlerin maliyeti veya riskleri göz önüne alındığında genellikle ilk yaklaşım olarak ucuz, riski daha az olan başka testler kullanılarak belirsizlik azaltılmaya çalışılır. Bu durumda verdiği bilgi daha fazla olan, dolayısıyla belirsizliği daha fazla giderecek olan alternatif testlerden biri seçilir. Bir örnekle açıklanacak olursa; göğüs ağrısı yakınması ile başvuran bir hastada koroner arter hastalığı olma olasılığı ile ilgili belirsizlik en iyi altın standart test olarak kabul edilebilen koroner anjiyografi ile giderilebilir. Ancak göğüs ağrısının çok sayıda nedeni olduğundan, bu yakınma ile gelen her hastaya görece olarak pahalı ve düşük de olsa riskleri olan koroner anjiyografinin yapılması uygun bir yaklaşım değildir. Bunun yerine test öncesi hastalık olasılığı da dikkate alınarak efor testi gibi başka bir test seçilebilir. Bu durumda seçilecek olan alternatif testin ne kadar bilgi verdiği, başka bir deyişle tanı açısından belirsizliği ne kadar giderdiğinin bilinmesi gerekir. Bu amaçla önceki bölümlerde de açıklandığı gibi testin duyarlılığı, seçiciliği, PPV ve NPV değerleri ve ROC eğrisi altındaki alanı gibi ölçüler kullanılmaktadır. Bu ölçülerin hepsinin ortak özelliği olasılıksal olarak testin verdiği bilginin ölçülmesi şeklindedir. Bu paragraftaki ifadelerden de anlaşılacağı üzere bilgi ile belirsizlik kavramları birbirinin tamamlayıcısı şeklindedir. Herhangi bir yakınma ile başvuran bir hastanın tanısı ile ilgili bilgimiz ne kadar az ise tanı ile ilgili belirsizlik o kadar fazladır. Bilgi kuramı yaklaşımı diğer tanısal ölçülere benzer şekilde yine olasılık teoremini kullanmaktadır. Ancak diğer ölçülerden farklı olarak tanı ile ilgili olasılıklar yerine esas olarak tanı ile ilgili belirsizliği nicel olarak ölçen hesaplamaları içerir. Tanı testinin uygulanması ile hastalık ile ilgili belirsizlik ne kadar fazla azalıyorsa tanı testi o kadar fazla bilgi veriyor sonucu çıkar.

Bilgi kuramı ilk kez 1948 yılında Claude Shannon tarafından sinyal iletiminde elde edilen bilgi ile gürültü sinyallerinin ölçülmesi, veri sıkıştırılması ve veri iletim hızı gibi değerlerin belirlenmesi amacıyla ortaya konmuştur (16). Ortaya koyduğu kuramı, termodinamiğin ikinci yasasındaki kullanıma benzer şekilde entropi (belirsizlik) olarak adlandırmıştır (16-18). Bilgi kuramı tıp alanında daha çok moleküler biyoloji ve biyoinformatikte kullanım alanı bulmuş, tanı testlerinin değerlendirilmesinde görece olarak seyrek kullanılmıştır (19-31).

Bilgi kuramı yaklaşımında Bayes kuramı kullanılarak farklı önsel olasılıklara göre bir testin sağladığı bilgi değerlendirilebilir ve bu şekilde bu testin hangi önsel olasılıklarda kullanımının daha iyi olacağı sonucu çıkarılabilir (5). İki durumlu bir test için pozitif veya negatif sonuçlardan hangisinin daha fazla bilgi verdiği belirlenebilir. Bazen hastalık değişkeni üç veya daha fazla kategorili olabilir. Üç kategorili olan durumda üç yönlü ROC eğrileri tanı testlerini değerlendirmede kullanılabilir (32). Bilgi kuramı, hastalık değişkeninin üç veya daha fazla kategorisi olması halinde uygulanabilecek nadir yöntemlerden biridir.

Bilgi kuramı içerisinde “*surprisal*”, entropi, bileşik entropi, koşullu entropi, diferansiyel entropi ve görece entropi gibi kavramlar yer almaktadır.

2.4.1. *Surprisal*

Bir olayın oluşması veya bir tanının konması halinde, bu olayın veya tanının beklenmeme durumunu nicel olarak ifade etmek amacıyla kullanılan bir kavramdır (6). Bir bakıma ilgili olayın olması veya tanının konması halinde oluşacak ‘şaşkınlığı’ nicel olarak ifade eder. Daha somut bir örnek verilecek olursa; göğüs ağrısı yakınması olan bir kişide tanının kalp krizi olması halinde oluşacak şaşkınlık, bu kişinin 15 yaşında bir genç olması halinde çok fazla, 70 yaşında biri olması halinde ise görece olarak çok daha azdır. Bu şekilde bir olayın (veya bir tanının) beklenmeme durumu nicel olarak ilk kez Tribus tarafından tanımlanmış ve “*surprisal*” olarak adlandırılmıştır (6,18,33). “*Surprisal*” şu şekilde hesaplanır:

$$u_i = -\log_2(p_i) \quad (2.13)$$

Buradaki u_i i. durumun olması halinde “*surprisal*”ı, p_i ise o olayın olma olasılığını ifade eder. Buna göre beklenen olasılığı %100 ($p_i=1$) olan bir olay gerçekleştiğinde “*surprisal*” değeri sıfır iken (beklenmedik bir şey yok anlamında), beklenen olasılığı sıfıra yaklaşan olayların olması halinde “*surprisal*” çok yüksek olacaktır. Beklenen olasılık sıfır olduğunda “*surprisal*” tanımsız olur. Bu durum imkansız olarak kabul edilen bir olayın gerçekleşmesi halinde oluşacak şaşkınlığın tanımlanamayacak kadar büyük olduğu şeklinde yorumlanabilir (6). Beklenen olasılığın $0 < p_i \leq 1$ değerleri için “*surprisal*” her zaman ≥ 0 olur.

2.4.2. Entropi

Rasgele bir değişkene ait ortalama belirsizliği ifade eder. Tanı testleri için genellikle tanı ile ilgili belirsizliği ifade etmede kullanılır. n tane birbirinden bağımsız (ayrık) tanı için ($D = \{d_1, d_2, \dots, d_n\}$) entropi değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$H(D) = - \sum_{i=1}^n p(d_i) \log_2 p(d_i) \quad (2.14)$$

Formüldeki “ $p(d_i)$ ” değeri her bir tanının olasılığını ifade eder. Formülde genellikle 2 tabanlı logaritma kullanılır. Bu şekildeki kullanımda belirsizliğin birimi ‘bit’ cinsinden verilir. Belirsizliğin birimi e tabanlı logaritma kullanıldığında ‘nat’, 10 tabanlı logaritma kullanıldığında ‘decit’ veya Hartley olarak ifade edilir (17,34). “ a ” tabanlı logaritma alınarak hesaplanan entropi değeri ($H_a(D)$), “ b ” tabanlı logaritma ile hesaplanan entropi değerine ($H_b(D)$) şu şekilde çevrilebilir:

$$H_b(D) = \log_b a (H_a(D)) \quad (2.15)$$

Eşitlik 2.15’in ispatı:

$$H_a(D) = -p(x) \log_a p(x)$$

$$\log_a p(x) = \frac{\log_b p(x)}{\log_b a}$$

$$\log_b p(x) = \log_a p(x) \log_b a$$

$$H_b(D) = -p(x) \log_b p(x)$$

$$H_b(D) = -p(x) \log_a p(x) \log_b a$$

$$H_b(D) = \log_b a (H_a(D))$$

Entropi formülü ile “*surprisal*” formülü karşılaştırıldığında, 1’den n ’ye kadar olan her bir tanının olasılığı ile “*surprisal*” değerinin çarpılıp daha sonra elde edilen sonuçların toplanması ile entropi değerinin elde edildiği görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında entropi, “*surprisal*”ın ortalama (beklenen) değeri olarak ifade edilebilir.

Bir hastalığın olma olasılığı sıfır ise, L’Hôpital kuralı gereği $\lim_{p \rightarrow 0} p \log p = 0$ olduğundan, entropi değeri sıfır olur (17,33). Hastalığın olasılığı %100 ($p(D)=1$) olduğunda $1 \log 1 = 0$ olur. Sezgisel olarak ele alındığında her iki durum için de başka bir olasılık olmadığından belirsizliğin sıfır olduğu düşünülebilir. $p(D)$ ’nin sıfır ile 1 arasındaki değişen değerleri için logaritması alındığında negatif bir sayı elde edilir. Entropi formülünün başında negatif çarpan olması nedeniyle $p(D)$ ’nin sıfır ile 1 arasındaki değerleri için entropi değeri her zaman pozitif bir sayı olur. Buna göre $H(D)$ değeri her zaman ≥ 0 olur.

Entropi değeri olası tüm tanılarının test öncesi olasılıklarının eşit olması halinde en yüksek değerine ulaşır. Bu değer $\log_2 n$ ’ye eşittir.

İspat:

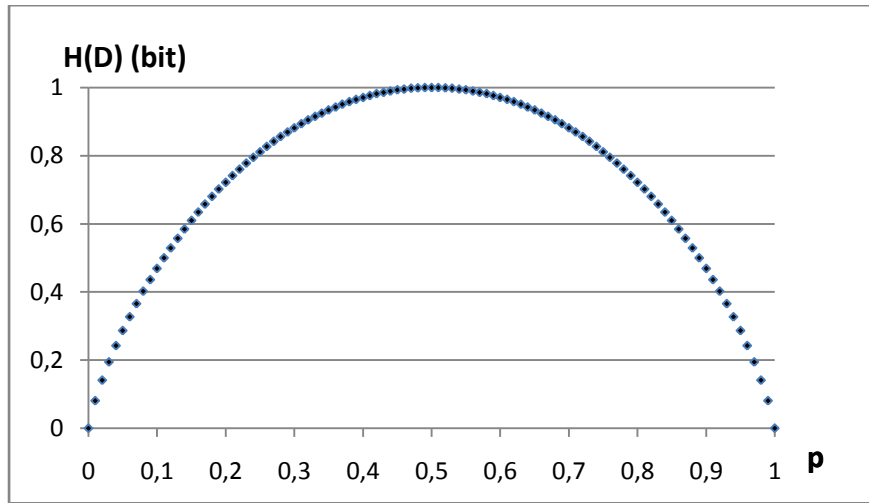
n tane olası tanının olasılıklarının eşit olması halinde her bir tanının olasılığı $1/n$ olur. Buna göre maksimum $H(D)$:

$$\begin{aligned} H(D)_{max} &= - \sum_{i=1}^n \frac{1}{n} \log_2 \frac{1}{n} \\ &= -n \frac{1}{n} \log_2 \frac{1}{n} \\ &= -\log_2 n^{-1} \\ &= \log_2 n \quad \text{olur.} \end{aligned}$$

Sonuçta minimum entropi değeri sıfır olup n tane hastalıktan birinin olasılığının %100 olması halinde elde edilir; maksimum entropi değeri ise hastalık olasılıklarının eşit olması halinde elde edilir. Buna göre $H(D)$ değeri her zaman şu sınırlar arasında pozitif bir değer alır (25):

$$0 \leq H(D) \leq \log_2 n$$

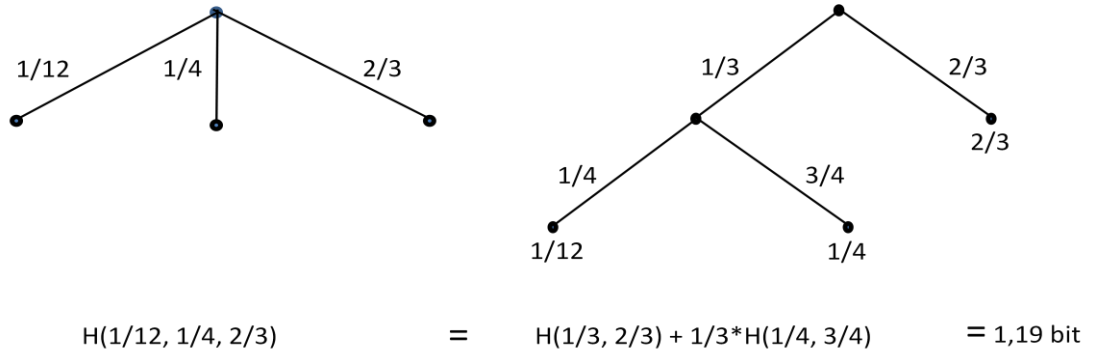
Şekil 2.1’de iki durumlu hastalık değişkenine ait entropinin hastalık olasılığına göre değişimini gösteren grafik verilmiştir. Hastalık olasılığı %50 olduğunda belirsizlik maksimum değeri olan 1 bit’e ulaşmaktadır. Hastalık olasılığı %50’den uzaklaştıkça hastalığın olma veya olmama durumu ile ilgili daha fazla bilgi edinilmiş olduğundan belirsizlik azalmaktadır. Hastalık olasılığı sıfır veya %100 olduğunda herhangi bir belirsizlik kalmadığından entropi değeri sıfıra eşit olur.



Şekil 2.1. İki durumlu hastalık değişkeninin farklı önsel olasılıklardaki (p) entropisinin grafiği.

Shannon (16), başlangıçtaki seçenekleri olasılıklarını esas alarak dallara (alt seçeneklere) ayırmış ve her bir dala ait entropiyi bu dalın olasılığı ile ağırlıklandırıp topladığında başlangıçtaki entropi değerinin elde edildiğini göstermiştir. Şekil 2.2’de ilk olarak olasılıkları $1/12$, $1/4$, ve $2/3$ olan üç durum için entropi değeri ($H(1/12; 1/4; 2/3)$) 1,19 bit bulunmuştur. Yanındaki şekilde önce olasılıkları $1/3$ ve $2/3$ olan 2 dal

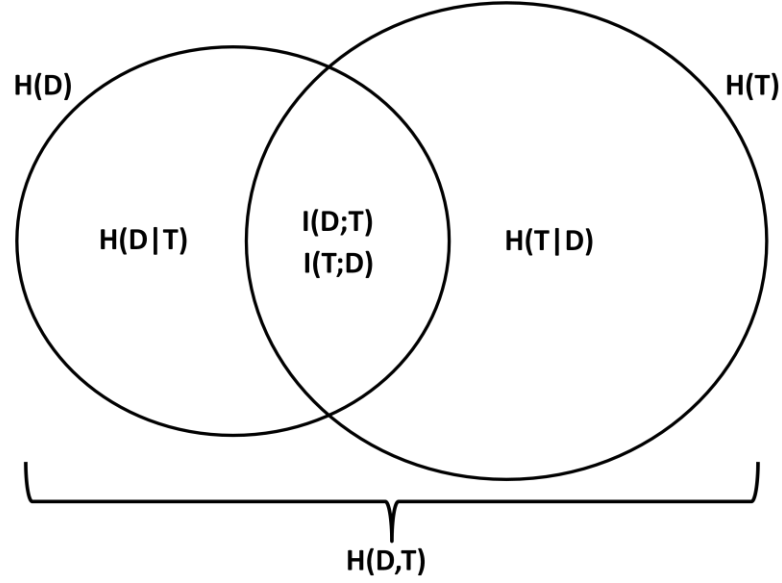
oluşturulmuş, olasılığı $1/3$ olan dal ise olasılıkları $1/4$ ve $3/4$ olan iki dala ayrılmıştır. Son noktalarda elde edilen olasılıklar ilk şekildeki ile aynıdır. Alt seçeneklerin entropileri olasılıkları ile ağırlıklandırılıp toplandığında “ $H(1/3; 2/3) + 1/3 \cdot H(1/4; 3/4)$ ” değerinin ilk şekildeki gibi $1,19$ bit olduğu görülmektedir. Bu yaklaşım birden fazla seçenek olması halinde her bir seçeneğe ait ve bu seçenekler yoluyla genele ait entropinin hesaplanmasına olanak sağlamaktadır.



Şekil 2.2. Her birinin olasılığı farklı olan üç seçenekli bir durumun alt seçeneklere ayrılması ve entropilerinin hesaplanması.

Entropi başlığı altında buraya kadar olan bölümde hastalık veya test gibi tek bir değişken için belirsizliğin hesaplanması anlatıldı. Tanısal süreçte hem hastalık hem de teste ait değerler birlikte kullanılarak duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif öngördürücü değer gibi ölçüler elde edilir. Bilgi kuramı yaklaşımında da bu şekilde iki değişkenden elde edilen bilgilerle bileşik entropi ($H(D,T)$), koşullu entropi ($H(D|T)$), bilgi içeriği ($I(D;T)$) ve görel entropi gibi ölçüler geliştirilmiştir. Bu ölçülerden ilk üçünün birbiriyle olan ilişkileri Şekil 2.3'teki Venn şeması ile özetlenmiştir.

Bilgi kuramını diğer klasik ölçülerden ayıran en önemli özelliklerden biri ikiden fazla değişken için de tanısal performansın değerlendirilebilmesine olanak tanımasıdır.



Şekil 2.3. Hastalık ve test değişkenlerine ait entropi ile koşullu entropi, bileşik entropi ve bilgi içeriğinin ilişkisini gösteren Venn şeması

2.4.3. Bileşik Entropi

İki veya daha fazla kesikli değişken için hesaplanan toplam belirsizliği ifade eder. İki rasgele kesikli değişkenden biri hastalık değişkeni (D), diğeri test değişkeni (T) ve

$$D = \{d_1, d_2, \dots, d_i, \dots, d_n\}$$

$$T = \{t_1, t_2, \dots, t_j, \dots, t_m\}$$

olarak alındığında ve bu rasgele değişken çiftine (D, T) ait bileşik dağılım olasılığı $p(d, t)$ olarak tanımlandığında, bileşik entropi aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$H(D, T) = - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m p(d_i, t_j) \log_2 p(d_i, t_j) \quad (2.16)$$

$H(D, T)$, $H(D)$, $H(T)$ ve $H(D|T)$ 'nin birbirleriyle olan ilişkilerinin gösterildiği Şekil 2.3'teki Venn şemasından da anlaşılacağı gibi;

$$H(D,T) = H(D) + H(T|D) = H(T) + H(D|T) \quad (\text{Zincir kuralı}) \quad (2.17)$$

olarak yazılabilir.

2.4.4. Koşullu Entropi

Kesikli değişkenlerden biri bilindiğinde diğer değişken ile ilgili kalan belirsizliği ifade eder. Tanı testleri açısından bakıldığında test sonucu bilindiğinde hastalık ile ilgili kalan belirsizliği gösterir. Shannon'un Şekil 2.2'de gösterilen seçenekleri ardışık seçeneklere ayırma yönteminin benzeri uygulanarak koşullu entropi Tablo 2.2'deki gibi hesaplanabilir. Buna göre her bir test sonucunun olasılığı ($p(t_j)$), bu test sonucu bilindiğinde hastalık değişkenine ait koşullu belirsizlikle ($H(D|T=t_j)$ ile) çarpıldığında, her bir test sütunun altında olduğu gibi, o test sonucu için hastalığa ait belirsizlik hesaplanmış olur. Her bir test sonucu için ayrı ayrı hesaplanan bu belirsizlikler toplandığında, test sonuçları bilindiğinde hastalık ile ilgili kalan belirsizlik olan koşullu entropi ($H(D|T)$) hesaplanmış olur. Bu ifadeler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

$$H(D|T) = \sum_{j=1}^m p(t_j)H(D|T = t_j) = - \sum_{j=1}^m p(t_j) \sum_{i=1}^n p(d_i|t_j) \log_2 p(d_i|t_j) \quad (2.18)$$

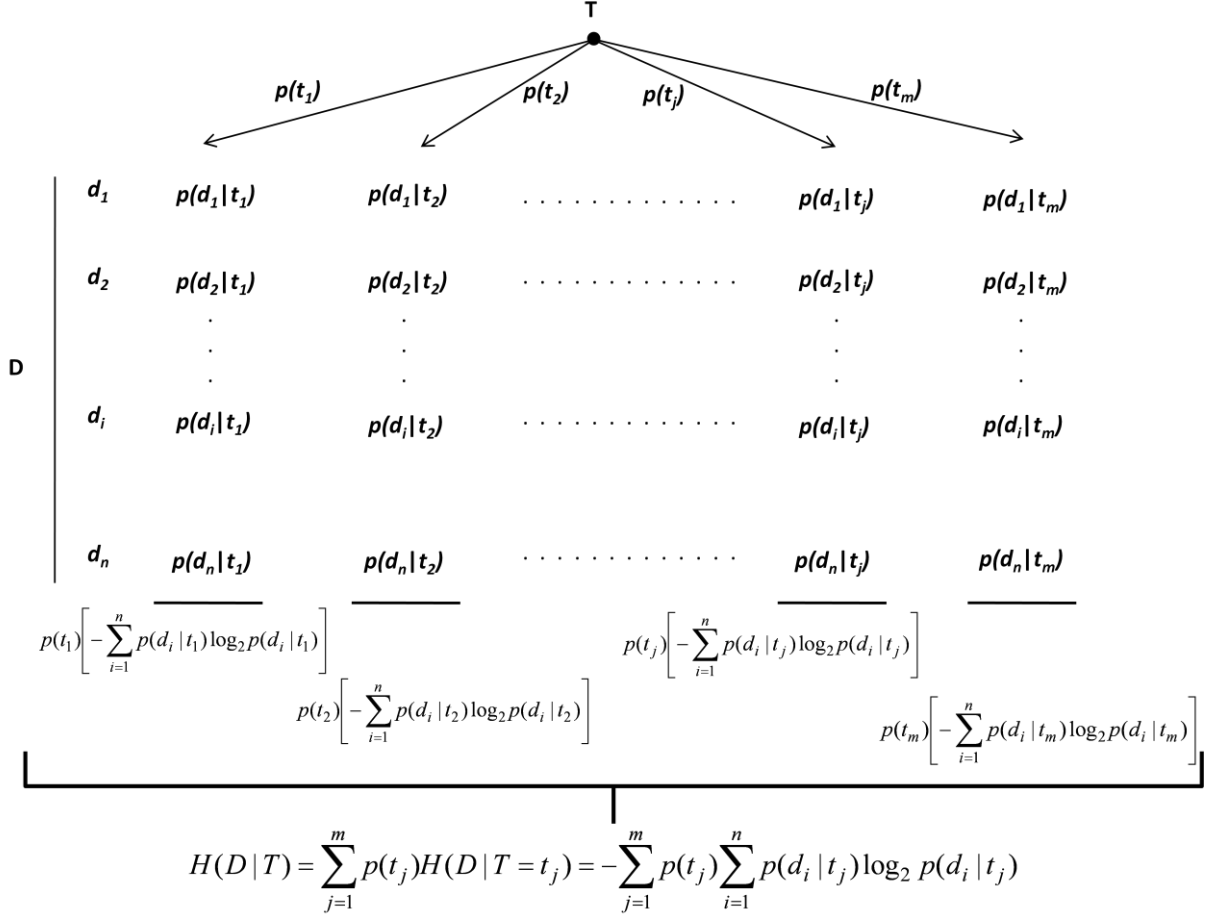
Olasılık kuramına göre

$$p(t_j)p(d_i|t_j) = p(d_i, t_j)$$

olduğundan, Eşitlik 2.18 şu şekilde de yazılabilir:

$$H(D|T) = - \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n p(d_i, t_j) \log_2 p(d_i|t_j) \quad (2.19)$$

Tablo 2.2. Test sonucu bilindiğinde hastalığa ait belirsizliğin ($H(D|T)$), tanı testinin alt gruplara ayrılarak hesaplanması.



Sezgisel olarak birbiriyle ilişkili iki rasgele değişkenden birinin sonucu hakkında bilgimiz olduğunda diğer değişken ile ilgili belirsizliğin azalacağı düşünülebilir. Tanı testleri açısından düşünüldüğünde bir tanı testinin sonucu bilindiğinde hastalık ile ilgili belirsizliğin azalacağı söylenebilir. Buna göre;

$$0 \leq H(D|T) \leq H(D)$$

Bu formülde $H(D)$ 'ye eşitlik durumu sadece D ve T değişkenlerinin bağımsız olması (Venn şemasına göre D ve T kümelerinin kesişmemesi) halinde elde edilir. Yani test hastalık ile ilgili hiçbir bilgi vermiyorsa kalan belirsizlik yine $H(D)$ kadardır. Ancak test hastalık ile ilgili bilgi veriyorsa (Venn şemaları kesişiyorsa) test

sonucu bilindiğinde kalan belirsizlik ($H(D|T)$) hastalığa ait önsel belirsizlikten ($H(D)$) daha az olacaktır. Burada yanlışlığa yol açabilecek bir nokta şudur; bu ifadeler belli bir test sonucu için değil ortalama değerler için geçerlidir (3,17). Şöyle ki; örneğin 4 sonuçlu bir testin sonuçlarından biri belirsizliği artırabilir ancak testin tüm sonuçları düşünüldüğünde kalan belirsizlik hastalıkla ilgili belirsizliğe eşit veya daha düşük olur.

Koşullu entropi genellikle simetrik bir ölçü değildir:

$$H(D|T) \neq H(T|D)$$

2.4.5. Bilgi İçeriği (*Mutual Information*)

Bir değişkenin başka bir değişken ile ilgili olarak açıkladığı genel bilgi miktarıdır. Tanı testleri açısından düşünüldüğünde bir testin bir hastalığa ait azalttığı belirsizlik miktarıdır. Belirsizlikteki azalma tanı testinin verdiği bilgiden kaynaklandığından, bilgi içeriği tanı testinin hastalık ile ilgili verdiği ortalama bilgi olarak değerlendirilebilir. Bilgi içeriği hastalıkla ilgili açıklanan bilginin genel bir ölçüsü olup, belli bir test sonucunun değil test değişkeninin tüm kategorilerinin (t_j) sağladığı genel bilgiyi ifade eder.

Test öncesi hastalık ile ilgili belirsizlik $H(D)$, test sonrası hastalık ile ilgili kalan belirsizlik ise $H(D|T)$ olarak alındığında, testin giderdiği belirsizlik veya sağladığı ortalama bilgi miktarı olan bilgi içeriği ($I(D;T)$) şu formülle hesaplanır:

$$I(D;T) = H(D) - H(D|T) \quad (2.20)$$

Formüldeki $H(D)$ ve $H(D|T)$ değerleri yerine bu ölçülerin karşılığı olan Eşitlik 2.14 ve Eşitlik 2.19'daki ifadeler yazılırsa bilgi içeriğinin açık formülü şu şekilde olur:

$$I(D;T) = - \sum_{i=1}^n p(d_i) \log_2 p(d_i) - \left[- \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n p(d_i, t_j) \log_2 p(d_i|t_j) \right] \quad (2.21)$$

Olasılık kuralları gereği $p(d_i, t_j) = p(t_j)p(d_i|t_j) = p(d_i)p(t_j|d_i)$ ve Bayes kuralı gereği $p(d_i | t_j) = \frac{p(d_i)p(t_j | d_i)}{\sum_{i=1}^n p(d_i)p(t_j | d_i)}$ 'dir. Bu ifadeler Eşitlik 2.21'in ikinci bölümünde yerine konduğunda;

$$I(D; T) = - \sum_{i=1}^n p(d_i) \log_2 p(d_i) - \left[- \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n p(d_i) p(t_j | d_i) \log_2 \frac{p(d_i) p(t_j | d_i)}{\sum_{i=1}^n p(d_i) p(t_j | d_i)} \right] \quad (2.22)$$

elde edilir.

Hastalık değişkeninin iki durumlu olması halinde $p(d_i)$ değeri $i=1$ (hastalık +) için prevalansa, $i=0$ (hastalık -) için "1-prevalans"a karşılık gelir. Yukarıdaki eşitliğin (Eşitlik 2.22) ikinci bölümünde $H(D/T)$ 'ye karşılık gelen ifadedeki $p(t_j|d_i)$ değeri testin pozitif veya negatif olma durumuna göre hastalarda sırasıyla duyarlılık veya "1- duyarlılığa", hasta olmayanlarda ise sırasıyla "1 – seçicilik" ve seçiciliğe karşılık gelecektir. Logaritmik ifadede paydada bulunan $\sum_{i=1}^n p(d_i)p(t_j | d_i)$ değeri testi pozitif olanlarda " $prev \times Duy + (1-prev) \times (1- Se\check{c})$ "e karşılık gelir. Testin pozitif olma olasılığı (marjinal olasılık) olan bu değer ifade kolaylığı açısından " M " olarak yazılırsa, testi negatif olan bireyler için paydadaki $\sum_{i=1}^n p(d_i)p(t_j | d_i)$ değeri $(1-M)$ olur.

Bu şekilde bilgi içeriği prevalans, duyarlılık ve seçicilik değerleriyle ifade edilmiş olur:

$$I(D; T) = (Duy)(prev) \log_2 \frac{(Duy)}{M} + (1 - Se\check{c})(1 - prev) \log_2 \frac{(1 - Se\check{c})}{M} + (1 - Duy)(prev) \log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + (Se\check{c})(1 - prev) \log_2 \frac{(Se\check{c})}{1 - M} \quad (2.23)$$

Eşitlik 2.23'ün ispatı:

Eşitlik 2.22'nin ilk bölümündeki $H(D)$ 'ye karşılık gelen ifade şu şekilde yazılabilir:

$$H(D) = -(prev)log_2(prev) - (1 - prev)log_2(1 - prev) \quad (2.24)$$

Eşitlik 2.22'nin ikinci bölümündeki $H(D/T)$ 'ye karşılık gelen bölüm yazılacak olursa:

$$\begin{aligned} H(D|T) = - & \left[(Duy)(prev)log_2 \frac{(Duy)(prev)}{M} \right. \\ & + (1 - Seç)(1 - prev)log_2 \frac{(1 - Seç)(1 - prev)}{M} \\ & + (1 - Duy)(prev)log_2 \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} \\ & \left. + (Seç)(1 - prev)log_2 \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \right] \end{aligned} \quad (2.25)$$

elde edilir. Bu eşitliğin gri renkte boyanmış olan bölümlerinde prevalans ve “1- prev” çarpanları logaritma kurallarına göre ayrı olarak yazılırsa;

$$\begin{aligned} H(D|T) = - & \left[(Duy)(prev)log_2 \frac{(Duy)}{M} + (Duy)(prev)log_2(prev) \right. \\ & + (1 - Seç)(1 - prev)log_2 \frac{(1 - Seç)}{M} \\ & + (1 - Seç)(1 - prev)log_2(1 - prev) \\ & + (1 - Duy)(prev)log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + (1 - Duy)(prev)log_2(prev) \\ & + (Seç)(1 - prev)log_2 \frac{(Seç)}{1 - M} \\ & \left. + (Seç)(1 - prev)log_2(1 - prev) \right] \end{aligned}$$

elde edilir. Bu eşitlikteki açık gri ve koyu gri renkte boyalı ifadeler ayrı olarak ortak paranteze alınırsa;

$$\begin{aligned}
 H(D|T) = - & \left[(prev) \log_2 (prev) [(Duy) + 1 - (Duy)] \right. \\
 & + (1 - prev) \log_2 (1 - prev) [(1 - Se\c) + (Se\c)] \\
 & + (Duy)(prev) \log_2 \frac{(Duy)}{M} + (1 - Se\c)(1 - prev) \log_2 \frac{(1 - Se\c)}{M} \\
 & \left. + (1 - Duy)(prev) \log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + (Se\c)(1 - prev) \log_2 \frac{(Se\c)}{1 - M} \right]
 \end{aligned}$$

elde edilir. Bu eşitlikte gri renkte boyanan toplamlar 1'e eşit olduğundan

$$\begin{aligned}
 H(D|T) = - & \left[(prev) \log_2 (prev) + (1 - prev) \log_2 (1 - prev) \right. \\
 & + (Duy)(prev) \log_2 \frac{(Duy)}{M} + (1 - Se\c)(1 - prev) \log_2 \frac{(1 - Se\c)}{M} \\
 & \left. + (1 - Duy)(prev) \log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + (Se\c)(1 - prev) \log_2 \frac{(Se\c)}{1 - M} \right]
 \end{aligned}$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlikte gri renkte boyanan bölüm $-H(D)$ 'ye eşit olduğundan (bkz. Eşitlik 2.24);

$$\begin{aligned}
 H(D|T) = - & \left[-H(D) + (Duy)(prev) \log_2 \frac{(Duy)}{M} \right. \\
 & + (1 - Se\c)(1 - prev) \log_2 \frac{(1 - Se\c)}{M} \\
 & \left. + (1 - Duy)(prev) \log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + (Se\c)(1 - prev) \log_2 \frac{(Se\c)}{1 - M} \right]
 \end{aligned}$$

şeklinde yazılabilir. Bu formül, $I(D;T) = H(D) - H(D|T)$ eşitliğinde yerine konulduğunda;

$$I(D;T) = (Duy)(prev)\log_2 \frac{(Duy)}{M} + (1 - Se\c) (1 - prev)\log_2 \frac{(1 - Se\c)}{M} \\ + (1 - Duy)(prev)\log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + (Se\c)(1 - prev)\log_2 \frac{(Se\c)}{1 - M}$$

elde edilmiş olur.

Bilgi içeriği ile ilgili bazı özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Simetrik bir ölçüdür.

$$I(D;T) = I(T;D)$$

- 2)

$$I(D;T) \geq 0$$

D ve T değişkenleri birbirinden bağımsız olduğunda $I(D;T)$ sifıra eşit olur, diğer durumlarda her zaman pozitif bir değer elde edilir (testin tüm sonuçları birlikte değerlendirildiğinde geçerlidir, testin sadece bir sonucu için geçerli olmayabilir).

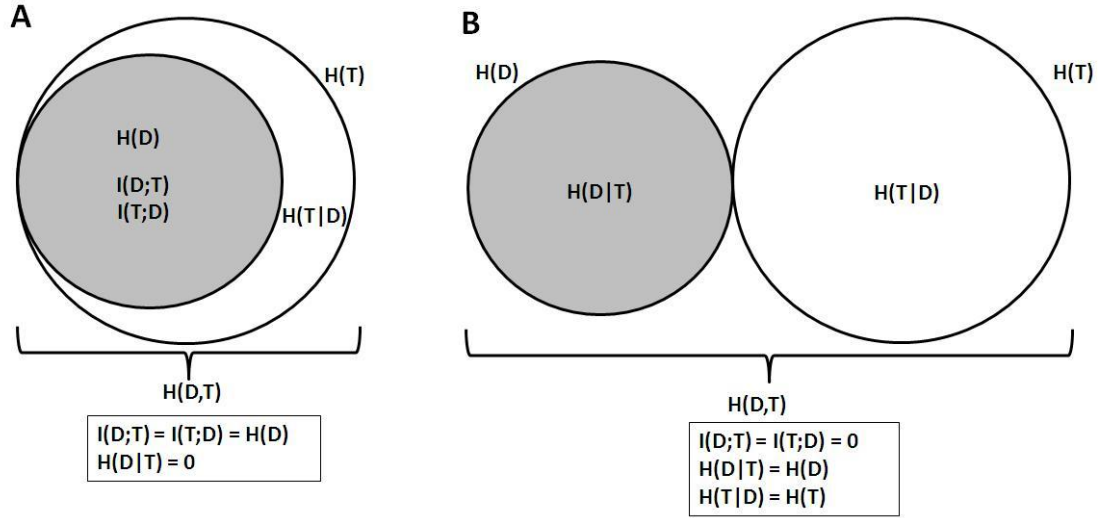
- 3)

$$I(D;T) = H(D) - H(D|T)$$

$$I(D;T) = H(T) - H(T|D)$$

$$I(D;T) = H(D) + H(T) - H(D,T)$$

Mükemmel bir test ve tanısal anlamda hiçbir katkısı olmayan teste ait özellikler sırasıyla Şekil 2.4-A ve Şekil 2.4-B'de gösterilen Venn şemaları ile özetlenebilir. Mükemmel bir test hastalık ile ilgili belirsizliği tamamen ortadan kaldırdığından elde edilen bilgi hastalık değişkenine ait belirsizlik kadardır ($I(D;T)=H(D)$). Bu durumda test sonucu bilindiğinde hastalık ile ilgili hiçbir belirsizlik kalmayacaktır ($H(D|T)=0$) (Şekil 2.4-A). Diğer taraftan tanısal değeri olmayan bir test, hastalık ile ilgili hiçbir bilgi vermediğinden elde edilen bilgi sifıra eşittir ve test sonucu bilindiğinde hastalık ile ilgili belirsizlik giderilemediğinden $H(D|T)=H(D)$ olacaktır (Şekil 2.4-B).



Şekil 2.4. Mükemmel bir test ile tanısal değeri olmayan bir testin bilgi içeriği ve koşullu entropilerinin Venn şeması ile gösterimi. **A)** Mükemmel bir tanı testinin hastalığa ait belirsizliğin (taralı daire) tümünü ortadan kaldırdığı görülmektedir. Test bilindiğinde hastalığa ait belirsizlik sıfırdır. **B)** Tanısal değeri olmayan bir test hastalıkla ilgili belirsizliği kaldırmamaktadır. Bu nedenle bilgi içeriği sıfırdır.

2.4.6. Görelî Entropi (Kullback-Leibler Uzaklığı)

Görelî entropi, istatistiksel anlamda, iki olasılık dağılımı arasındaki uzaklığı ifade etmektedir. İlk kez Kullback ve Leibler tarafından tanımlanan (35) ve bu nedenle de Kullback-Leibler uzaklığı olarak da bilinen bu ölçü, çapraz entropi (*cross entropy*), ıraksama (*divergence*), bilgi ıraksaması (*information divergence*) ve ayırım bilgisi (*information for discrimination*) gibi isimlerle de anılmakta ve $D(\text{sonsal} // \text{önsel})$ şeklinde gösterilmektedir (17,36). Önsel olasılık $p(d_i)$, test sonrası sonsal olasılık $p(d_i | t_j)$ olarak alındığında görelî entropi şu şekilde hesaplanabilir:

$$D(\text{sonsal} // \text{önsel}) = \sum_{i=1}^n p(d_i | t_j) \log_2 \frac{p(d_i | t_j)}{p(d_i)} \quad (2.26)$$

Tanı testleri anlamında ele alındığında, Kullback-Leibler uzaklığı test sonrası hastalık olasılığı ile test öncesi hastalık olasılığı arasındaki uzaklığa karşılık

gelmektedir. Tanı testi hastalık ile ilgili bilgi vermiyorsa, testin yapılması halinde elde edilen sonsal olasılık önsel olasılıktan farklı olmayacaktır. Bu durumda sonsal olasılık önsel olasılığa eşit olduğundan Kullback-Leibler uzaklığı sıfır olarak bulunacaktır. Testin verdiği bilgi ne kadar fazla ise sonsal olasılık önsel olasılıktan o kadar uzak olacak yani Kullback-Leibler uzaklığı o kadar artacaktır.

Bilgi içeriği bir testin bir tanı ile ilgili olarak verdiği genel bilgiyi ifade ederken görel entropi belli bir test sonucunun verdiği bilgiyi ifade etmektedir.

Test ve hastalık değişkenlerinin dikotom olması durumunda görel entropi duyarlılık ve seçicilik değerleriyle ifade edilebilir. Pozitif test sonucunun marjinal olasılığı bilgi içeriğinin anlatıldığı bölümde olduğu gibi M olarak, negatif test sonucunun marjinal olasılığı ise $(1-M)$ olarak alındığında pozitif ve negatif test için görel entropi şu şekilde hesaplanabilir:

$$I^+ = \left(\frac{1}{M}\right)(Duy)(prev)\log_2(Duy) + \left(\frac{1}{M}\right)(1 - Seç)(1 - prev)\log_2(1 - Seç) - \log_2 M \quad (2.27)$$

$$I^- = \left(\frac{1}{1-M}\right)(1 - Duy)(prev)\log_2(1 - Duy) + \left(\frac{1}{1-M}\right)(Seç)(1 - prev)\log_2(Seç) - \log_2(1 - M) \quad (2.28)$$

Eşitlik 2.27'nin ispatı:

$$D(\text{sonsal} || \text{önsel}) = \sum_{i=1}^n p(d_i|t_j)\log_2 \frac{p(d_i|t_j)}{p(d_i)}$$

$$p(d_i | t_j) = \frac{p(d_i)p(t_j | d_i)}{\sum_{i=1}^n p(d_i)p(t_j | d_i)} \quad \text{ifadesi} \quad \text{yukarıdaki} \quad \text{formülde} \quad \text{yerine}$$

konulduğunda;

$$\begin{aligned}
I^+ &= \frac{(Duy)(prev)}{M} \log_2 \frac{(Duy)(prev)}{M} \\
&\quad + \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \log_2 \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \\
I^+ &= \frac{(Duy)(prev)}{M} \log_2 \frac{(Duy)}{M} + \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \log_2 \frac{(1 - Se\check{c})}{M} \quad (2.29)
\end{aligned}$$

Buradaki logaritmik ifade ayrıştırılırsa;

$$\begin{aligned}
I^+ &= \frac{(Duy)(prev)}{M} \log_2(Duy) - \frac{(Duy)(prev)}{M} \log_2 M \\
&\quad + \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \log_2(1 - Se\check{c}) \\
&\quad - \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \log_2 M
\end{aligned}$$

Bu ifadede $\log_2 M$ ortak parantezi oluşturulursa;

$$\begin{aligned}
I^+ &= \frac{(Duy)(prev)}{M} \log_2(Duy) + \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \log_2(1 - Se\check{c}) \\
&\quad - \log_2 M \left[\frac{(Duy)(prev)}{M} + \frac{(1 - Se\check{c})(1 - prev)}{M} \right]
\end{aligned}$$

elde edilir. Köşeli parantez içindeki değer 1'e eşit olduğundan;

$$\begin{aligned}
I^+ &= \left(\frac{1}{M} \right) (Duy)(prev) \log_2(Duy) + \left(\frac{1}{M} \right) (1 - Se\check{c})(1 - prev) \log_2(1 - Se\check{c}) \\
&\quad - \log_2 M
\end{aligned}$$

elde edilmiş olur.

Eşitlik 2.28'in ispatı:

$$D(\text{sonsal} \parallel \text{önsel}) = \sum_{i=1}^n p(d_i | t_j) \log_2 \frac{p(d_i | t_j)}{p(d_i)}$$

$p(d_i | t_j) = \frac{p(d_i)p(t_j | d_i)}{\sum_{i=1}^n p(d_i)p(t_j | d_i)}$ ifadesi yukarıdaki formüle yerine konulduğunda;

$$I^- = \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} \log_2 \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} + \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \log_2 \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M}$$

$$I^- = \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} \log_2 \frac{(1 - Duy)}{1 - M} + \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \log_2 \frac{(Seç)}{1 - M} \quad (2.30)$$

$$= \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} \log_2(1 - Duy) - \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} \log_2(1 - M)$$

$$+ \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \log_2(Seç) - \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \log_2(1 - M)$$

Bu ifadede $\log_2(1 - M)$ ortak parantezi oluşturulursa;

$$I^- = \frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} \log_2(1 - Duy) + \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \log_2(Seç)$$

$$- \log_2(1 - M) \left[\frac{(1 - Duy)(prev)}{1 - M} + \frac{(Seç)(1 - prev)}{1 - M} \right]$$

elde edilir. Köşeli parantez içindeki değer 1'e eşit olduğundan;

$$I^- = \left(\frac{1}{1-M}\right)(1-Duy)(prev)log_2(1-Duy) \\ + \left(\frac{1}{1-M}\right)(Seç)(1-prev)log_2(Seç) - log_2(1-M)$$

elde edilmiş olur.

Bilgi içeriğine ait Eşitlik 2.23'teki formül ile I^+ ve I değerlerinin hesaplandığı Eşitlik 2.27 ve 2.28'de verilen formüllerde benzerlikler mevcuttur. Yukarıda da belirtildiği gibi bilgi içeriği bir testin hastalık ile ilgili olarak verdiği genel bilgiyi gösterirken görelî entropi belli bir testin sonucunun verdiği bilgiyi ifade eder. Dolayısıyla bilgi içeriği hem pozitif hem de negatif testin sağladığı bilgiyi kapsayan genel (ortalama) bir bilgi vermektedir. İstatistiksel anlamda pozitif ve negatif testlere ait bilginin *beklenen* değerlerinin toplamı bilgi içeriğini vermektedir. Bir test sonucunun beklenen değeri o test sonucunun marjinal olasılığı ile verdiği bilginin çarpımı olduğundan bilgi içeriği şu şekilde de hesaplanabilir:

$$I(D;T) = MxI^+ + (1-M)xI^-$$

I^+ ve I değerlerinin elde edilme aşamalarından Eşitlik 2.29 ve Eşitlik 2.30'daki ifadeler sırasıyla marjinal olasılıkları olan M ve $(1-M)$ ile çarpılıp toplamları alındığında Eşitlik 2.23'te verilen $I(D;T)$ 'nin elde edileceği gösterilebilir.

Bir test sonucu hastalık ile ilgili bir bilgi veriyorsa görelî entropi değeri her zaman pozitif bir sayıya eşittir. Hastalığın sonsal olasılığının önsel olasılığa eşit olması (testin ek bir bilgi vermemesi) durumda görelî entropi değeri sıfıra eşit olur. Önsel ve sonsal olasılıkların sıfır olması halinde görelî entropi değeri sıfıra eşittir (L'Hopital kuralı gereği $0\log(0/0)=0$). Benzer şekilde test sonrası olasılığın sıfır olması halinde de görelî entropi değeri $0\log(0/p(d_i))=0$ 'dır. $p(d_i|t_j)\log\frac{p(d_i|t_j)}{0} = \infty$ ifadesi, önsel olasılığın sıfır olduğu bir durumda test bilgi veriyorsa bu bilginin değerinin (büyüklüğünün) ifade edilemeyecek kadar yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu şekildeki bir durumda test sonucunun yanlış pozitif olabileceği düşünölmelidir.

Bir uzaklık ölçüsünün gerçek metrik bir uzaklık ölçüsü olabilmesi için şu 3 kriteri sağlaması gereklidir (37) : 1) $D(x,y)= 0$ eşitliğinin sadece $x=y$ olması halinde sağlanması (*identity*) 2) $D(x,y) = D(y,x)$ olması (*symmetry*) 3) $D(x,y) \leq D(x,z)+D(z,y)$ (*triangle inequality*).

Dikotom bir tanı testi ve dikotom bir hastalık değişkeni için sonsal olasılığın “p”, önsel olasılığın “q” olduğu varsayıp Kullback-Leibler uzaklıkları hesaplandığında $D(p//q)$ değeri $D(q//p)$ değerine her zaman eşit bulunmaz. Gerek bu şekilde simetrik bir ölçü olmaması ve gerekse üçgen eşitsizliği kriterini sağlamaması nedeniyle Kullback-Leibler uzaklığı gerçek metrik bir uzaklık değildir (17). Buna rağmen dağılımlar arasındaki uzaklığı göstermesi açısından sıklıkla faydalı bir ölçü olduğu kabul edilmektedir (17). Bazı araştırmalarda $D(p//q)$ ve $D(q//p)$ değerlerinin toplamı veya ortalaması simetrik Kullback-Leibler uzaklığı olarak ele alınmıştır (38-40). Ancak simetrik Kullback-Leibler uzaklığı da üçgen eşitsizliği kriterini sağlamadığı için gerçek bir uzaklık ölçüsü değildir (38).

Görelî entropinin biriminin “bit” cinsinden verilmesinin uygun olmadığı görüşüne sahip araştırmacılar bulunmaktadır (41). Bu görüşün gerekçesi şu şekilde açıklanmaktadır; dikotom bir tanı testi için maksimum belirsizliğe önsel olasılığın %50 olması durumunda ulaşılır ve değeri 1 bit’tir. Ancak görelî entropi değeri iyi bir test için 1’den büyük değerleri, hatta mükemmel bir test için sonsuz değerini alabilmektedir. Bu nedenle de Schneider (41) görelî entropi değerinin bit cinsinden bir sonuç vermediğini ve bu şekilde kullanılmaması gerektiğini önermektedir. Bu durumu görelî entropi değerinin formülüyle şu şekilde açıklamaktadır: Önsel olasılığın “q”, sonsal olasılığın “p” olması durumunda görelî entropi formülü $\sum p_i \log_2 \frac{p_i}{q_i} = (-\sum p_i \log_2 q_i) - (-\sum p_i \log_2 p_i)$ olarak yazılabilir. Bu formülün eşitlikten sonraki bölümündeki ikinci ifade entropinin formülüyken, eşitlikten sonraki ilk ifade entropinin formülü değildir. Bu yaklaşımla da görelî entropinin bit cinsinden ifade edilemeyeceğini belirtmektedir.

Kullback-Leibler uzaklığının hesaplanmasında genellikle yukarıda anlatıldığı şekilde test sonrası hastalık olasılıkları dikkate alınmaktadır. Lee (36), farklı bir yaklaşımda bulunmuş ve hastalığı olan grupla hastalığı olmayan grubun olasılıkları arasındaki Kullback-Leibler uzaklıklarını hesaplamıştır. Bu şekilde elde edilen ölçünün duyarlılık, seçicilik ve ROC eğrisine benzer şekilde tanı testinin test öncesi

(önsel olasılıktan bağımsız) tanısal performansını değerlendirmede kullanılabileceğini göstermiştir (36). Bu yaklaşımın tanı testinin dikotom, ordinal veya sürekli sayısal değişken olması halinde de uygulanabileceği belirtilmiştir (36). Ordinal bir test için $T = \{t_1, t_2, \dots, t_j, \dots, t_m\}$ ve belli bir test kategorisinin hasta olanlarda oranı $p(t_j|d+)$, hasta olmayanlarda oranı $p(t_j|d-)$ olsun. Buna göre hasta olmayanlar referans kategori olarak alındığında Kullback-Leibler uzaklığı şu şekilde hesaplanabilir;

$$D\left(p(t_j|d+) \parallel p(t_j|d-)\right) = \sum_{j=1}^m p(t_j|d+) \log \frac{p(t_j|d+)}{p(t_j|d-)} \quad (2.31)$$

Eşitlik 2.31'deki logaritması alınan ifade test kategorisi "j" için olabilirlik oranı (LR) olduğundan eşitlik şu şekilde de yazılabilir.

$$D\left(p(t_j|d+) \parallel p(t_j|d-)\right) = \sum_{j=1}^m p(t_j|d+) \log LR_j \quad (2.32)$$

Tanı testinin dikotom olması halinde Eşitlik 2.31 ve 2.32'deki ifadeler duyarlılık ve seçicilik değerleri üzerinden şu şekilde yazılabilir:

$$\begin{aligned} D\left(p(t_j|d+) \parallel p(t_j|d-)\right) \\ = (Duy) \log \frac{(Duy)}{(1 - Seç)} + (1 - Duy) \log \frac{(1 - Duy)}{(Seç)} \end{aligned} \quad (2.33)$$

$$D\left(p(t_j|d+) \parallel p(t_j|d-)\right) = (Duy) \log LR^+ + (1 - Duy) \log LR^- \quad (2.34)$$

Yukarıdaki eşitliklerde de görüldüğü gibi Lee'nin yaklaşımı prevalanstan bağımsızdır. Bu nedenle de Lee tarafından bir testin test öncesi tanısal performansını değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir (36).

Yukarıdaki yaklaşıma göre Kullback-Leibler uzaklığı hesaplanırken hastalar referans grup olarak alındığında şu formüller elde edilir:

$$D\left(p(t_j|d-) \parallel p(t_j|d+)\right) = \sum_{j=1}^m p(t_j|d-) \log \frac{p(t_j|d-)}{p(t_j|d+)} = \sum_{j=1}^m p(t_j|d-) \log \frac{1}{LR_j} \quad (2.35)$$

Hasta olanlar referans grup olarak alındığında dikotom bir test için formül şu şekilde yazılabilir:

$$\begin{aligned} D\left(p(t_j|d-) \parallel p(t_j|d+)\right) \\ = (1 - Se\check{c}) \log \frac{(1 - Se\check{c})}{(Duy)} + (Se\check{c}) \log \frac{(Se\check{c})}{(1 - Duy)} \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$D\left(p(t_j|d-) \parallel p(t_j|d+)\right) = (1 - Se\check{c}) \log \frac{1}{LR^+} + (Se\check{c}) \log \frac{1}{LR^-} \quad (2.37)$$

Kullback-Leibler uzaklığı simetrik bir ölçü olmadığından

$$D\left(p(t_j|d+) \parallel p(t_j|d-)\right) \neq D\left(p(t_j|d-) \parallel p(t_j|d+)\right)$$

Lee (36), bu ölçülerin hasta olmayanlar referans alındığında ‘test öncesi’ tanıyı koyma (*ruling in*), hastalar referans olarak alındığında ise tanıyı dışlama (*ruling out*) potansiyelleri olduğunu düşünmüştür. Yukarıdaki logaritmik ifadelerde ‘e’ tabanlı logaritma kullanıldığında ve tanıyı koyma potansiyeli P_{in} tanıyı dışlama potansiyeli P_{out} olarak ifade edildiğinde;

$$P_{in} = \exp \left[D\left(p(t_j|d+) \parallel p(t_j|d-)\right) \right] \quad (2.38)$$

$$P_{out} = \exp \left[D\left(p(t_j|d-) \parallel p(t_j|d+)\right) \right] \quad (2.39)$$

olarak yazılabilir (36). Kullback-Leibler uzaklığı her zaman ≥ 0 olduğundan, P_{in} ve P_{out} değerleri her zaman ≥ 1 olur. P_{in} değerinin rasgele seçilen bir hastada test sonrası hastalık odds'unun test öncesi hastalık odds'una oranı, P_{out} değerinin ise rasgele seçilen hasta olmayan bir kişide test öncesi hastalık odds'unun test sonrası hastalık odds'una oranı olduğu gösterilmiştir (36). P_{in} değeri yüksek olan bir testin hasta olan kişilerde hastalığın varlığını gösterme olasılığı (Odds'u) yüksek iken (*rule in*), P_{out} değeri yüksek olan bir testin hasta olmayanlarda 'hastalık var' şeklinde bir sonuca ulaşma olasılığı düşüktür (*rule out*). Başka bir deyişle P_{in} değeri bir testin hastalardaki hastalık Odds'unu ne kadar artırdığını, P_{out} değeri ise o testin hasta olmayanlarda hastalık Odds'unu ne kadar azalttığını gösterir. Dikkat edilirse her iki ölçü de ya hasta olan grup veya hasta olmayan grup ile ilgili bilgi vermektedir. Bu nedenle duyarlılık ve seçicilik gibi "test öncesi" (testin sonucuna koşullu olmayan) tanısal performans ölçüleri olarak tanımlanmıştır. Bu yeni ölçünün Youden indeksi ve ROC eğrileri gibi duyarlılığa ve seçiciliğe bağlı benzer özellikteki performans ölçülerine göre en önemli üstünlüğü testin tanıyı dışlama ve tanıyı koyma açısından değerini gösterebilmesidir

2.4.7. Koşullu Görelî Entropi (*Conditional Relative Entropy*)

Koşullu olasılıklardan hesaplanan görelî entropiyi ifade eder. Bileşik olasılıkları $p(x,y)$ ve $q(x,y)$ olması durumunda koşullu görelî entropi $D(p(y|x)||q(y|x))$ olarak gösterilir ve şu şekilde hesaplanır (17,42):

$$\begin{aligned} D(p(y|x)||q(y|x)) &= \sum_x p(x) \sum_y p(y|x) \log_2 \frac{p(y|x)}{q(y|x)} \\ &= \sum_{x,y} p(x,y) \log_2 \frac{p(y|x)}{q(y|x)} \end{aligned} \quad (2.40)$$

Rasgele iki değişkenin bileşik olasılıklarının görelî entropileri, bu değişkenlerin görelî entropileri ile koşullu entropilerinin toplamı olarak ifade edilebilir (17,42):

$$D(p(x, y)||q(x, y)) = D(p(x)||q(x)) + D(p(y|x)||q(y|x)) \quad (2.41)$$

2.4.8. Kanal Kapasitesi (*Channel Capacity*)

Kanal kapasitesi (C), bilgi kuramı kapsamında bir bilginin çok düşük bir hata ile transfer edilebildiği maksimum hızı gösterir (17). Tanı testleri açısından ise bir tanı testinin bilgi içeriğinin maksimum değerini ifade eder (17,43).

$$C = \max_{p(d)} I(D; T) \quad (2.42)$$

Bilgi kuramı içerisinde önemli bir kavram olan kanal kapasitesi, Benish tarafından duyarlılık ve seçiciliğe bağlı bir formülle ifade edilmiş ve tanı testlerinin performanslarını göstermede bir ölçü olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (43). Buna göre $I(D; T)$ 'yi maksimum düzeye ulaştıran test öncesi olasılık olan P_{max} şu şekilde hesaplanır;

$$P_{max} = \frac{(1 - Se\check{c})f_1 - (Se\check{c})f_2}{S(f_1 + f_2)} \quad (2.43)$$

Bu eşitlikteki bazı ifadelerin karşılığı:

$$\begin{aligned} S &= 1 - (Duy) - (Se\check{c}) \\ f_1 &= (Duy)^{\frac{(Duy)}{s}} (1 - Duy)^{\frac{(1-Duy)}{s}} \\ f_2 &= (Se\check{c})^{\frac{(Se\check{c})}{s}} (1 - Se\check{c})^{\frac{(1-Se\check{c})}{s}} \end{aligned}$$

Bu şekilde elde edilen P_{max} değeri, $I(D, T)$ hesaplanmasında kullanılan Eşitlik 2.22'de test öncesi hastalık olasılığı olan $p(d_i)$ yerine konarak kanal kapasitesi hesaplanabileceği gibi aşağıdaki eşitlik kullanılarak da hesaplama yapılabilir.

$$C = \log_2 \left[\frac{f_1 + f_2}{f_1^{(Se\check{c})} f_2^{(Duy)}} \right] \quad (2.44)$$

Hastalık ve test değişkenleri dikotom olduğunda C 0 ile 1 arasında bir değer alır. Test sonucu bilindiğinde hasta olma koşullu olasılığı önsel olasılığa eşit olduğunda bu test bilgi vermez ve C değeri sıfıra eşit olur. Duyarlılık = seçicilik =1 olduğunda tanı testinin performansı mükemmeldir ve C değeri 1'e eşit olur. Duyarlılık = seçicilik =0 olduğunda da $C=1$ olur ancak bu durumda pozitif test sonucu hastalığın bulunmadığını, negatif test sonucu ise hastalığın varlığını gösterir (43).

Kanal kapasitesi 2 veya daha fazla durumlu hastalık ve test değişkenleri varlığında uygulanabileceği gibi bu değişkenlerin sürekli sayısal değişken olması halinde de uygulanabilir (43).

Kanal kapasitesi ile Youden indeksi karşılaştırıldığında bazı benzerliklerin olduğu görülebilir. Her iki ölçü de duyarlılık ve seçiciliğe bağlı olarak hesaplanır ve tanı testinin performansını tek bir sayı ile ifade etme özelliğine sahiptir. Ayrıca her iki ölçü de duyarlılık ve seçiciliğe eşit derecede ağırlık verir. Bu benzerliklere rağmen iki ölçü arasında bazı farklılıklar da mevcuttur: Youden indeksi duyarlılık ve seçiciliğe bağlı doğrusal olarak değişim gösterir. Duyarlılık ve seçicilikteki değişimin kanal kapasitesine etkisi ise bu değişimin hangi seviyede olduğuna göre farklılık gösterir. Şöyle ki; seçicilik sabitken duyarlılığın 0,6'dan 0,7'ye çıkması ile 0,8'den 0,9'a çıkması durumları karşılaştırıldığında, her iki durumda da 0,1 birimlik artış söz konusu olmakla birlikte kanal kapasitesindeki artış ikinci durumda daha belirgindir. Testin duyarlılık ve seçicilik ölçüleri mükemmele yaklaştıkça kanal kapasitesindeki artış giderek daha belirgin hale gelmektedir. Bu da hasta ve sağlamları ayırt edebilme özelliğinin daha fazla arttığını göstermesi açısından önemlidir.

2.4.9. Diferansiyel Entropi

Bilgi kuramı ile ilgili olarak bu bölüme kadar anlatılanlar kesikli rasgele değişkenlere ait hesaplamaları içermekteydi. Sürekli sayısal değişkenler için de benzer hesaplamalar yapılabilir (17). Olasılık yoğunluk fonksiyonu $f(x)$ olan sürekli rasgele X değişkeni için diferansiyel entropi şu formülle hesaplanabilir:

$$h(X) = - \int f(x) \log_2 f(x) dx \quad (2.45)$$

Bu formülün Eşitlik 2.14'te verilen entropi formülüne benzer olduğu görülmektedir. Aynı yaklaşımla sürekli sayısal değişkenler için de bileşik ve koşullu diferansiyel entropi ve Kullback-Leibler uzaklığı hesaplanabilir.

2.4.10. Belirsizlik Katsayısı (*Coefficient of Uncertainty*)

Bir değişken bilindiğinde başka bir değişken ile ilgili belirsizliğin ne oranda azaldığını ifade eden belirsizlik katsayısı, hatada orantısal azalma (*proportional reduction in error*), belirsizlikte orantısal azalma (*proportional reduction of uncertainty*), görelî bilgi skoru (*relative information score*) gibi isimlerle de anılmakta (9,44,45) ve şu şekilde hesaplanmaktadır (44,46):

$$BK_{(Y|X)} = \frac{H(Y) - H(Y|X)}{H(Y)} = \frac{I(Y; X)}{H(Y)} \quad (2.46)$$

$$BK_{(X|Y)} = \frac{H(X) - H(X|Y)}{H(X)} = \frac{I(X; Y)}{H(X)} \quad (2.47)$$

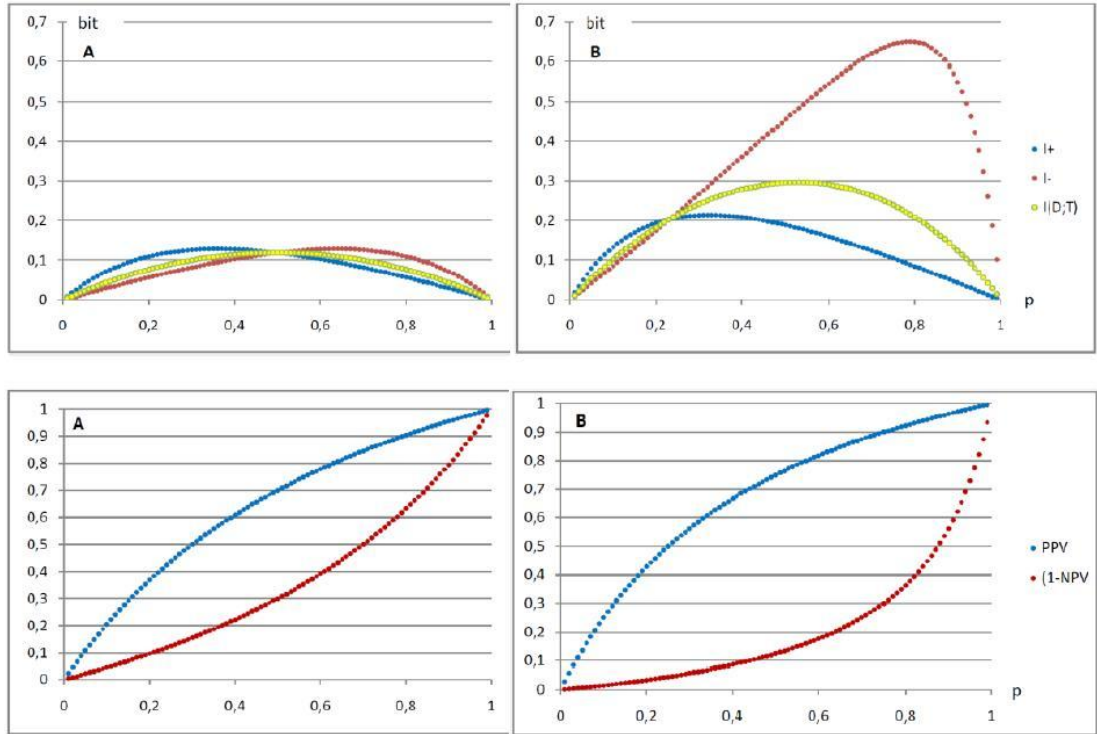
Yukarıdaki eşitliklerden ilki X değişkeni bilindiğinde Y değişkenine ait belirsizliğin ne oranda azaldığını ifade ederken, ikinci eşitlik Y değişkeni bilindiğinde X değişkenine ait belirsizliğin ne oranda azaldığını gösterir. Her iki formülde de pay bölümünde bilgi içeriği yer almaktadır. Bilgi içeriği simetrik bir ölçü olmasına rağmen $[I(X; Y) = I(Y; X)]$, yukarıdaki formüllerin paydaları farklı olduğundan belirsizlik katsayısı simetrik değildir ($BK_{(X|Y)} \neq BK_{(Y|X)}$).

Belirsizlik katsayısı 0 ile 1 arasında bir değer alır. Bir değişkenin diğer değişken ile ilgili verdiği bilgi ne kadar yüksek ise belirsizlik katsayısı 1'e o kadar yaklaşırken, hiç bilgi vermiyorsa ($I(X; Y) = 0$ ise) belirsizlik katsayısı sıfıra eşit olur. Belirsizlik katsayısı Pearson korelasyon katsayısının karesi olan belirtme katsayısına benzerlik gösterdiğinden tanı testlerinin verdiği bilgiyi karşılaştırmada kullanılabilir bir ölçüdür. Tanı testlerine yönelik olarak belirsizlik katsayısı formülize edilirse;

$$BK_{(D|T)} = \frac{H(D) - H(D|T)}{H(D)} = \frac{I(D;T)}{H(D)} \quad (2.48)$$

2.5. Bilgi Kuramı Ölçülerinin Grafikselsel Olarak Karşılaştırılması

Belli bir test sonucunun verdiği bilgiyi gösteren görelî entropinin ve testin genel bilgi içeriğinin (mutual information) test öncesi olasılıklara göre değişimini gösteren grafikler çizdirilebilir. Böylece bir testin veya belli bir test sonucunun hangi önsel olasılıklarda daha fazla bilgi verdiği, test sonuçlarının her birinin verdiği bilgi ve farklı testlerin verdiği bilgi karşılaştırılabilir (5). Duyarlılığı %70, seçiciliği %70 olan bir A testi ile duyarlılığı %90, seçiciliği %70 olan B testinin bilgi kuramı, PPV ve “1 – NPV” açısından grafikselsel karşılaştırılması Şekil 2.5’te verilmiştir.

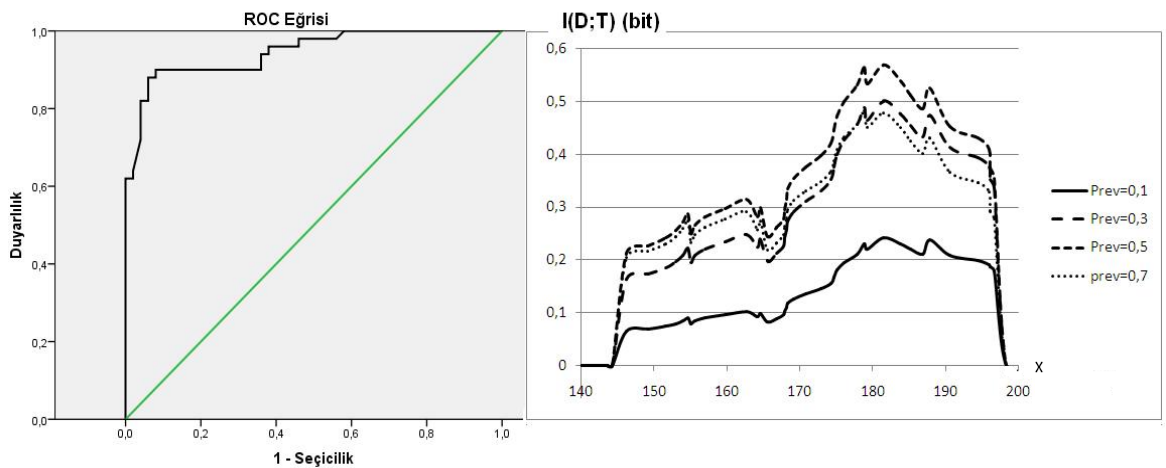


Şekil 2.5. Duyarlılığı ve seçiciliği %70 olan bir test ile (A), duyarlılığı %90, seçiciliği %70 olan bir testin (B), farklı önsel olasılıklarda bilgi içeriği ve görelî entropileri (üstteki grafikler) ile PPV ve “1 – NPV” değerlerinin (alttaki grafik) grafikselsel gösterimi.

Şekil 2.5’te B testinin bilgi içeriğinin (I(D;T) değerinin) A testine göre belirgin derecede daha fazla olduğu ve her ikisinin de test öncesi olasılığın %50 civarında olması halinde maksimum değerine ulaştığı görülmektedir. B testinde negatif test sonucunun görelî entropisinin pozitif test sonucunun görelî entropisine göre belirgin derecede fazla olduğu görülmektedir. İki olasılık dağılımı arasındaki uzaklığı gösteren görelî entropi değerinin negatif test sonucu varlığında daha fazla olması, B testinin negatif sonucunun daha fazla bilgi verdiği ve tanısal anlamda daha değerli olduğunu gösterir. Ayrıca pozitif ve negatif testin görelî entropilerinin farklı önsel olasılıklarda maksimuma ulaştığı görülmektedir. Bu bulgu pozitif ve negatif test sonucunun hangi önsel olasılıklarda daha fazla bilgi verdiğini göstermesi açısından önemlidir. A testinin pozitif ve negatif çıkması halinde verdiği bilgi birbirine benzer ve B testine göre daha düşüktür. PPV ve “1 – NPV” grafiklerine bakıldığında, B testinin negatif sonucunun A testine göre biraz daha yatay seyrettiği ve bu nedenle de belli bir olasılığa kadar yanlış pozitif sonuçlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum B testinin negatif sonucunun daha değerli olduğu şeklinde yorumlanabilse de görelî entropiye ait grafiklerde bu durum görsel olarak daha dikkat çekici düzeyde elde edilmektedir. Ayrıca testin hangi önsel olasılıkta daha fazla bilgi verdiği de görelî entropi grafiklerinde daha iyi seçilmektedir. Tüm bu özellikler, grafiksel olarak görelî entropinin daha kolay yorumlanmasına olanak tanımaktadır.

Tanı testleri değerlendirilirken karar verme sürecinde test öncesi hastalık olasılığı büyük öneme sahiptir. ROC eğrileri ile sürekli sayısal bir değişken için hastalık durumunu belirleyen en iyi kesim noktası bulunabilmesine rağmen, ROC eğrilerinde test öncesi hastalık olasılığı dikkate alınmaz (test öncesi olasılıktan bağımsız bir ölçüdür). Sürekli sayısal bir değişken için ROC eğrilerinde her bir kesim noktası için elde edilen bilgi içeriği, test öncesi hastalık olasılığı da dikkate alınarak grafik halinde gösterilebilir (20,29). Şekil 2.6’da hipotetik olarak oluşturulan bir veri setinde sürekli sayısal bir “x” değişkeninin her bir değeri kesim noktası olarak alınıp oluşturulan ROC eğrisi ve bu kesim noktalarının 4 farklı test öncesi hastalık olasılığı için verdiği bilgi içeriği grafiksel olarak gösterilmiştir. Bilgi içeriği grafiğinde “x” değişkeninin 180 civarında olması durumunda en fazla bilgi verdiği görülmektedir. Bu değer ROC eğrisinde sol üst köşeye karşılık gelen en iyi

kesim noktasını ifade eder. Bilgi içeriği grafiğinde test öncesi hastalık olasılığının %10 olması durumunda ($prev=0,1$) elde edilen bilginin diğer test öncesi olasılıklara kıyasla daha az olduğu, test öncesi olasılıkların %30 ve %70 olması durumunda bilgi içeriğinin birbirine çok yakın olduğu, test öncesi olasılığın %50 olması (belirsizliğin maksimum olması) durumunda ise verdiği bilginin %30 ve %70 olasılıklara göre hafifçe daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu yöntem kullanılarak sürekli sayısal bir değişken için belli bir test öncesi olasılık değerlerinde en iyi bilginin sağlandığı kesim noktasının belirlenmesi ve hangi test öncesi olasılık değerinde daha fazla bilgi edinildiğinin görsel olarak tanınması mümkün olabilir. Bu yöntem bir bakıma ROC eğrisi ile bilgi kuramı ölçülerinin kombine edilerek tanısal yaklaşım için daha fazla bilgi edinilmesini sağlamaktadır.



Şekil 2.6. Sürekli sayısal bir “x” değişkeninin ROC eğrisi ve bu değişkenin kesim noktası olarak alınan her bir değeri için 4 farklı önsel olasılıkta elde edilen bilgi içeriğinin grafiksel gösterimi.

Bilgi içeriğinin tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde kullanılmasına öncülük eden ilk kişilerden olan Metz ve diğ. (47), ROC eğrisinin prevalans bilgisini içermemesi, iki ROC eğrisi üzerinde belli noktaların verdiği bilgiyi karşılaştırmada güçlük gibi nedenlerle eşdeğer bilgi eğrileri (*isoinformation curves*) adında ROC eğrisi ve bilgi kuramını birlikte kullanan grafikler geliştirmişlerdir. Bu yöntemde belli bir prevalans değeri için, ROC eğrisinde olduğu gibi duyarlılık ve ‘1-seçicilik’ eksenleri içinde eşdeğer bilgi içeriği eğrileri

oluşturulmuştur. Bu şekilde istenilen herhangi bir duyarlılık ve seçicilik değeri için iki testin bilgi içeriği karşılaştırılabilir. Bu yöntemde farklı prevalans değerleri için farklı grafikler oluşturulabilir. Rifkin adlı araştırmacı Metz ve arkadaşları tarafından geliştirilen grafiğe çok benzeyen ancak belli prevalans değerleri için değil de sıfır ve 1 arasındaki tüm prevalans değerleri için ortalama bilgi içeriklerini gösteren “eşdeğer ortalama bilgi içeriği” (*iso-average information curves*) adlı bir yöntem önermiştir (48). Her iki grafiksel yöntemin en önemli avantajlarından biri de çoğu klinisyen tarafından “bit” ile ifade edilen değerlerin değerlendirilmesindeki güçlüğün grafiksel olarak azaltılmasıdır. Somoza ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve ROC eğrileri ile bilgi kuramını kombine eden “InfoROC” adında bir yöntem de grafiksel olarak tanı testlerinin performanslarını ve verdiği bilgiyi değerlendirmede kullanılabilir (29,49,50).

2.6. Bilgi Kuramı Ölçülerinin İstatistiksel Testlerle Karşılaştırılması

Bilgi kuramı kullanılarak elde edilen ölçülerin istatistiksel anlamlılığı test edilebilir (25,51-54). Ulm ve diğ. (25), koroner arter hastalığı tanısında birkaç değişkenin rolünü bilgi kuramı yöntemi ile basamaklı olarak araştırmış, her bir basamakta entropinin değişiminin istatistiksel anlamlılığını asimtotik ki-kare dağılımını kullanarak test etmişlerdir. Bilgi içeriğinin ve görel entropinin istatistiksel anlamlılığını test etmede olabilirlik oranı indeksi ve ki-kare dağılımının kullanılabilceği belirtilmiştir (51-54). Bilgi içeriğinin farklı önsel olasılıklara göre değişiminin grafiğini çizdirip eğri altındaki alanları ve bunların varyanslarını hesaplayarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunup bulunmadığını karşılaştıran araştırmalar da mevcuttur (26-28). Eğri altındaki alanın anlamlılığını hesaplamada tüm önsel olasılıklar dikkate alındığından, daha genellenebilir bir ölçü olacağı düşünülebilir. Literatür taramamızda görel entropi değerlerinin eğri altındaki alanlarını istatistiksel anlamda karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Bu araştırmada son zamanlarda sık olarak kullanılan BTKA'nın tanısal değerinin bilgi kuramı yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlandı. Konvansiyonel koroner anjiyografi altın standart test olarak alındığında, BTKA'nın koroner arter hastalığı için tanısal belirsizliği ne kadar giderdiğinin (bilgi içeriğinin), ayrıca pozitif ve negatif test sonucunun tanısal değerinin (görelî entropilerin) hesaplanması planlandı. Bir testin bilgi içeriği ve görelî entropi değeri önsel olasılıklara göre değiştiğinden, 0,01'den 0,99'a kadar tüm önsel olasılıklar için elde edilen bilgi içeriğinin ve görelî entropi değerlerinin hem grafiksel olarak hem de eğri altındaki alan olarak değerlendirilmesi planlandı. Bu şekilde BTKA'nın tanısal performansının hem tüm önsel olasılıklar dikkate alınıp genel bir değer olarak eğri altındaki alan ile belirlenmesi, hem de pozitif veya negatif test sonucunun hangi önsel olasılık değerlerinde daha fazla bilgi verdiği belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca görelî entropi yöntemi kullanılarak hesaplanan tanıyı koyma ve tanıyı dışlama potansiyelleri değerlendirildi.

3.2. Hasta Grubu

BTKA'nın tanısal değerini değerlendirmek amacıyla en geç 1 aylık bir süre içerisinde hem BTKA hem de konvansiyonel koroner anjiyografileri yapılmış olan hastaların çalışmaya alınması planlandı. Bunun için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne ait hasta veritabanı taranıp 1 Ocak 2009-31 Aralık 2011 tarihleri arasında hem BTKA hem de konvansiyonel koroner anjiyografi tetkikleri yapılmış olan hastalar belirlendi. Ayrıca veritabanı ile ilgili çalışmalar devam ederken 2012 yılında aynı tetkiklerin yapıldığı yeni hastaların da eklenmesi planlandı. Konvansiyonel koroner anjiyografi altın standart test olarak kabul edildi. BTKA ve konvansiyonel koroner anjiyografi tetkikleri arasında 1 aydan uzun süre geçen hastalar ve koroner bypass operasyonu yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veritabanında 1 Ocak 2009-31 Aralık 2011 tarihleri arasında hem BTKA hem de konvansiyonel koroner anjiyografi tetkikleri yapılmış olan hastaların sayısı 65 idi. Bu hastalardan biri koroner bypass operasyonu geçirmiş olduğundan, iki

hastanın da BTKA rapor ve görüntüleri elde edilemediğinden çalışma dışı bırakıldı. 2012 yılının ilk 5 ayında BTKA ve konvansiyonel koroner anjiyografisi yapılan 7 hasta da çalışma grubuna eklendi. Bu şekilde toplam 69 hastaya ait veriler analiz edildi.

Çapı 1,5 mm'den küçük olan arterler, stent takılmış olan segmentler (11 segment) ve tam tıkalı olan arterlerin tıkanma yerinin sonrasındaki segmentler analiz dışı bırakıldı. Bu şekilde 69 hastaya ait 1076 segmentin verileri analiz edildi.

Bu araştırma için verilerin elde edildiği Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvuru yapılmış ve onay alınmıştır (Karar no: 08-217-12; karar tarihi 7 Mayıs 2012).

3.3. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografiler lokal anesteziyi takiben femoral veya radial arter yoluyla standart Judkins tekniği (55) ile yapılmıştı. Gözlemci içi uyumu belirlemek amacıyla koroner anjiyografi görüntüleri gözlemcilerden biri tarafından 1 ay ara ile iki kez değerlendirildi. Gözlemciler arasındaki uyumu değerlendirmek amacıyla aynı görüntüler başka bir gözlemci tarafından da değerlendirildi. Darlık derecesi hem tüm dünyadaki yaygın günlük uygulamalara paralel olarak hem de kılavuzlara (56,57) uygun olması açısından görsel olarak değerlendirildi. Darlığın derecesi bazen farklı açılardan alınan koroner anjiyografi görüntülerinde farklı şekilde değerlendirilebilmektedir. Bu durumda en ciddi görülen darlığın derecesi esas alındı. Darlık derecesinin %50 veya üzerinde olması durumu ciddi darlık olarak değerlendirildi.

3.4. BTKA

Kalp atım hızı dakikada 70'den fazla olan olgulara incelemeden en az 1 saat önce 50 mg oral beta blokör (metoprolol tartarat) verildi. Kalp hızında düşme olmayan olgulara incelemenin hemen öncesinde 5-15 mL arasında değişen dozlarda intravenöz beta blokör (metoprolol tartarat) uygulandı.

İncelemeler Aquilion 64-çok kesitli BT tarayıcı (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ile supin pozisyonda gerçekleştirildi. Hastalar gantri masasında kalp masa ortasına gelecek şekilde yerleştirildikten sonra anteroposterior ve yan

pozisyonda alınan lokalize edici görüntüler üzerinden önce düşük radyasyon dozu ile kontrastsız tarama yapıldı. Bu görüntülerden, sol ana koroner arter çıkışının 1 cm superiorundan sol ön inen koroner arterin görüldüğü son kesitin 1 cm kaudaline kadar olan bölümü kapsayacak şekilde BT anjiyografinin tarama alanı belirlendi. Tarama sırasında hastanın EKG sinyali kaydedildi. İntravenöz yolla 5 mL/s hızla verilen 70 mL noniyonik kontrast maddenin (Iomeron 400, Bracco, Milan, Italy) hemen sonrasında 5 mL/s hızla 40 mL intravenöz salin verildi. Çıkan aortada monitörize edilen dansite 180 HU olunca tarama otomatik olarak başlatıldı. Tarama parametreleri olarak 120 kVp tüp voltajı, 500 mA tüp akımı, 17 cm FOV (field of view), 0.4 s gantri rotasyon zamanı, 0.5 mm kesit kalınlığı, 0.2 helikal pitch kullanıldı. Tarama süresi 8-9 saniye arasında değişti. Elde edilen ham tarama verilerinden R-R intervalinin %0 ile %90 arasındaki bölümünde %10'luk dilimler halinde görüntüler rekonstrükte edildi (EKG gating). Rekonstrükte edilmiş görüntüler iş istasyonuna aktarıldı (Vitrea 2, Vital Images, Minnetonka, Minnesota, USA). En az hareketli olan rekonstrüksiyon aralıkları seçilerek uygun yazılım programı ile değerlendirme yapıldı. Değerlendirme aksiyel ham görüntüler ile bu görüntülerden oluşturulan multiplanar reformatlar, her bir koroner arter boyunca oluşturulan eğri planar reformatlar ve lümene dik gerçek aksiyel görüntüler üzerinde yapıldı. Görüntüler darlık ve oklüzyon açısından değerlendirildi. Saptanan darlıkların derecesi eğik reformat görüntülerden otomatik ölçüm programları ve manüel ölçümlerle oransal olarak hesaplandı.

(Bu bölüm, BTKA incelemelerini yapan Uzm. Dr. Çağlar Uzun tarafından yazılmıştır).

3.5. Koroner Arterlerin Segmentasyonu

Koroner arterlerin segmentasyonu için Tablo 3.1'de gösterilen 15/17 segment modeli esas alındı (58). Bu segmentasyon yönteminde her bir arterin proksimal, orta (*mid*) ve distal segmentleri ile bu arterlere ait büyük yan dallar numaralandırılarak, bir hastada tüm arterlerin bulunması halinde, toplam 17 segment elde edilmektedir.

Tablo 3.1. Koroner arterlerin segmentasyonu

| Segment No | Damar | Segment adı | | |
|------------|-------|-----------------------------|---------------|----------------|
| 1 | RCA | Proksimal RCA | | |
| 2 | | Mid RCA | | |
| 3 | | Distal RCA | | |
| 4a | LMCA | Posterior descending arter* | | |
| 4b | | Sağ posterolateral* | | |
| 5 | | LMCA | | |
| 6 | | LAD | Proksimal LAD | |
| 7 | | | Mid LAD | |
| 8 | | | Distal LAD | |
| 9 | | | Diagonal 1 | |
| 10 | | | Diagonal 2 | |
| 11 | | | Cx | Proksimal CX |
| 12 | | | | Obtus margin 1 |
| 13 | | Mid Cx | | |
| 14 | | Obtus margin 2 | | |
| 15 | | IMA | Distal Cx | |
| 16 | | | İntermedier | |

Cx: Circumflex arter; IMA: Intermedier arter; LAD: Sol ön inen arter;
LMCA: sol ana koroner arter; RCA: Sağ koroner arter.
*: Dominansa göre RCA veya Cx'e ait olabilir

3.6. İstatistiksel Analizler

Yaş ortalaması ortalama \pm standart sapma olarak, cinsiyet dağılımı sıklık ve yüzde olarak ifade edildi.

Gerek konvansiyonel koroner anjiyografide ve gerekse BTKA'da %50 ve üzerindeki darlıklar ciddi darlık olarak ele alınıp, bu darlıkları göstermede BTKA'nın tanısal değeri araştırıldı.

BTKA'nın tanısal değerinin araştırıldığı çalışmalarda analizler hasta temelli (*per patient*), segment temelli (*per segment*), her bir arter için (*per vessel*) ve arterin düzeyine göre ayrı ayrı yapılmaktadır. Bu araştırmada da BTKA'nın tanısal değeri bu şekilde 4 ayrı analiz ile değerlendirildi.

Göğüs ağrısı olan bir hastayı değerlendiren bir hekimin cevabını aradığı soru, o hastada, hangi damarda olduğuna bakılmaksızın, koroner arter hastalığı bulunup bulunmadığıdır. Hasta temelli yapılan analizlerde bu sorunun cevabı aranmakta ve

herhangi bir arterde darlık olması halinde tanı testi ve altın standart test pozitif olarak kabul edilmektedir. Buna göre konvansiyonel koroner anjiyografide herhangi bir arterde darlığı olan bir hastanın BTKA'sında başka bir arterde darlık saptanması halinde test sonucu doğru pozitif olarak kabul edilmektedir. Aslında tanı testinin gerçek performansını göstermeyen bu ölçü, muhtemelen hastayı değerlendiren hekimin aradığı cevabı vermesi nedeniyle kullanılmaktadır.

Segment temelli analiz, Tablo 3.1'de verilen segmentler esas alınarak yapıldı. Bu şekilde 69 hastaya ait 1076 segmentin verileri kullanılarak BTKA'nın tanısal değeri analiz edildi. Arterlere göre yapılan analizde sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), *circumflex* arter (Cx), sağ koroner arter (RCA) ve bazı hastalarda bulunabilen *intermedier* arter (IMA) için BTKA'nın tanısal değeri ayrı ayrı hesaplandı. Üç segmentten oluşan LAD, Cx ve RCA için yapılan hesaplamalarda segment temelli analize benzer şekilde segmentler ayrı ayrı olarak değerlendirildi. Koroner arterin düzeyine göre BTKA'nın tanısal değerinin belirlenmesinde proksimal, orta ve distal segmentler ile yan dallara ait hesaplamalar yapıldı. Tüm hesaplamalar verilerin kümelenmiş veri olma özelliği göz ardı edilerek yapıldı.

Etik nedenlerle BTKA'sı normal olan hastalara koroner anjiyografi yapılmamış olması, olası yanlış negatiflik nedeniyle doğrulama yanlılığına (*verification bias*) neden olabilmektedir. Bu hata kaynağını azaltmak amacıyla hasta temelli ve segment temelli analizlerde, kendi veri setimizde normal BTKA veya normal segment bulgusu olup konvansiyonel koroner anjiyografide ciddi lezyon saptanan hastaların oranı dikkate alınarak duyarlılık ve seçicilik değerlerinde düzeltme yapıldı. Düzeltme işlemi için Begg ve Greenes tarafından önerilen yöntem uygulandı (59). BTKA'da ciddi lezyon saptananların tümüne konvansiyonel anjiyografi yapıldığı varsayımı ile bu düzeltme işlemi BTKA'da ciddi lezyon saptananlara uygulanmadı. BTKA'da ciddi darlığın hangi arterde veya hangi düzeyde olduğunun konvansiyonel koroner anjiyografi kararını etkilemediği düşünüldüğünden, arterlere göre ve düzeye göre yapılan analizlerde bu düzeltme işlemi uygulanmadı.

Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum Kappa istatistiği ile değerlendirildi. Aynı gözlemci tarafından yapılan iki değerlendirme arasında en az 1 aylık bir sürenin

geçmesine dikkat edildi. Kappa değerinin 0,81-1,0 arasında olması çok iyi; 0,61-0,80 arasında olması iyi; 0,41-0,60 arasında olması orta; 0,21-0,40 arasında olması düşük; 0-0,20 arasında olması zayıf ve <0 olması çok zayıf derecede uyumun olduğu şeklinde yorumlandı (60).

Bilgi kuramı yaklaşımı ile BTKA'nın tanısal değerini belirlemek için önce hasta temelli, segment temelli, artere ve arterin düzeyine göre duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplandı. Hasta temelli ve segment temelli analizler için olası doğrulama yanlılığına karşı duyarlılık ve seçicilik değerleri düzletildi. IMA için duyarlılık ve seçicilik değerleri 1 bulunduğu ve bu değerlerle yapılacak hesaplamalarda $0 \log_2 0$ değerleri kullanılacağından, bu arter için duyarlılık ve seçicilik değerleri 0,99 olarak alındı. Test öncesi olasılıklar 0,01'den 0,99'a kadar her defasında 0,01 artırılarak farklı önsel olasılıklar için BTKA'nın bilgi içeriği ve görelî entropi değerleri hesaplandı. Elde edilen değerler grafiksel olarak gösterildi ve bilgi içeriği ve görelî entropi değerlerinin eğri altında kalan alanları hesaplandı. Ayrıca bilgi içeriğinin mükemmel teste kıyasla belirsizliği ne oranda giderdiği, eğri altındaki alanların oranı ile hesaplandı. Mükemmel test için duyarlılık ve seçicilik değerleri 0,999999 alınıp bilgi içeriğinin eğri altındaki alanı 0,721 olarak bulundu. Eğri altındaki alanların hesaplanmasında trapezoid yöntemi kullanıldı. Son olarak Lee'nin (36) tanımladığı şekilde BTKA'nın önsel olasılıktan bağımsız tanıyı koyma (*rule in potential: P_{in}*) ve tanıyı dışlama (*rule out potential: P_{out}*) potansiyelleri hesaplandı. Bu hesaplamada bilgi içeriği ve görelî entropiden farklı olarak "e" tabanlı logaritma kullanıldı.

PPV ve NPV değerleri hem çalışma grubunun önsel olasılık değeri için hem de 0,01'den 0,99'a kadar her defasında 0,01 artırılarak elde edilen farklı önsel olasılıklar için hesaplandı. PPV ve NPV'nin farklı önsel olasılıklara göre çizdirilen grafiğinin eğri altındaki alanı trapezoid yöntemi ile hesaplandı. PPV ve NPV eğrilerinin bükülmesinin en belirgin olduğu nokta PPV için yanlış pozitifliklerin, NPV için yanlış negatifliklerin belirgin olarak artmaya başladığı önsel olasılıkları gösterir. Bükülme noktasının bilinmesi, testin hangi önsel olasılık değerine kadar yanlış pozitif veya yanlış negatif oranında belirgin bir artma olmaksızın bilgi verdiğini göstermesi açısından önemlidir. Bükülme noktasının köşeye en yakın nokta

olduğu düşünülerek, Euclid uzaklığı ile grafikte köşeye en kısa mesafenin olduğu önsel olasılık değeri (P_{d-min}) hesaplandı.

Duyarlılık ve seçicilik değelerinin hesaplanması, yaş ortalaması ve standart sapması, cinsiyet sıklığı ve gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumu test etmek amacıyla Kappa değerinin hesaplanmasında *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 18.0 programı, bilgi kuramı ile ilgili ölçülerin hesaplanmasında *Microsoft Office Excel 2007* programı ve P_{in} , P_{out} değeleriyle görel entropilerin farklı sabit duyarlılık veya seçicilik değelerinde elde edilen grafikleri için STATA 11.1SE programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 69 hasta ve bu hastalara ait 1076 segment analiz edildi. Hastaların 47'si (%68,1) erkek, 22'si (%31,9) kadın olup yaş ortalaması $60,8 \pm 9,5$ idi.

Konvansiyonel koroner anjiyografinin gözlemci içi uyumuna ilişkin kappa değeri 0,96 (standart hata: 0,02), gözlemciler arası uyumuna ilişkin kappa değeri 0,90 (standart hata: 0,03) bulundu. BTKA'nın gözlemci içi uyumuna ilişkin kappa değeri 0,73 (standart hata: 0,06), gözlemciler arası uyumuna ilişkin kappa değeri 0,69 (standart hata: 0,12) bulundu. Bu bulgular gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun konvansiyonel koroner anjiyografide çok iyi, BTKA'da ise iyi düzeyde olduğunu göstermektedir (60).

4.1. BTKA'nın Tanısal Değerini Gösteren Klasik Ölçüler

BTKA'nın tanısal anlamda genel performans ölçüleri Tablo 4.1'de verilmiştir. BTKA'nın duyarlılığı hasta temelli analizde segment temelli analize kıyasla daha fazla bulundu (0,96'ya karşılık 0,72). Damarlara göre yapılan analizde en düşük duyarlılık LMCA'da (0,50), en yüksek duyarlılık ise IMA'da saptandı (1,00 bulundu, hesaplamalarda 0,99 değeri kullanıldı). Ancak LMCA ve IMA'ya ait bu veriler sırasıyla 2 ve 6 hastadan elde edilmiştir. Düzeylere göre bakıldığında duyarlılığın proksimalden distale doğru giderek azaldığı saptandı (sırasıyla 0,84; 0,69 ve 0,63). Yan dallara ait duyarlılık ise 0,67 bulundu.

Hasta temelli analiz dışında, BTKA'nın seçicilik değerlerinin duyarlılığa göre daha büyük olduğu görüldü. En düşük seçicilik değeri hasta temelli analizde saptandı (0,41). Segment temelli analiz, damarlara göre yapılan analiz ve distal ve yandal düzeylerine ait analizlerin tümünde seçicilik değerleri 0,90 ve üzerinde saptandı. Proksimal ve orta düzeyler için seçicilik değerleri ise 0,88 bulundu.

Tüm analizlerde NPV değeri PPV değerinden daha yüksek idi. NPV değeri hasta temelli analiz için 0,82 iken, diğer analizlerin tümünde 0,90'dan büyük bulundu.

Pozitif LR değeri en yüksek olan IMA idi (99,00). Bunun dışında RCA, distal ve yan dal düzeyleri için hesaplanan pozitif LR değerleri 10'un üzerinde bulundu.

Segment temelli analiz için ise pozitif LR değeri 9,44 bulundu. Negatif LR değeri en düşük olan IMA idi (0,01).

Tablo 4.1. BTKA'nın tanısal değerini gösteren klasik ölçüler

| | Önsel olasılık (%) | n (D=1) | n (D=0) | Duy. | Seç. | PPV | NPV | LR ⁺ | LR ⁻ |
|------------------------|--------------------|---------|---------|------|------|------|------|-----------------|-----------------|
| Segment temelli | 12,27 | 132 | 944 | 0,72 | 0,92 | 0,57 | 0,96 | 9,44 | 0,30 |
| Hasta temelli | 68,12 | 47 | 22 | 0,96 | 0,41 | 0,78 | 0,82 | 1,62 | 0,10 |
| Artere göre | | | | | | | | | |
| LMCA | 2,94 | 2 | 66 | 0,50 | 0,92 | 0,17 | 0,98 | 6,60 | 0,54 |
| LAD | 21,45 | 68 | 249 | 0,78 | 0,90 | 0,69 | 0,94 | 8,09 | 0,24 |
| Cx | 7,43 | 26 | 324 | 0,62 | 0,92 | 0,38 | 0,97 | 7,67 | 0,42 |
| RCA | 9,68 | 30 | 280 | 0,63 | 0,94 | 0,53 | 0,96 | 10,43 | 0,39 |
| IMA | 19,36 | 6 | 25 | 0,99 | 0,99 | 0,96 | 1,00 | 99,00 | 0,01 |
| Düzeğe göre | | | | | | | | | |
| Proximal | 12,67 | 38 | 262 | 0,84 | 0,88 | 0,50 | 0,98 | 6,90 | 0,18 |
| Orta | 18,18 | 36 | 162 | 0,69 | 0,88 | 0,57 | 0,93 | 5,92 | 0,35 |
| Distal | 7,92 | 16 | 186 | 0,63 | 0,96 | 0,59 | 0,97 | 16,62 | 0,39 |
| Yan dal | 11,17 | 42 | 334 | 0,67 | 0,96 | 0,67 | 0,96 | 15,91 | 0,35 |

4.2. BTKA'nın Bilgi İçeriği

Çalışmamızda ilk önce çalışma grubunun önsel olasılık değerleri kullanılarak bilgi içeriği hesaplandı. Ancak bu değer sadece çalışma grubunun önsel olasılığı için geçerli olduğundan, daha genellenebilir değerler elde etmek amacıyla 0,01-0,99 arasındaki önsel olasılık değerlerine ait bilgi içerikleri de hesaplandı. Tablo 4.2'de ilk önce çalışma grubunun önsel olasılık değerleri için hesaplanan bilgi içeriği ($I(D;T)$) verilmiştir. Bu tabloda ayrıca farklı önsel olasılıklar için hesaplanan bilgi içeriğinin maksimum değeri ($I(D;T)_{max}$), maksimuma ulaşılan önsel olasılık (P_{max}), bilgi içeriğinin eğri altında kalan alanı ($I(D;T)$ -EAA) ve eğri altındaki alanın mükemmel bir test için elde edilen eğri altındaki alana oranı (EAA oranı) verilmiştir.

Çalışma grubunun önsel olasılık değerlerinde, $I(D;T)$ 'nin segment temelli analizde hasta temelli analize göre daha yüksek olduğu görüldü (0,1766 bit'e karşılık 0,1490 bit). $I(D;T)$ değeri en yüksek olan arter IMA (0,6406 bit), en düşük olan arter ise LMCA (0,0255 bit) idi. IMA'yı takiben bilgi içeriği en yüksek olan arterler sırasıyla LAD (0,2772 bit), RCA (0,1281 bit) ve Cx (0,0849 bit) idi. Proksimal segmentin bilgi içeriği (0,2005 bit) diğer düzeye göre daha yüksek bulundu.

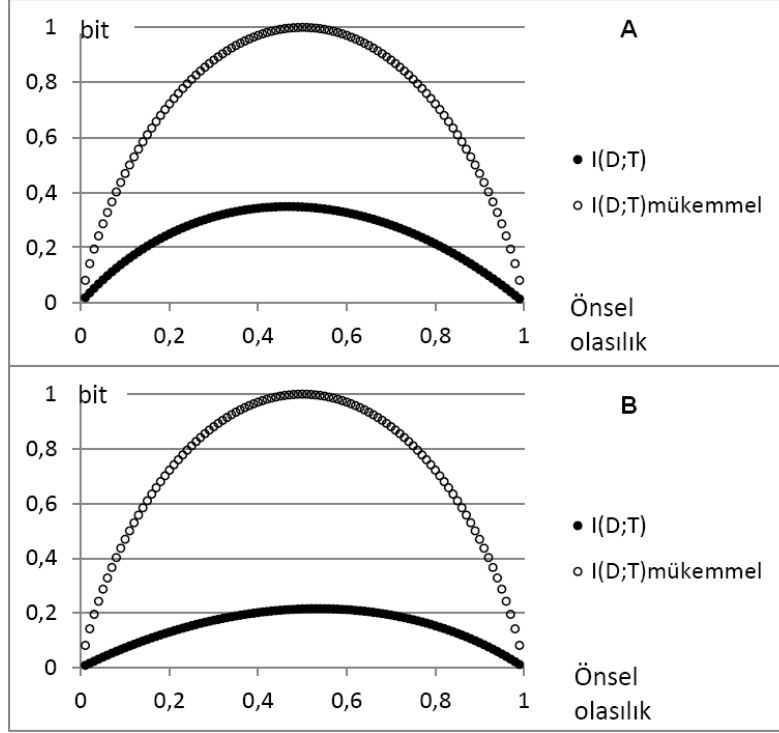
Tablo 4.2. BTKA'nın bilgi içeriği, bilgi içeriğinin maksimum değeri, maksimum bilgi içeriğine ulaşılan önsel olasılık, bilgi içeriğinin eğri altındaki alanı ve mükemmel bir testin eğri altındaki alanına oranı (EAA oranı).

| | Önsel olasılık (%) | I(D;T) | I(D;T) _{max} | P _{max} | I(D;T)-EAA | EAA oranı |
|------------------------|--------------------|--------|-----------------------|------------------|------------|-----------|
| Segment temelli | 12,27 | 0,1766 | 0,3488 | 0,4671 | 0,2370 | 0,3288 |
| Hasta temelli | 68,12 | 0,1490 | 0,1581 | 0,5613 | 0,1065 | 0,1478 |
| Artere göre | | | | | | |
| LMCA | 2,94 | 0,0255 | 0,1737 | 0,4547 | 0,1170 | 0,1623 |
| LAD | 21,45 | 0,2772 | 0,3801 | 0,4790 | 0,2586 | 0,3587 |
| Cx | 7,43 | 0,0849 | 0,2515 | 0,4606 | 0,1670 | 0,2359 |
| RCA | 9,68 | 0,1281 | 0,2943 | 0,4551 | 0,1996 | 0,2769 |
| IMA | 19,36 | 0,6406 | 0,9192 | 0,5 | 0,6540 | 0,9074 |
| Düzeğe göre | | | | | | |
| Proximal | 12,67 | 0,2005 | 0,4168 | 0,4935 | 0,2840 | 0,3941 |
| Orta | 18,18 | 0,1760 | 0,2701 | 0,4755 | 0,1826 | 0,2533 |
| Distal | 7,92 | 0,1281 | 0,3270 | 0,4445 | 0,2224 | 0,3086 |
| Yan dal | 11,17 | 0,1795 | 0,3565 | 0,4498 | 0,2427 | 0,3368 |

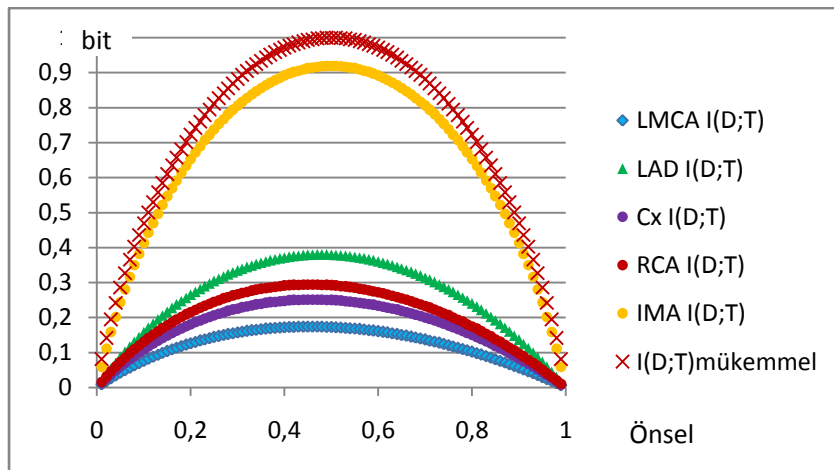
Segment temelli analizde, tüm önsel olasılıklar için hesaplanan eğri altındaki alan dikkate alındığında, BTKA'nın bilgi içeriği 0,2370 bit olarak hesaplandı. Bu değer mükemmel teste kıyasla tanısal belirsizliğin %32,88'inin giderildiğini göstermekteydi. Hasta temelli analizde bilgi içeriğinin eğri altındaki alanı daha düşük (0,1065 bit) olup mükemmel teste göre belirsizliğin %14,78'inin giderildiğini göstermekteydi. Segment temelli ve hasta temelli analizlerin farklı önsel olasılıklar için hesaplanan bilgi içeriklerinin grafikleri Şekil 4.1'de verilmiştir. Bu grafiklerde mükemmel testin bilgi içeriğinin maksimum 1 bit olduğu (önsel olasılığın %50 değerinde) ve Tablo 4.2'deki değerlerle uyumlu olarak segment temelli analizde hasta temelli analize kıyasla eğri altındaki alanın daha büyük olduğu görülmektedir.

Bilgi içeriğinin eğri altındaki alanının en yüksek olduğu arter IMA idi (eğri altındaki alan 0,6540 bit) ve bu arter için BTKA'nın mükemmel teste yakın derecede (%90,74 oranında) belirsizliği giderildiği saptandı (Tablo 4.2). IMA'yı takiben bilgi içerikleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla LAD (0,2586 bit), RCA (0,1996 bit), Cx (0,1670 bit) ve LMCA (0,1170 bit) için elde edildi. Mükemmel teste kıyasla belirsizliğin giderilme yüzdesi LAD için %35,87, RCA için %27,69, Cx için %23,59

ve LMCA için %16,23 bulundu. Arterlerin farklı önsel olasılıkları için hesaplanan bilgi içeriklerinin grafikleri Şekil 4.2’de verilmiştir.

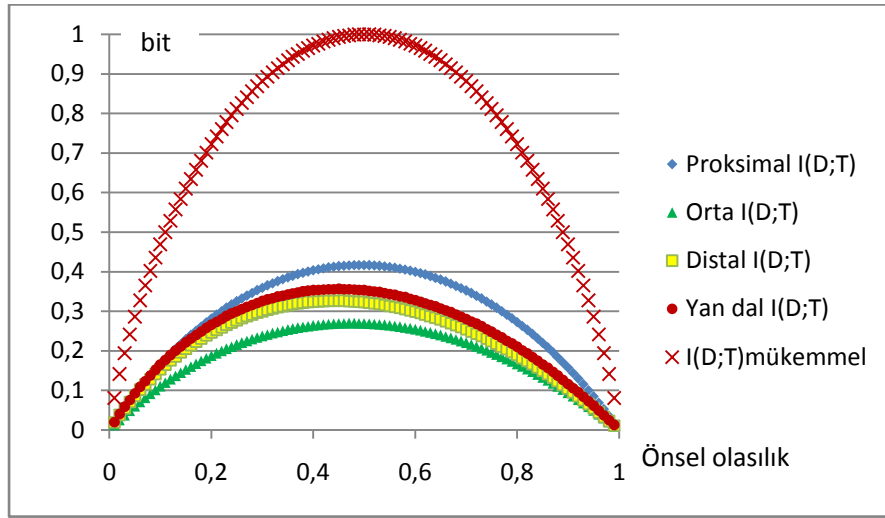


Şekil 4.1. Segment temelli (A) ve hasta temelli (B) analizlerde farklı önsel olasılıklar için BTKA'nın ve mükemmel bir testin bilgi içeriklerinin grafiği.



Şekil 4.2. Farklı önsel olasılıklarda mükemmel bir testin ve her bir arter için BTKA'nın bilgi içeriğinin grafikleri.

Arterlerin düzeyine göre yapılan analizde bilgi içeriğinin proksimal segmentlerde en yüksek olduğu görüldü (bilgi içeriği 0,2840 bit, mükemmel teste kıyasla belirsizlikte azalma oranı %39,41). Diğer düzeyler için bilgi içeriğinin büyüklüğüne bakıldığında, proksimal segmenti takiben yan dalların (0,2427 bit, mükemmel teste kıyasla belirsizlikte azalma oranı %33,68) ve distal segmentlerin (0,2224 bit, mükemmel teste kıyasla belirsizlikte azalma oranı %30,86) geldiği, orta segmentler için ise bilgi içeriğinin daha düşük olduğu görüldü (0,1826 bit, mükemmel teste kıyasla belirsizlikte azalma oranı %25,33). Arterlerin düzeylerine göre tüm önsel olasılıklar için BTKA'nın bilgi içeriğinin grafiği Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Farklı önsel olasılıklarda mükemmel bir testin ve koroner arterlerin düzeyleri için BTKA'nın bilgi içeriğinin grafikleri.

4.3. Pozitif ve Negatif Test Sonucu İçin Göreli Entropi Değerleri ile PPV ve NPV'nin Eğri Altındaki Alanları

BTKA'nın pozitif ve negatif sonucu için göreli entropi değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Bu tabloda çalışma grubunun önsel olasılıkları esas alınarak hesaplanan pozitif ve negatif test sonucuna ait göreli entropi değerleri (I^+ ve I^-) ile bilgi içeriğine benzer şekilde tüm önsel olasılıklar için hesaplanan göreli entropilerin maksimum değerleri (I^+_{max} ve I^-_{max}) verilmiştir. Hasta temelli analiz dışındaki diğer analizlerin tümünde I^+ değeri I^- değerinden daha büyük idi. Tüm önsel olasılıklar dikkate

alındığında, I_{\max}^+ ve I_{\max} değerlerinin IMA'da benzer olduğu, hasta temelli analiz dışındaki diğer analizlerin tümünde ise I_{\max}^+ değerinin I_{\max} değerinden daha büyük olduğu görüldü. Tablo 4.4'te ilk önce görel entropilerin maksimumuna ulaştığı önsel olasılık değerleri ($P-I_{\max}^+$ ve $P-I_{\max}$) ve eğri altındaki alanları (I^+ -EAA ve I -EAA) verilmiştir. Pozitif testin görel entropisinin maksimumuna ulaştığı önsel olasılık değeri IMA için %4, hasta temelli analiz için %42 iken, diğer analizlerde pozitif testin görel entropisi genellikle önsel olasılığın %20'ye yakın değerlerinde maksimuma ulaşmaktadır (%13 ile %23 arasında). Negatif testin görel entropisinin maksimumuna ulaştığı önsel olasılık değeri IMA için %96, hasta temelli analiz için %82, diğer analizler için %64-76 arasında idi. Görel entropilerin eğri altındaki alanı değerlendirildiğinde, IMA için I^+ -EAA ve I -EAA değerlerinin birbirine yakın ve diğer analizlere kıyasla belirgin derecede büyük olduğu görüldü. Hasta temelli analizde I -EAA değeri I^+ -EAA değerine göre belirgin olarak büyük iken, diğer analizlerin tümünde I^+ -EAA değeri daha büyük bulundu.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun önsel olasılık değerindeki görel entropiler ve tüm önsel olasılıklar dikkate alındığında elde edilen maksimum değerler.

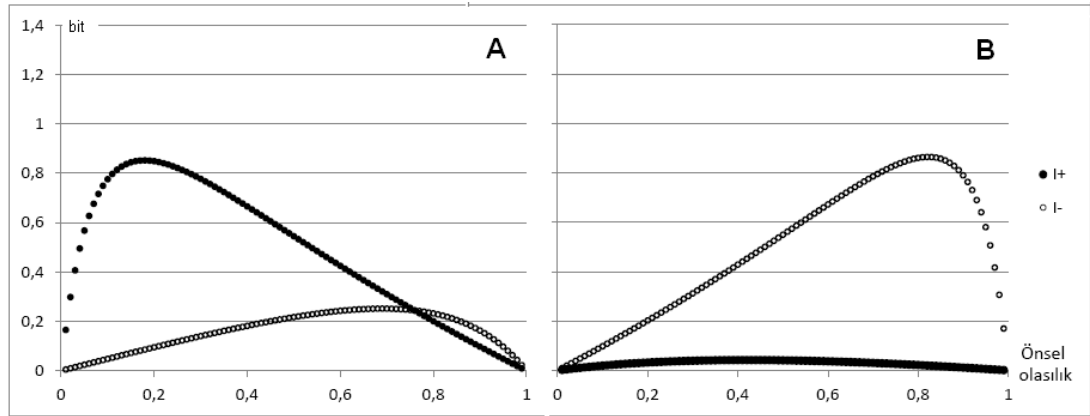
| | Önsel olasılık (%) | I^+ | I | I_{\max}^+ | I_{\max} |
|------------------------|--------------------------|--------|--------|--------------|------------|
| Segment temelli | 12,27 | 0,8178 | 0,0588 | 0,8519 | 0,2515 |
| Hasta temelli | 68,12 | 0,0318 | 0,7659 | 0,0420 | 0,8645 |
| Artere göre | | | | | |
| LMCA | 2,94 | 0,2335 | 0,0053 | 0,6124 | 0,0677 |
| LAD | 21,45 | 0,7420 | 0,1281 | 0,7440 | 0,3491 |
| Cx | 7,43 | 0,5396 | 0,0229 | 0,7093 | 0,1357 |
| RCA | 9,68 | 0,8499 | 0,0333 | 0,9241 | 0,1576 |
| IMA | 19,36 | 2,0417 | 0,2909 | 3,0372 | 3,0372 |
| Düzeye göre | | | | | |
| Proximal | 12,67 | 0,5884 | 0,0953 | 0,6402 | 0,5104 |
| Orta | 18,18 | 0,5357 | 0,0733 | 0,5469 | 0,1998 |
| Distal | 7,92 | 1,2244 | 0,0274 | 1,2913 | 0,1583 |
| Yan dal | 11,17 | 1,2472 | 0,0453 | 1,2550 | 0,1980 |

Farklı önsel olasılıklar için elde edilen PPV ve NPV değerlerine ait bazı özellikler Tablo 4.4'te verilmiştir. PPV ve NPV eğrilerinin bükülmesinin en belirgin olduğu (eğrinin köşeye en yakın olduğu) önsel olasılık değeri (P_{d-min}) Euclid uzaklığı ile hesaplandı. Göreli entropinin maksimuma ulaştığı önsel olasılık değerleriyle karşılaştırıldığında, PPV'deki bükülmenin en belirgin olduğu önsel olasılık değerinin, pozitif testin göreli entropisinin maksimuma ulaştığı önsel olasılık değerine yakın ancak hafifçe daha büyük olduğu (%2 ile %7 birim farkla) görüldü. Benzer karşılaştırma NPV ve negatif testin göreli entropisi için yapıldığında, bükülmenin en fazla olduğu önsel olasılığın, negatif testin göreli entropisinin maksimuma ulaştığı önsel olasılık değerine yakın ancak hafifçe daha düşük olduğu (%1 ile %7 birim farkla) görüldü. PPV ve NPV'nin eğri altındaki alanları karşılaştırıldığında, alanların IMA'da benzer ve çok yüksek düzeyde olduğu ve göreli entropiye benzer şekilde hasta temelli analiz dışındaki diğer analizlerde PPV'nin eğri altındaki alanının NPV'nin eğri altındaki alanına göre daha büyük olduğu görüldü.

Tablo 4.4. Göreli entropilerin maksimuma ulaştığı önsel olasılıklar, PPV ve NPV eğrilerindeki bükülmenin en belirgin olduğu önsel olasılıklar ile bu ölçülerin eğri altındaki alanları

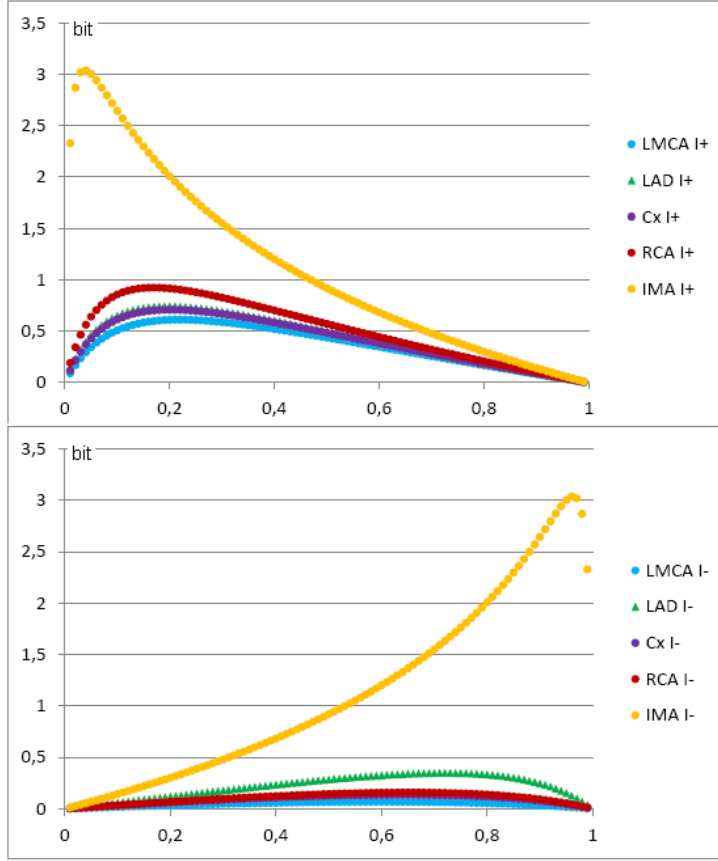
| | $P-I_{max}^+$ | $P-I_{max}$ | I^+-EAA | I^-EAA | $P_{d-min}-PPV_{max}$ | $P_{d-min}-NPV_{max}$ | PPV-EAA | NPV-EAA |
|------------------------|---------------|-------------|-----------|----------|-----------------------|-----------------------|---------|---------|
| Segment temelli | 0,18 | 0,69 | 0,4791 | 0,1593 | 0,25 | 0,64 | 0,8055 | 0,6792 |
| Hasta temelli | 0,42 | 0,82 | 0,0278 | 0,4842 | 0,44 | 0,76 | 0,5704 | 0,8188 |
| Artere göre | | | | | | | | |
| LMCA | 0,22 | 0,60 | 0,3612 | 0,0445 | 0,29 | 0,58 | 0,7646 | 0,5903 |
| LAD | 0,20 | 0,72 | 0,4275 | 0,2168 | 0,26 | 0,67 | 0,7901 | 0,7101 |
| Cx | 0,20 | 0,64 | 0,4103 | 0,0880 | 0,26 | 0,61 | 0,7894 | 0,6335 |
| RCA | 0,17 | 0,65 | 0,5123 | 0,1018 | 0,24 | 0,61 | 0,8211 | 0,6409 |
| IMA | 0,04 | 0,96 | 1,1247 | 1,1131 | 0,09 | 0,91 | 0,9496 | 0,9496 |
| Düzeğe göre | | | | | | | | |
| Proximal | 0,21 | 0,76 | 0,3755 | 0,3069 | 0,27 | 0,70 | 0,7779 | 0,7489 |
| Orta | 0,23 | 0,67 | 0,3268 | 0,1279 | 0,29 | 0,63 | 0,7544 | 0,6577 |
| Distal | 0,13 | 0,65 | 0,6660 | 0,1021 | 0,20 | 0,62 | 0,8574 | 0,6441 |
| Yan dal | 0,13 | 0,67 | 0,6518 | 0,1268 | 0,20 | 0,63 | 0,8623 | 0,6613 |

Tüm önsel olasılıklar için Γ^+ ve Γ^- değerlerinin grafikleri çizilerek Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te verilen bilgiler görsel olarak ifade edildi. Segment temelli analizde Γ^+ -EAA değerinin Γ^- -EAA'ya göre daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.4-A). Hasta temelli analizde ise Γ^+ -EAA sıfıra yakinken Γ^- -EAA'nın dikkati çekecek düzeyde büyük olduğu görülmektedir (Şekil 4.4-B).

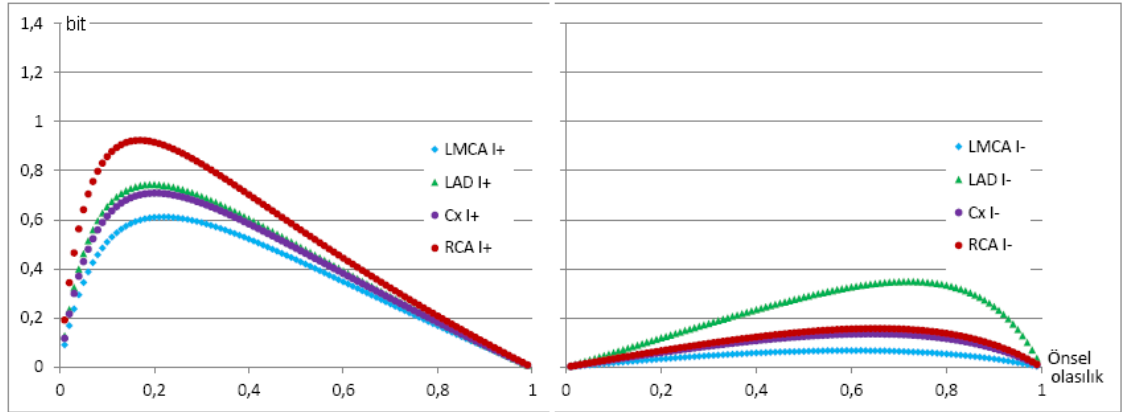


Şekil 4.4. Segment temelli (A) ve hasta temelli (B) analizlerde farklı önsel olasılık değerlerinde BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görelî entropi değerlerini gösteren grafik.

Her bir koroner arter için BTKA'nın görelî entropileri grafiksel olarak değerlendirildiğinde, IMA için hem pozitif hem de negatif görelî entropi değerinin diğer arterlere göre belirgin derecede yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 4.5). IMA için mükemmel test sonucuna benzer duyarlılık ve seçicilik elde edildiğinden, görelî entropiler çok yüksek değerde olmaktadır. Diğer grafiklerle görsel açıdan daha kolay kıyaslama yapabilmek amacıyla IMA dışındaki arterlerin görelî entropilerinin grafikleri, diğer grafiklerle benzer skalada ayrı olarak da verilmiştir (Şekil 4.6). IMA dışındaki diğer arterlerde pozitif testin görelî entropisinin negatif testin görelî entropisine göre daha yüksek olduğu görüldü. IMA'dan sonra pozitif testin görelî entropisi en yüksek olan arter RCA, negatif testin görelî entropisi en yüksek olan arter ise LAD idi. LMCA'nın hem pozitif hem de negatif görelî entropisi diğer arterlere kıyasla en düşük düzeyde idi.

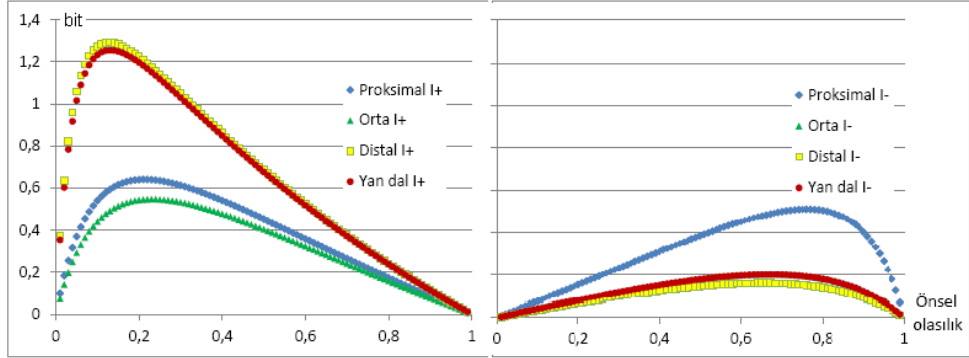


Şekil 4.5. Farklı önsel olasılık değerlerinde her bir koroner arter için BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görece entropi değerlerini gösteren grafik.



Şekil 4.6. IMA dışındaki arterler için farklı önsel olasılık değerlerinde BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görece entropi değerlerini gösteren grafik.

Düzelere göre yapılan grafiksel değerlendirmede de pozitif teste ait görel entropi değerlerinin negatif teste ait görel entropi değerlerine göre daha yüksek olduğu görölmektedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Farklı önsel olasılık değerlerinde koroner arterlerin düzeylerine göre BTKA'nın pozitif ve negatif sonucuna ait görel entropi değerlerini gösteren grafik.

4.4. Önsel Olasılıktan Bağımsız Tanıyı Koyma ve Tanıyı Dışlama Potansiyeli

Lee'nin (36) yöntemi esas alınarak referans grubun hasta olmayanlar veya hasta olanlar olmasına göre ayrı ayrı Kullback-Leibler uzaklığı hesaplandı ve önsel olasılıktan bağımsız olarak BTKA'nın tanıyı koyma veya tanıyı dışlama potansiyeli belirlendi. Bu yöntemle elde edilen değerler Tablo 4.5'te verilmiştir.

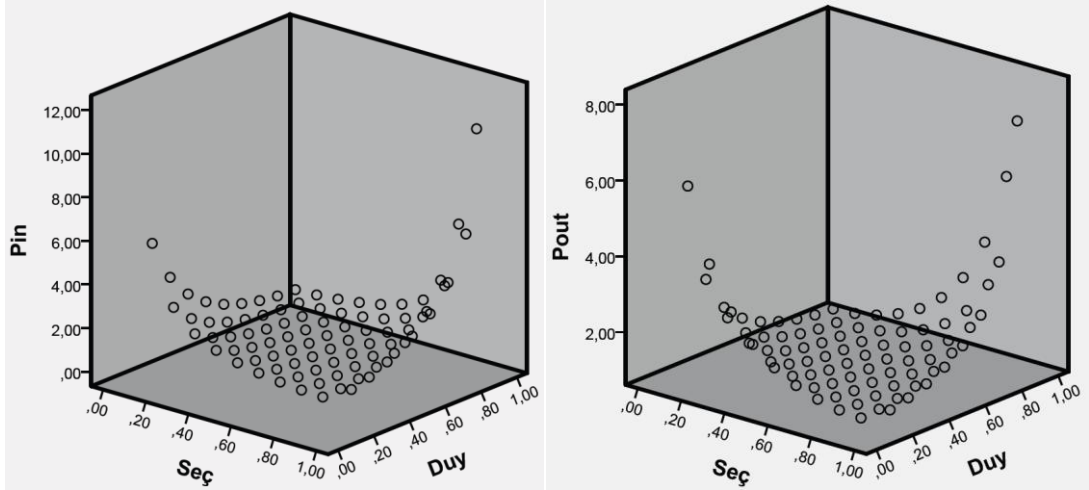
P_{in} ve P_{out} değerlerinin tümünün 1'in üzerinde olması, BTKA'nın hem tanıyı koyma hem de tanıyı dışlama potansiyelinin olduğunu düşündürür. Ancak bu potansiyellerin anlamlılığı istatistiksel açıdan test edilmelidir. İMA için tanıyı koyma ve tanıyı dışlama potansiyeli benzer ve diğer analizlerin tümüne kıyasla çok yüksek bulundu. Hasta temelli analiz dışındaki diğer analizlerin tümünde BTKA'nın tanıyı koyma potansiyelinin tanıyı dışlama potansiyeline göre daha yüksek olduğu görüldü. Hasta temelli analizde ise tanıyı dışlama potansiyeli daha yüksek idi. Bu bulgular bir önceki başlıkta verilen görel entropi değerleri ve grafikleriyle uyumludur.

Tablo 4.5. Kullback-Leibler uzaklığı kullanılarak BTKA'nın tanıyı koyma (P_{in}) ve tanıyı dışlama (P_{out}) potansiyellerinin değerlendirilmesi

| | $KL(D+ \parallel D-)$ | $KL(D- \parallel D+)$ | P_{in} | P_{out} |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------|
| Segment temelli | 1,2814 | 0,9303 | 3,6018 | 2,5354 |
| Hasta temelli | 0,3663 | 0,6414 | 1,4423 | 1,8991 |
| Artere göre | | | | |
| LMCA | 0,6361 | 0,4248 | 1,8891 | 1,5292 |
| LAD | 1,3179 | 1,0726 | 3,7356 | 2,9231 |
| Cx | 0,9187 | 0,6386 | 2,5060 | 1,8938 |
| RCA | 1,1402 | 0,7412 | 3,1273 | 2,0984 |
| IMA | 4,5032 | 4,5032 | 90,3072 | 90,3072 |
| Düzeğe göre | | | | |
| Proximal | 1,3553 | 1,2703 | 3,8778 | 3,5620 |
| Orta | 0,9107 | 0,7277 | 2,4861 | 2,0703 |
| Distal | 1,4033 | 0,8014 | 4,0685 | 2,2286 |
| Yan dal | 1,4940 | 0,8966 | 4,4549 | 2,4512 |

4.5. Farklı Duyarlılık ve Seçicilik Senaryoları ile Görelî Entropi, Tanıyı Koyma (P_{in}) ve Tanıyı Dışlama (P_{out}) Potansiyellerinin Değerlendirilmesi

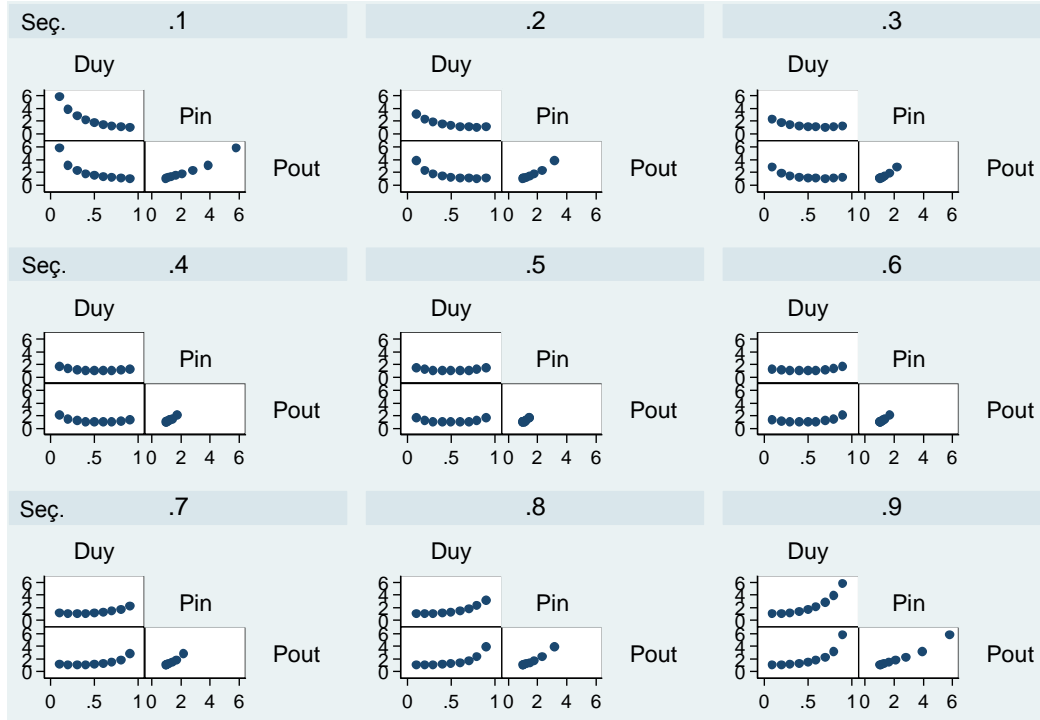
Farklı duyarlılık ve seçicilik değerleri kullanılarak Kullback-Leibler uzaklığı ile hesaplanan P_{in} , P_{out} ve görelî entropi değerlerinin ne şekilde değiştiği değerlendirildi. Şekil 4.8'de duyarlılık ve seçiciliğe bağlı olarak P_{in} ve P_{out} değerlerinin değişimini gösteren grafik çizilmiştir. Bu grafikte P_{in} ve P_{out} değerlerinin duyarlılık ve seçiciliğe bağlı değişiminin doğrusal olmadığı görülmektedir. Üç boyutlu grafiğin daha kolay yorumlanabilmesi amacıyla önce 0,1'den 0,9'a kadar sabit seçicilik değerlerinde duyarlılığın P_{in} ve P_{out} potansiyeli ile ilişkisini gösteren grafikler çizildi (Şekil 4.9). Daha sonra aynı uygulama sabit duyarlılık değerinde seçiciliğin P_{in} ve P_{out} potansiyelleriyle ilişkisini göstermek amacıyla yapıldı (Şekil 4.10). Bu grafikler de Şekil 4.8'deki 3 boyutlu grafiklerle uyumlu olarak duyarlılık ve seçicilik değerleriyle P_{in} ve P_{out} değerlerinin doğrusal bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir.



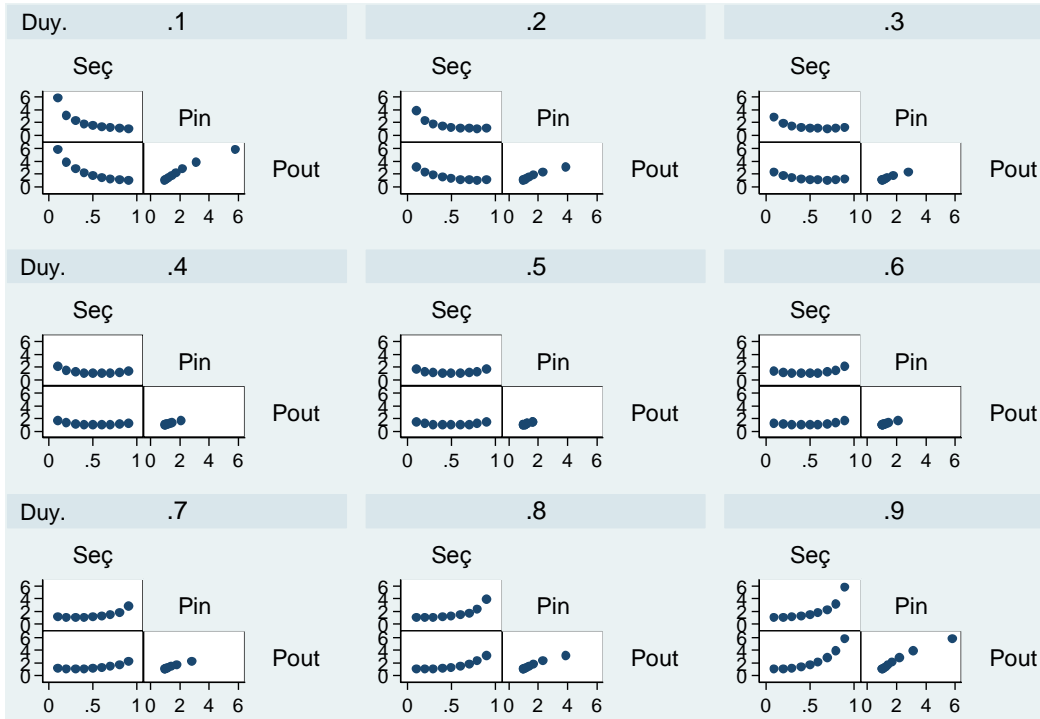
Şekil 4.8. BTKA'nın P_{in} ve P_{out} değerlerinin duyarlılık ve seçiciliğe göre değişimi.

Seçiciliğin 0,5 olması halinde duyarlılık değeri 0,1'den 0,5'e kadar artarken hem P_{in} hem de P_{out} değeri azalmakta, duyarlılığın 0,5 olması halinde P_{in} ve P_{out} değeri 1'e eşit olmakta, duyarlılığın 0,5'ten sonra artan değerlerinde ise hem P_{in} hem de P_{out} değeri artmaktadır (Şekil 4.9). Aynı durum duyarlılığın 0,5 olması halinde seçiciliğin P_{in} ve P_{out} değerleri ile olan ilişkisinde de görülmektedir (Şekil 4.10).

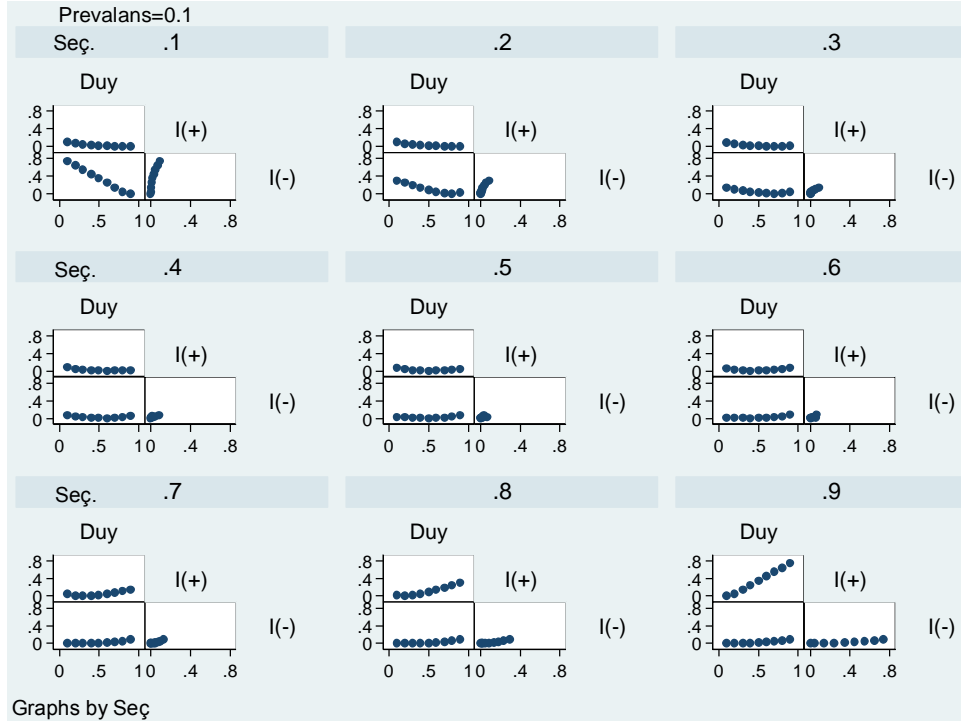
Görelî entropi değeri duyarlılık ve seçiciliğe ek olarak önsel olasılık değerinden de etkilenmektedir. Bu nedenle görelî entropinin Şekil 4.9 ve 4.10'dakine benzer şekilde duyarlılık ve seçiciliğe bağlı değişimini göstermek amacıyla grafikler önsel olasılığın 0,1; 0,3; 0,5 ve 0,7 değerlerinde ayrı ayrı olarak yapılmıştır (Şekil 4.11-A-D ve Şekil 4.12-A-D). Bu grafiklerde görelî entropinin farklı önsel olasılıklarda duyarlılık ve seçiciliğe bağlı değişiminin doğrusal olmadığı görülmektedir.



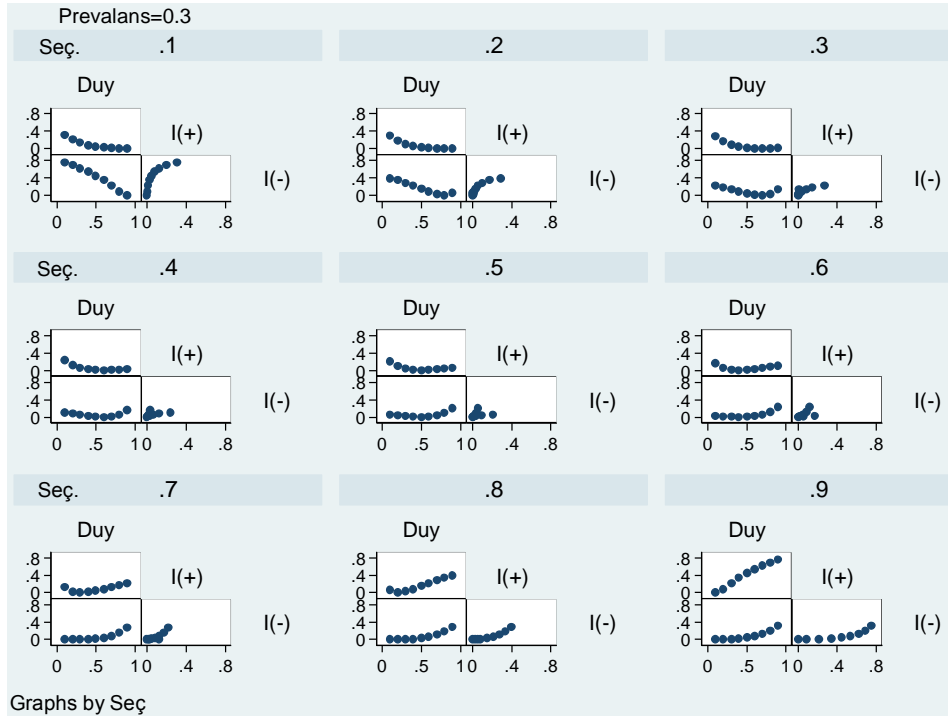
Şekil 4.9. Sabit seçicilik değerlerinde P_{in} ve P_{out} değerlerinin duyarlılığa bağlı değişimini gösteren grafik.



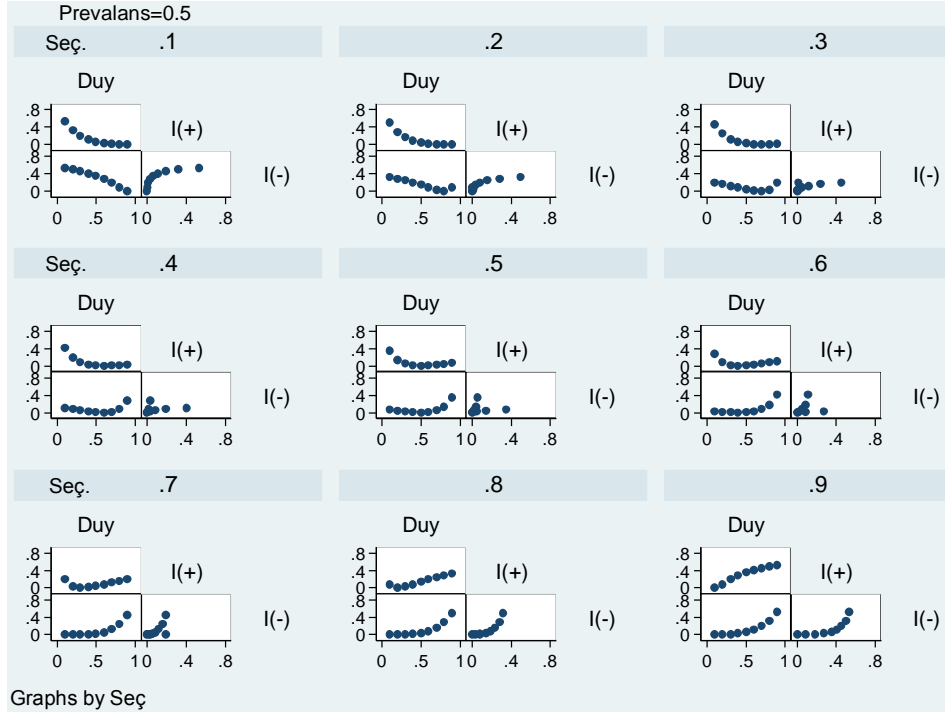
Şekil 4.10. Sabit duyarlılık değerlerinde P_{in} ve P_{out} değerlerinin seçiciliğe bağlı değişimini gösteren grafik.



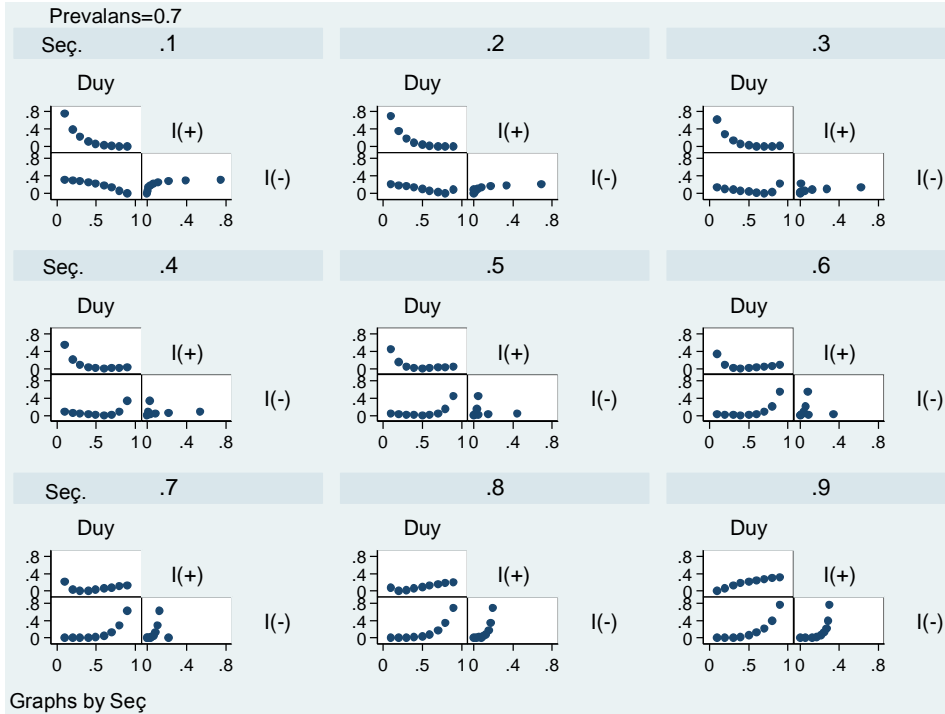
Şekil 4.11-A. Önsel olasılığın 0,1 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi



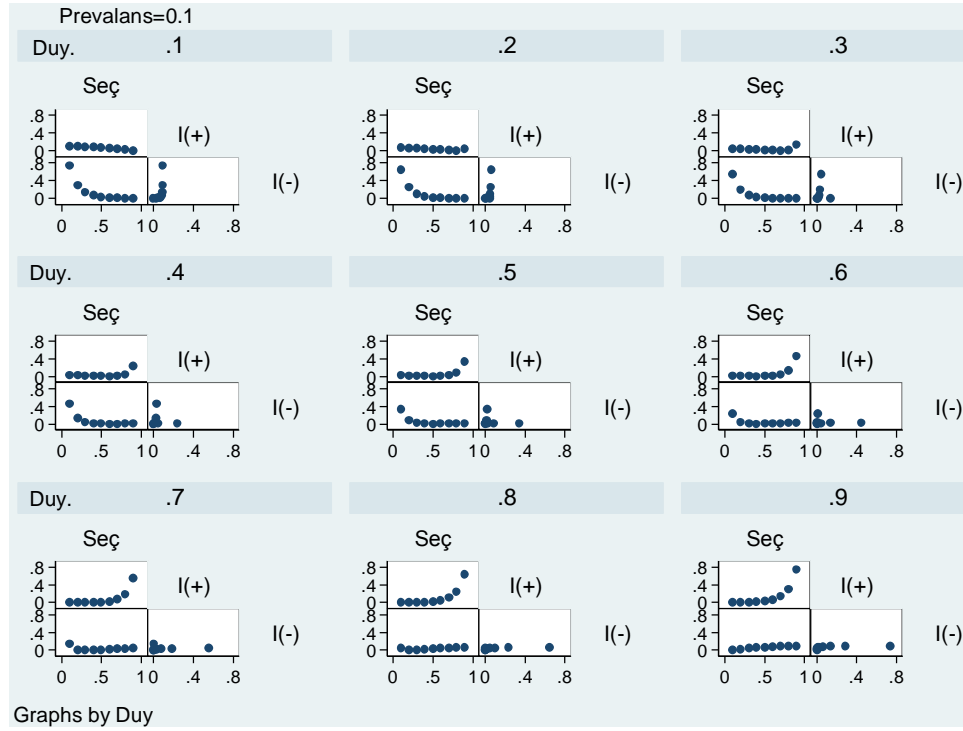
Şekil 4.11-B. Önsel olasılığın 0,3 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi



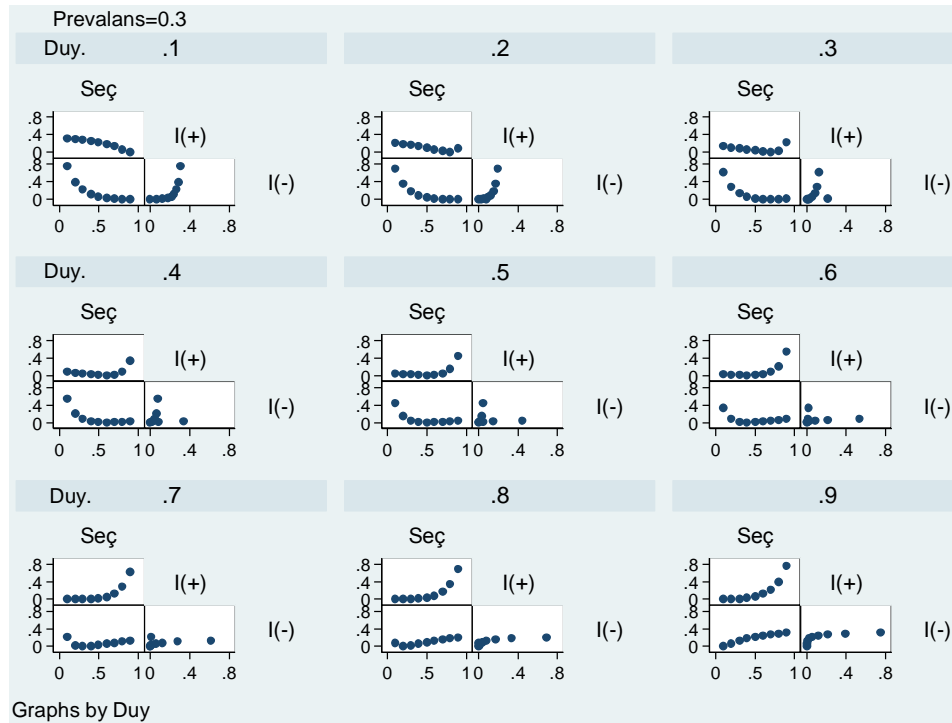
Şekil 4.11-C. Önsel olasılığın 0,5 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi



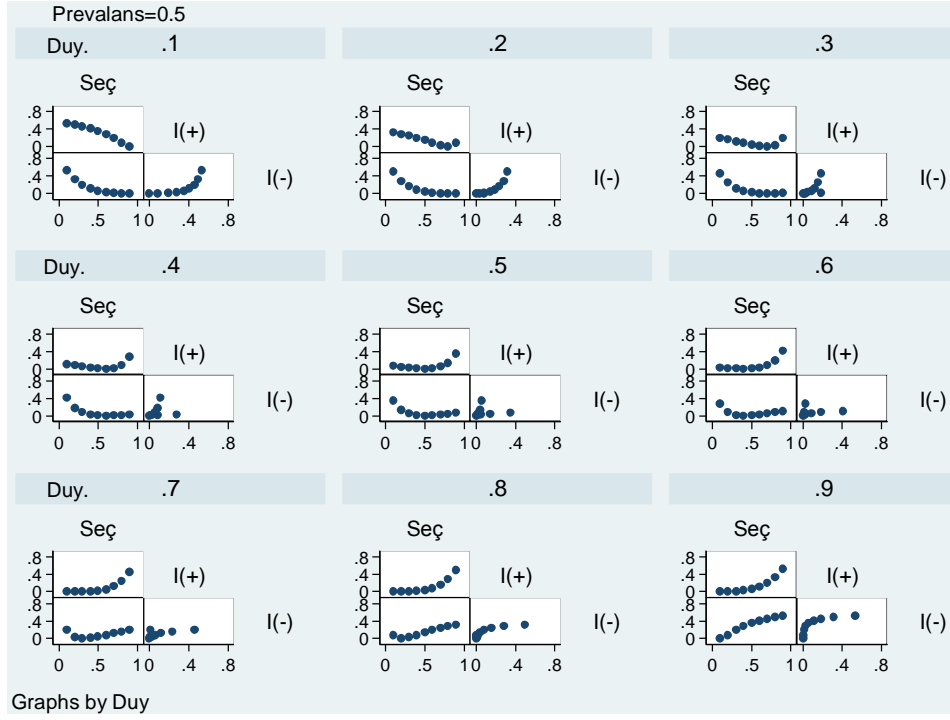
Şekil 4.11-D. Önsel olasılığın 0,7 olduğu durumda sabit seçicilik değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin duyarlılığa bağlı değişimi.



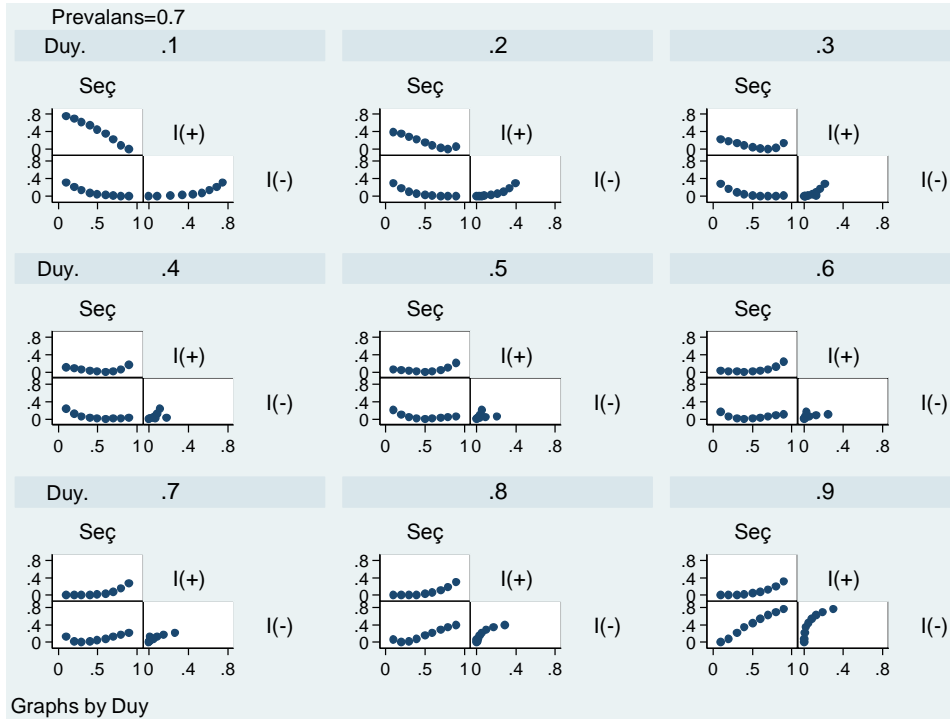
Şekil 4.12-A. Önsel olasılığın 0,1 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin seçiciliğe bağlı değişimi.



Şekil 4.12-B. Önsel olasılığın 0,3 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin seçiciliğe bağlı değişimi.



Şekil 4.12-C. Önsel olasılığın 0,5 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin seçiciliğe bağlı değişimi.



Şekil 4.12-D. Önsel olasılığın 0,7 olduğu durumda sabit duyarlılık değerlerinde pozitif ve negatif görel entropilerin seçiciliğe bağlı değişimi.

P_{in} , P_{out} değerleri ile pozitif ve negatif test sonucunun göreceli entropilerinin farklı duyarlılık ve seçicilik değerlerinden ne şekilde etkilendiğini karşılaştırmak amacıyla farklı duyarlılık ve seçicilik değerlerini içeren senaryolar oluşturuldu. Her bir senaryoya ait P_{in} , P_{out} ve göreceli entropi değerleri Tablo 4.6'da verilmiş ve sonuçları bir sonraki bölümde tartışılmıştır.

Tablo 4.6. Farklı duyarlılık ve seçicilik senaryoları ile P_{in} , P_{out} değerleri ve göreceli entropi değerlerinin karşılaştırılması.

| Şablon | Test | Hastalık | | P_{in} | P_{out} | I(+)-EAA | I(-)-EAA |
|--------|------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|
| | | Duy. | (1- Seç) | | | | |
| A | Test | 0,4 | 0,4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | (1-Duy) | Seç | | | | |
| B | Test | 0,6 | 0,6 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 0,4 | 0,4 | | | | |
| C | Test | 0,8 | 0,4 | 1,3977 | 1,4651 | 0,0564 | 0,1366 |
| | | 0,2 | 0,6 | | | | |
| D | Test | 0,6 | 0,2 | 1,4651 | 1,3977 | 0,1367 | 0,0564 |
| | | 0,4 | 0,8 | | | | |
| E | Test | 0,6 | 0,8 | 1,1103 | 1,0958 | 0,009904 | 0,05638 |
| | | 0,4 | 0,2 | | | | |
| F | Test | 0,9 | 0,8 | 1,0374 | 1,0454 | 0,000167 | 0,056367 |
| | | 0,1 | 0,2 | | | | |

5. TARTIŞMA

5.1. Klasik Tanısal Ölçüler Açısından Değerlendirme

Çalışmamızda hasta temelli analiz ile IMA için yapılan analiz dışında diğer tüm analizlerde seçicilik değerleri duyarlılık değerlerinden daha büyük idi. Duyarlılık değerleri açısından bakıldığında ilk planda literatür ile uyumlu görünmeyen bir bulgu, göreceli olarak geniş çaplı olan, anatomik olarak düz bir seyir gösteren ve proksimal yerleşimli olan LMCA'nın duyarlılığının 0,50 gibi düşük bir değerde olması idi. Çalışmamızda böyle bir sonucun çıkmasının nedeni olarak LMCA darlığı olan hasta sayısının sadece 2 olması düşünüldü. Bu hastalardan birinde konvansiyonel koroner anjiyografide LMCA'daki darlık derecesi %70 idi ve bu hastadaki darlık BTKA'da da ciddi olarak yorumlanmıştı (doğru pozitif). LMCA darlığı olan ikinci hastada ise konvansiyonel koroner anjiyografide darlık derecesi %50 olarak belirlenmişti. Bu hastada BTKA ile darlık derecesi %40 olarak değerlendirilmişti. Aslında %40 ve %50 değerleri birbirine çok yakın değerler olmasına rağmen yanlış negatif bir sonucun elde edilme nedeni, ciddi darlık için sınırın %50 olarak kabul edilmesidir. Yani bu darlığın ciddi darlık için kesim noktasında çok yakın olması nedeniyle iki kategoriye ayırmakla bilgi kaybı oluşmaktadır. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda LMCA ile ilgili olarak elde edilen bilgilerin güvenilirliğinin kısıtlı olduğu düşünüldü.

BTKA'nın tanısal değerinin araştırıldığı çalışmalarda hasta temelli analizlerde genellikle kendi sonuçlarımıza benzer şekilde duyarlılık değeri seçicilik değerinden daha yüksek, segment temelli analizlerde ise genellikle seçicilik değeri daha yüksek bulunmaktadır (61-63). Hamon ve diğ.'nin (62) yaptığı meta analizde, 64 kesitli bilgisayarlı tomografinin kullanıldığı çalışmalara bakıldığında, hasta temelli analizlerde 12 çalışmanın 9'unda duyarlılık değeri seçicilik değerinden daha yüksek, segment temelli analizde ise 12 çalışmanın 10'unda seçicilik değeri duyarlılık değerinden daha yüksek bulunmuştur. Hasta temelli analizlerde duyarlılık değerinin daha yüksek bulunmasının nedeni şöyle bir örnekle açıklanabilir: Bir hastanın konvansiyonel koroner anjiyografisinde diyelim ki LAD arterinin proksimal segmentinde ciddi bir darlık bulunsun. Bu hastanın BTKA'sında ise Cx arterinin orta segmentinde ciddi lezyon saptanmış olsun. BTKA için segment temelli analiz

yapıldığında 17 segmentten birinde yanlış negatif (LAD lezyonu), birinde yanlış pozitif (Cx lezyonu), 15'inde ise doğru negatif sonuç elde edilmiş olacaktır. Böyle bir durumda hasta temelli analiz yapıldığında, darlığın nerede olduğuna bakılmaksızın “konvansiyonel koroner anjiyografide ciddi darlık var, BTKA’da da ciddi darlık var” şeklinde bir yaklaşımla doğru pozitif kararı verilir. Bir bakıma şans faktörünü de BTKA lehine değerlendiren bu yaklaşım aslında bir tanı testinin performansını değerlendirmede doğru bir yaklaşım olmamakla birlikte, muhtemelen klinik pratikte hasta başında aranan cevabı vermesi nedeniyle tercih edilmektedir. Şöyle ki; göğüs ağrısı olan bir hastayı değerlendiren bir hekim ilk planda bu hastanın hangi koroner arterinin hangi segmentinde darlık olduğuyula ilgilenmez, cevabını aradığı esas soru bu hastada, darlığın lokalizasyonuna bakılmaksızın, ciddi koroner arter darlığı olup olmadığıdır. Bu anlamda faydalı bir ölçü gibi görünse de yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi tanı testinin duyarlılığını gerçek değerinden daha fazla gösterme olasılığı söz konusudur. Hasta temelli analizde testin seçicilik değeri ile ilgili olası bir problem şöyle bir örnekle açıklanabilir: söz gelimi koroner arterleri normal olan bir hastanın BTKA’sında LAD orta segmentinde ciddi darlık saptanmış olsun. Bu durumda BTKA 17 segmentten sadece birinde yanlış olmasına rağmen hasta temelli analizde bu hasta için tek değer olarak yanlış pozitif sonucu elde edilmiş olacaktır. Bu durum testin seçiciliğinin gerçek değerinden daha düşük bulunmasına yol açabilir. Bu nedenlerle hem kendi çalışmamızda hem de bu konu ile ilgili diğer araştırmalarda hasta temelli analizlerde duyarlılık değerinin gerçek değerinden yüksek, seçicilik değerinin ise gerçek değerinden düşük bulunma potansiyeli söz konusudur.

Araştırmamızda BTKA’da koroner arter darlıkları kalsiyum skoru açısından sınırlama yapılmaksızın değerlendirilmiştir. Kalsiyum skorunun yüksek olması halinde oluşacak görüntü bozuklukları, BTKA’daki darlık derecesinin gerçek değerinden daha yüksek olarak yorumlanmasına neden olabilmektedir. Bu durumda, özellikle ciddi darlık sınırındaki lezyonlarda, test sonucunun pozitif olarak yorumlanma olasılığı artacaktır. Nitekim bazı çalışmalarda koroner arterlerde kalsiyum içeriğinin artmasıyla duyarlılığın arttığı, seçiciliğin ise azaldığı gösterilmiştir (63-66). Ayrıca çalışmamızda beden kütle indeksi gibi BTKA’nın görüntü kalitesini etkileyecek faktörler de çalışma dışı bırakma kriteri olarak

alınmadığından, özellikle ciddi darlık sınırındaki lezyonlarda, yanılırlara yol açmış olabilir (65,66). Bu faktörlerin hasta temelli analizlerde etkisinin daha ön planda olması olasıdır.

BTKA'nın esas amacı göğüs ağrısı olan bir hastada konvansiyonel koroner anjiyografiye gerek olup olmadığına karar vermektir. Bu amaçla, bu konu ile ilgili diğer bazı araştırmalarda olduğu gibi (63,67), çalışmamızda da “*intention to diagnose*” prensibi esas alınmıştır. Bu yaklaşımda esas, göğüs ağrısı olup BTKA'da şüpheli darlık görülen hastalara klinik pratikte konvansiyonel koroner anjiyografi yapılacağı düşünülerek, şüpheli lezyonların ciddi darlık olarak alınmasıdır. Çalışmamızda bu prensibin uygulandığı 8 segment vardı. Bu segmentlerden ikisinde darlık derecesi %40-50 civarında yorumlanmıştı, ikisinde kalsifikasyon nedeniyle ciddiyeti açısından net karar verilememişti, 3'ünde darlık ciddiyeti kuşku olarak rapor edilmiş, 1'inde ise harekete bağlı görüntü bozukluğu nedeniyle net değerlendirme yapılamamıştı. “*Intention to diagnose*” prensibi esas alınarak ciddi darlık olduğu kabul edilen bu 8 segmentin 6'sında ciddi darlık bulunmadığından “*intention to diagnose*” prensibi ile yanlış pozitif karar elde edilmiş oldu. Kalsifikasyonun ve sınırdaki lezyonların etkisi açısından bakıldığında, darlık derecesi %40-50 olan iki segment ile kalsifikasyon nedeniyle şüpheli değerlendirilen iki segmentin tümü yanlış pozitif sonuç olarak değerlendirildi. Bu durum bazı çalışmalarda yapılanın aksine kalsiyum skorunun dışlanma kriteri olarak ele alınmamasının, sayısal bir değişken için %50 gibi bir kesim noktası belirlemenin (özellikle kesim değerine yakın darlığı olan hastalardaki etkisi nedeniyle) ve görüntülerin bir “*core*” laboratuvarında araştırma amaçlı tekrar değerlendirilmemesinin tanı testinin performansı üzerine olan etkilerini açıklar niteliktedir.

“*Intention to diagnose*” yaklaşımı, hasta temelli analizde, diğer koroner segmentlerde bulunan darlık nedeniyle, sadece 1 hastanın yanlış pozitif olarak sonuçlanmasına ve bu nedenle de seçiciliğin bir miktar düşmesine neden oldu.

Duyarlılık değerleri çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu durumun çalışmamıza ait bazı sınırlılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz (bkz. Bölüm 5.5). Seçicilik değerlerine bakıldığında LMCA hariç diğer tüm değerlendirmelerde seçicilik değerlerinin %90'lar civarında bir değerde

olduğu görüldü. Birçok çalışmada BTKA'nın seçiciliği çalışmamızdakine benzer şekilde %90 ve üzerinde bulunmuştur (62,68,69). Seçicilik değerinin yüksekliği segment temelli analizlerde daha ön planda olmaktadır.

Duyarlılık ve seçicilik değerlerinin en yüksek olduğu arter IMA idi (duyarlılık ve seçicilik değerleri 1,0). Çalışma grubumuzda 69 hastanın 31'inde IMA vardı ve bu hastaların 6'sında ciddi darlık mevcuttu. Duyarlılık değeri en düşük olan arter Cx idi. Literatür ile uyumlu olan bu bulgu (69-71), Cx'in anatomik olarak düz bir seyir izlememesine bağlı olarak oluşan değerlendirme güçlüğü olabilir.

Duyarlılık değerinin proksimalden distale doğru azalması da diğer çalışmalar ile ortak bulgumuzdur (71,72). Yan dallara ait duyarlılık, orta ve distal segmentler ile elde edilen değerlerin arasında bir değerde idi. Bu bulgu yan dalların bazılarının ana koroner arterlerin orta segmentinden, bazılarının ise distal segmentinden çıkmasıyla açıklanabilir.

Gerek birçok çalışmada (62,63,67) ve gerekse bu çalışmaları esas alan kılavuzlarda (56) BTKA'nın NPV değerinin yüksek olduğu ve bu nedenle de tanıyı dışlamada daha değerli olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda NPV değeri hasta temelli analizde 0,82; diğer analizlerde ise literatürle uyumlu olarak %90'ın üzerinde bulundu. Prospektif çok merkezli bir araştırma olan CORE64 adlı çalışmada (69) hasta temelli analizde sonuçlarımızla benzer şekilde NPV değeri %83 bulunmuştur. Buna rağmen NPV değerinin çok daha yüksek olduğu araştırmalar ve metaanalizler de mevcuttur (62,63,70). Hasta temelli analizde elde edilen NPV değerinin diğer bazı araştırmalara kıyasla göreceli olarak daha düşük bulunmasının nedenlerinden biri yukarıda anlatılan faktörlere bağlı olarak seçiciliğin düşük olmasıdır. NPV değerinin düşüklüğünü açıklayabilecek bir faktör de hastalığın önsel olasılığıdır. Çalışmamızda hasta temelli analizde %82 olarak bulunan NPV değeri, önsel olasılığın %68,1 olduğu bir düzeyde elde edilmiştir. Her ne kadar farklı çalışmaların bazı verilerini başka bir çalışmaya uyarlamak doğru bir yaklaşım olmasa da, sadece önsel olasılığın etkisini göstermek amacıyla, duyarlılık ve seçicilik değerlerimizi değiştirmeksizin prospektif çalışmalardan CORE64 (69) ve CACTUS (67) çalışmalarının önsel olasılık değerleri olan %46,1 ve %56 rakamlarını kullanırsak, aynı duyarlılık ve seçicilik değerlerinde NPV değerleri sırasıyla %92 ve %89 bulunur. Bu şekildeki bir hesaplama doğru bir yaklaşım olmamakla birlikte, NPV ve

PPV değerlerinin önsel olasılığa göre değişimini ve çalışmalar arasındaki farklı sonuçların olası bir nedenini açıklaması açısından önemlidir. Bir testin pozitif ve negatif sonucunun hangi önsel olasılıklarda daha iyi bilgi verdiğini, ayrıca farklı testleri veya aynı testin farklı sonuçlarını karşılaştırmada bütün önsel olasılıklar için genel olarak ne derecede bilginin elde edildiğini gösteren ölçüler tanısal anlamda önemli katkılar sağlamaktadır. NPV ve PPV değerlerinin önsel olasılıklara göre değişimini gösteren grafikler bu açıdan faydalı olmaktadır. Bilgi kuramı yöntemi de bu özellikleri karşılama ayrıcalığına sahip bir yöntemdir.

5.2. Bilgi İçeriğinin Değerlendirilmesi

Bir testin tanısal anlamda belirsizliği giderme miktarı şeklinde tanımlanabilecek olan bilgi içeriği, ilgili testin duyarlılık, seçicilik değerleri ile uygulandığı popülasyonda hastalığın önsel olasılığına göre değişmektedir. Çalışmamızda kendi çalışma grubumuzun önsel olasılığı kullanılarak her analiz için bilgi içeriği hesaplandı. Ancak bu bulgunun sadece bizim çalışmamıza benzer önsel olasılığa sahip olan bir popülasyon için geçerli olması nedeniyle, ek olarak genel bir ölçü verebilmek amacıyla, Diamond ve diğ.'nin (27,28) makalelerinde olduğu gibi tüm önsel olasılık değerleri için elde edilen bilgi içeriği grafiğinin eğri altındaki alanı hesaplandı. Ayrıca eğri altındaki alanlar kullanılarak BTKA'nın mükemmel bir teste kıyasla belirsizliği ne oranda azalttığı da hesaplandı. Bilgi kuramı yöntemiyle hesaplanan bilgi içeriğinin klinik kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği, sonuçların genellikle yorumlanması güç olan "bit" cinsinden verilmesidir. Bu nedenle mükemmel bir teste kıyasla belirsizliğin ne oranda azaltıldığı bilgisi klinisyenler açısından daha anlaşılır olma avantajına sahiptir.

BTKA'nın bilgi içeriğinin mükemmel bir teste kıyasla belirsizliği ne oranda azalttığına bakıldığında, segment temelli analizin belirsizliği %32,88 oranında, hasta temelli analizin ise %14,78 oranında azalttığı görüldü. Literatür taramamızda BTKA'nın tanısal değerini bilgi kuramı yöntemi ile araştıran bir araştırma bulamadığımızdan literatürle doğrudan karşılaştırma imkanı elde edemedik. Ancak bazı çalışmalardaki duyarlılık, seçicilik ve önsel olasılık değerleri kullanılarak bilgi kuramı yöntemi ile hesaplama yapıldığında şöyle sonuçlar elde edildi: Meijboom ve diğ.'nin (63) yaptığı prospektif çok merkezli çalışmanın sonuçları kullanılarak

hesaplama yapıldığında, mükemmel testle oranlandığında belirsizliğin hasta temelli analizde %39, segment temelli analizde ise %48 oranında azaldığı görüldü. Segment temelli analizin yapılmadığı başka bir prospektif ve çok merkezli çalışma (69) için benzer bir hesaplama yapıldığında hasta temelli analizde belirsizliğin %44 oranında azaldığı görüldü. Haman ve diğ.'nin (62) yaptığı metaanalizin verilerini esas alarak hesapladığımızda ise segment temelli analizde belirsizliğin %59, hasta temelli analizde %64 oranında azaldığı görüldü. Bu sonuçlara göre çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla belirsizlikte azalma oranının daha az olduğu görüldü. Bu durum bölüm 5.5'te ayrıntılı olarak anlatılan çalışmamıza ait bazı sınırlılıklarla açıklanabilir. Bu sınırlılıkların en önemlilerinden biri çalışma tasarımı ile ilgilidir. Çalışmamızdaki BTKA sonuçları hastane veritabanındaki raporlardan elde edildi. Bu raporların bir araştırma amaçlı değil de rutin pratiğin bir parçası olarak yazılmış olması sonuçları etkileyebilir. Ayrıca prospektif çalışmalarda standart ve kontrollü protokollerin uygulanması, metaanalizlerde genellikle belli standardın üzerindeki çalışmaların değerlendiriliyor olması bu tür çalışmalardaki bilgi içeriğinin yüksekliğini açıklayabilir.

BTKA ile IMA için belirsizliğin %90,7 oranında azaldığı görüldü (Aslında duyarlılığı ve seçiciliği 1,0 olduğundan belirsizlikte %100 azalma mevcuttur. Ancak hesaplamalarda duyarlılık ve seçicilik değerleri mükemmel test için 0,999999; IMA için 0,99 alındığından böyle bir sonuç elde edilmiştir). Ancak IMA'da darlık olan hastaların nispeten az olması nedeniyle bu bulgunun dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Daha önceden belirtilen nedenlerle LMCA'nın analizi dikkate alınmazsa, BTKA ile belirsizliğin (IMA'dan sonra) en fazla LAD için azaldığı (%35,87 oranında), belirsizlikteki azalma oranının en az Cx arterinde olduğu (%23,59) görüldü. Cx'e ait bu bulgu Cx'in anatomik özelliğinden dolayı BTKA'nın duyarlılığının az olmasıyla açıklanabilir. Düzeylere göre yapılan analizlerde belirsizliğin en fazla proksimal segmentte azaldığı (%39,41) görüldü. Bu bulgu da BTKA'nın tanısal değerini araştıran bilgi kuramı dışındaki yöntemlerin verileriyle uyumlu görünmektedir (71,72).

Bilgi içeriği, bir testin duyarlılık ve seçicilik değerlerini test öncesi olasılıklarla ağırlıklandırarak o testin tanısal değeri ile ilgili "genel" bir bilgi veren bir ölçüdür. Bir testin bilgi içeriğinin mükemmel bir testten elde edilen bilgi içeriğine

oranı da benzer şekilde “genel” bir ölçü olma özelliği taşımaktadır. Tanısal performansı gösteren “genel” bir ölçü kavramından kastedilen şey şudur: bilgi içeriği 2x2 bir tabloda, önsel olasılıklarla ağırlıklandırılmış bir şekilde, her gözeye ait (doğru pozitif ve negatif ile yanlış pozitif ve negatif) bilgiyi kapsamaktadır. Bilgi içeriğini değerlendirirken dikkate alınması gereken bu “genel” ölçü özelliğinin önemi uç bir örnek verilerek açıklanacak olursa; söz gelimi bir testin duyarlılık değeri %99, seçicilik değeri %10 olsun. Duyarlılığının çok yüksek olması nedeniyle negatif test sonucu çok değerli olmasına rağmen bu testin mükemmel bir teste kıyasla sağladığı belirsizlikte azalma oranı %3,1 gibi çok düşük bir değerde olacaktır. Bu değer, ilk bakışta bu testin fazla bir bilgi sağlamadığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak testin pozitif ve negatif test sonuçları için görelî entropi değerleri hesaplanırsa, negatif testin görelî entropi değerinin eğri altındaki alanının pozitif testte elde edilene göre 455 kat daha fazla olduğu görülür. Bilgi içeriği değerinin düşük bulunmasının nedeni sadece negatif test sonucunu değil bütün sonuçları dikkate alarak ve önsel olasılıklarla ağırlıklandırarak genel bir bilgi vermesidir. Bilgi içeriğinin eğri altındaki alanı ve mükemmel teste kıyasla sağladığı bilgi ilk kez Diamond ve diğ.’nin (27) çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada efor testinin bilgi içeriğinin ST segment çökmesi $\geq 2,5$ mm olanlarda $< 2,5$ mm olanlara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. İlk bakışta “ST segmenti ne kadar fazla çökerse tanısal anlamda o kadar fazla değerlidir” düşüncesine ters gelen bir sonuç elde edilmiş gibi görünmektedir. Diamond ve diğ.’nin bu çalışmasında görelî entropi değerleri hesaplanmamış olmasına rağmen, çalışmadaki duyarlılık ve seçicilik değerleri kullanılarak pozitif ve negatif test sonucunun görelî entropi değerleri hesaplandığında, pozitif testin görelî entropi değerinin eğri altında kalan alanının negatif test sonucu için elde edilene kıyasla 170 kat daha yüksek olduğu görülecektir (EAA I(+) için 0,92 bit, I(-) için 0,0054 bit). Bu açıdan bakıldığında bilgi içeriği bir testin tanısal performansı ile ilgili “genel” bir bilgi verdiğinden, özellikle duyarlılık veya seçicilik değerleri arasında belirgin farklılık olduğunda, iyi performans elde edilen bir test sonucuna ait bilgi, kötü bir performans gösteren test sonucu tarafından olumsuz bir şekilde etkilenmekte ve bir bakıma bilgi içeriğinin değeri kötü performans gösteren test sonucu tarafından dilüe edilmektedir şeklinde düşünülebilir.

5.3. Görelî Entropi Değerleri ile *Rule-in* ve *Rule-out* Potansiyelleri

Çalışmamızda pozitif ve negatif test sonucunun görelî entropi değerleri her analize ait önsel olasılık değerleri için ayrı ayrı hesaplandı. Ancak elde edilen bilgi sadece bu önsel olasılıklara sahip populasyonlar için geçerli olacağından, daha genel bir ölçü elde etmek amacıyla, tüm önsel olasılıklar için elde edilen pozitif ve negatif test sonucunun görelî entropilerinin eğri altındaki alanları da hesaplandı.

Pozitif ve negatif entropi değerlerinin eğri altındaki alanı en yüksek olan arter IMA idi ve bu arterin pozitif ve negatif entropi değerleri birbirine çok yakındı. IMA'nın duyarlılık ve seçiciliğinin çok yüksek olmasına bağlı olan bu durum, ciddi darlık bulunan IMA sayısının nispeten az olması nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

IMA dışındaki analizlere genel olarak bakıldığında, hasta temelli analiz dışında diğer analizlerin tümünde pozitif testin görelî entropi değerlerinin negatif teste kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Bu bulgu pozitif test sonucunun daha değerli olduğu şeklinde yorumlanabilir. Halbu ki çalışmamızda, hasta temelli analizde çok belirgin olmasa da, tüm analizlerde NPV değeri daha yüksek idi. İlk bakışta NPV değeri PPV değerinden daha yüksek olan bir testin pozitif sonucu için görelî entropi değerinin daha yüksek çıkması paradoks gibi görülebilir. Böyle bir durumda ilk önce, PPV ve NPV değerlerinin prevalanstan etkilendiği düşünülerek, bu değerlerin hesaplandığı önsel olasılık değerleri için karşılaştırmanın yapılması gereklidir. Ancak Tablo 4.3'teki değerlere bakıldığında, hasta temelli analiz dışındaki diğer tüm analizlerde, hesaplamanın yapıldığı önsel olasılık değerleri için yine pozitif testin görelî entropi değerinin negatif testin görelî entropi değerine göre daha yüksek olduğu görülecektir. Paradoks gibi görünen bu bulgu şu örnekle açıklanabilir: Göğüs ağrısı nedeniyle değerlendirilen ve yaşı, cinsiyeti ve koroner arter hastalığı için risk faktörleri sorularak önsel olasılığı %10 olarak değerlendirilen bir populasyonda bir test yapıldığını ve altın standart test esas alındığında 100 negatif sonuçtan 90'ının doğru negatif olduğunu varsayalım. Bu durumda testin NPV değeri %90 olacaktır. Bu populasyonda önsel olasılık %10 olduğuna göre, herhangi bir test yapılmaksızın sadece hastadan alınan bilgilere göre hasta olmama önsel olasılığı da NPV ile benzer şekilde %90 olacaktır. Bu durumda testin NPV değeri %90 gibi yüksek bir değerde olmasına rağmen aslında tanısal süreçte ek bir bilgi katmamaktadır. Bu durum PPV ve NPV'lerin önsel olasılıklarla birlikte değerlendirilmemesi sonucunda ortaya

çıkabilecek önemli bir yanılıgyı ortaya koymaktadır. Bu örnek için hesaplanan görelî entropiyi değerlendirmeye, önce tanımını hatırlatarak başlamakta fayda olacaktır: görelî entropi değeri iki olasılık dağılımı arasındaki uzaklığı gösteren bir ölçüdür. Tanı testleri açısından bakıldığında, belli bir test sonucunun olasılık dağılımı ile bu testin uygulandığı popülasyonun olasılık dağılımı (önsel olasılık) arasındaki uzaklığı gösterir. Yukarıdaki örnekte testin negatif çıkması halinde hasta olma olasılığı ile önsel olasılık değerleri aynı olduğundan iki olasılık dağılımı arasındaki uzaklık sıfır gibi düşünölebilir. Bu da o test sonucunun ek bir bilgi katmadığı anlamına gelir. Bu örnek özellikle belli bir önsel olasılık için verilen NPV ve PPV'nin, testin verdiği genel bilgiyi yansıtmayabileceğini gösterir. Bilgi kuramı yaklaşımda önsel olasılık değerleri de dikkate alındığından NPV için yukarıda anlatılan yanılığı giderilmiş olur. Bu açıdan bakıldığında görelî entropinin NPV ve PPV'ye göre daha anlamlı bir sonuç verdiği düşünölebilir. Her ne kadar görelî entropi grafiklerine benzer şekilde NPV ve PPV'nin önsel olasılıklara göre grafikleri çizilip hangi önsel olasılıkta hangi değeri aldığı görölebilse de, araştırmalarda çoğu kez çalışma grubuna ait önsel olasılık değerine göre hesaplanmış tek bir NPV ve PPV'nin verilmesi yanılığıya yol açabilmektedir.

Çalışmamızda PPV ve NPV'lerin eğri altındaki alanına bakıldığında, görelî entropide olduğu gibi, hasta temelli analiz ve IMA dışındaki diğer analizlerde PPV'nin eğri altındaki alanının daha büyük olduğu göröldü. Yani görelî entropi grafiklerinin eğri altındaki alanları ile PPV ve NPV'lerin eğri altındaki alanları benzer bilgi vermektedir. Eğri altındaki alanlar tüm önsel olasılıkları dikkate aldığından, testin genel olarak pozitif sonucunun mu negatif sonucunun mu daha iyi olduğu hakkında bilgi verir. Bu bilgi tek bir önsel olasılık için hesaplanan NPV ve PPV'lere kıyasla daha iyi bir ölçü gibi görönsede tanısal süreçte yererli olmayabilir veya yanıltıcı olabilir. şöyle ki; tanı testlerini herhangi bir önsel olasılıkta uygulamak yerine belli bir önsel olasılığa sahip olanlarda uygulamak hem ekonomik açıdan hem de etkinlik açısından daha uygun bir yaklaşımda gibi görünmektedir. Bu durumda testin hangi önsel olasılıkta daha fazla bilgi verdiğinin belirlenmesi önemlidir. PPV ve NPV grafiklerinin bükölme noktasına, görelî entropi grafiklerinin tepe noktasına denk gelen önsel olasılıklara kadar test giderek artan düzeyde bilgi verir. Bu önsel olasılık değerlerinden sonra yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlar artmaya başlar.

Çalışmamızda PPV ve NPV grafiklerinin bükülme noktalarına karşılık gelen önsel olasılık değerleri ile görelî entropilerin maksimumuna ulaştığı önsel olasılık değerlerinin birbirine çok yakın olduğu görüldü. Bu bilgiler ışığında, bütün önsel olasılıklar için geçerli bir ölçü kullanmak yerine, testin amacına göre tolere edilebilir düzeyde yanlış pozitif ve/veya yanlış negatif sonuçların görüldüğü önsel olasılık değerlerinde testi kullanmak daha uygun olabilir.

Hasta temelli analizde negatif testin görelî entropi değeri daha yüksek idi. Bu durum yukarıda da anlatıldığı gibi hasta temelli analizin testin gerçek duyarlılık ve seçicilik değerlerini değiştirmesine bağlı olabilir.

Bilgi içeriği ile ilgili başlıkta, bir testin bilgi içeriği ile mükemmel bir testin bilgi içeriği (eğri altındaki alanları) oranlanarak testin tanıya ait belirsizliği ne oranda giderdiğinin hesaplanabileceği anlatılmıştı. Görelî entropi değerleri için böyle bir yaklaşım uygun gibi görünmemektedir. Çünkü mükemmel bir test için, önsel olasılık değeri sıfır olduğunda pozitif testin görelî entropisi, önsel olasılık değeri 1 olduğunda ise negatif testin görelî entropisi sonsuz olmaktadır. Bu durumda herhangi bir değerın sonsuza uzanan bir grafiğin alanına oranlanması anlamlı olmayacaktır.

Çalışmamızda görelî entropi değerlerine paralel olarak hasta temelli analiz ve IMA için yapılan analiz dışındaki diğer tüm analizlerde P_{in} değeri P_{out} değerinden daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu değerlerin hem birbirlerine hem de sıfıra karşı istatistiksel açıdan anlamlılığı test edilmemiştir. Literatürde görelî entropinin eğri altındaki analizleri için varyans hesabı ve karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Tablo 5.5'teki sonuçlara bakıldığında, tanımlarına uygun olarak, pozitif test sonucunun görelî entropisi ile P_{in} değerinin, negatif test sonucunun görelî entropisi ile P_{out} değerinin paralellik gösterdiği görülebilir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir: pozitif testin görelî entropisi ile testin P_{in} değeri daha çok seçicilikten, negatif testin görelî entropisi ile testin P_{out} değeri ise daha çok duyarlılıktan etkilenmektedir. Buna göre duyarlılığı yüksek olan testin P_{out} değeri ve negatif test sonucu için görelî entropi değeri daha yüksek iken, seçiciliği yüksek olan bir testin P_{in} değeri ve pozitif sonucunun görelî entropisi daha yüksek olacaktır. Bu şekilde bir benzerlik olmasına rağmen iki yöntem arasındaki en önemli farklılık şudur; görelî entropi değeri önsel olasılığa göre değişen ve eğri altındaki alanı bütün

önsel olasılık değerlerini dikkate alınarak elde edilen bir ölçü iken, P_{in} ve P_{out} değerleri testin önsel olasılıktan bağımsız olarak değerini gösteren ölçülerdir. Bu nedenle P_{in} ve P_{out} değerleri ile belli bir önsel olasılık değerinde elde edilen görelî entropi değerinin verdiği bilgiler benzer olmayabilir. Bu durum çalışmamızın sonuçlarıyla açıklanacak olursa; çalışmamızda segment temelli analizde pozitif testin görelî entropisinin negatif testinkine göre daha büyük olduğu saptandı. Şekil 4.5-A'daki grafikte de bunu destekler nitelikte pozitif testin görelî entropisi daha yüksek olmakla birlikte, önsel olasılığın yaklaşık 0,8'den sonraki değerlerinde negatif testin görelî entropisi daha büyük olmaktadır. Bu durum test sonucunu değerlendiren ve önsel olasılığı dikkate alarak karar verecek olan bir hekim için görelî entropinin daha değerli olduğunu düşündürebilir.

Görelî entropi grafiklerine bakıldığında IMA ve hasta temelli analiz dışındaki diğer grafiklerde pozitif testin görelî entropisinin, önsel olasılığın yaklaşık %20 olduğu bir yerde maksimuma ulaştığı, negatif testin görelî entropisinin ise önsel olasılığın yaklaşık %65-70 olduğu bir bölgede maksimuma ulaştığı görülmektedir. Bu bilgi negatif test sonucu için yorumlanacak olursa; önsel olasılık %65-70 gibi bir değere ulaşıncaya kadar negatif testin olasılık dağılımı önsel olasılık dağılımından uzaklaşmakta, yani önsel olasılığa ek bilgi vermektedir. Önsel olasılığın %70 değerinden sonra, negatif testin görelî entropisi önsel olasılığa yaklaşmaktadır. Bu önsel olasılık aralığında populasyonun çoğu hastalardan oluştuğundan, negatif test sonucu genellikle yanlış negatif olmaktadır.

Çalışma grubumuzun verileri esas alındığında, görelî entropi değerlerinin eğri altındaki alanlarıyla PPV ve NPV değerlerinin eğri altındaki alanlarının benzer sonucu gösterdiği saptandı. Ancak mükemmel bir test için görelî entropi değeri sonsuza yaklaştığından, görelî entropilerin eğri altındaki alanlarını oranlayarak bir karşılaştırma yapmak uygun olmayacaktır. Bu durumda sadece elde edilen rakamlara göre örneğin "bir testin pozitif sonucunun görelî entropisinin eğri altındaki alanı 0,48 birimdir" şeklindeki bir ifade pek yönlendirici olmayacaktır. Diğer taraftan PPV ve NPV değerlerinin eğri altındaki alanı maksimum 1 olduğundan, bu değerleri 1'e yaklaşan testin daha değerli olduğu kolaylıkla söylenebilmektedir.

5.4. Farklı Senaryolara Göre Görelî Entropi, P_{in} ve P_{out} Ölçülerinin Değerlendirilmesi

Satır değişkeninin test sonucu, sütun değişkeninin hastalık durumu olduğu 2x2 bir tabloda, P_{in} ve P_{out} potansiyelleri bir bakıma aynı satırdaki her bir gözenin (“duyarlılık” ve “1 – seçicilik” gibi) arasındaki uzaklığa göre bir değer almaktadır. Bu uzaklığın değerine göre hastalık durumu ile ilgili bir Odds oranı elde edilir. Dolayısıyla elde edilen değer 1 olması durumunda testin hastalık tanısında bir katkısı olmadığı sonucu çıkar. Görelî entropi ise test öncesi ve test sonrası olasılık dağılımları arasındaki uzaklığa göre tanı testinin belli bir sonucunun (pozitif veya negatif) performansını belirler. Bu uzaklığın sıfır olması halinde testin tanısız değerinin olmadığı sonucuna varılır. Tablo 4.6’daki A ve B senaryolarına bakıldığında, aynı satırdaki değerlerin farkı sıfır olduğundan, P_{in} ve P_{out} değerleri 1’e; görelî entropi değerleri (eğri altındaki alanları) ise sıfıra eşit olur. Bu durum bu testlerin tanısız anlamda yönlendirici bir bilgi vermediği şeklinde yorumlanabilir. C ve D senaryolarına bakıldığında aynı satırdaki değerlerin farkı sıfırdan büyük olduğundan, P_{in} ve P_{out} değerleri 1’den; görelî entropi değerleri ise sıfırdan büyük olur. C senaryosunun duyarlılığı seçiciliğinden daha büyüktür ve bu senaryo için P_{out} değeri P_{in} değerinden; negatif testin görelî entropisi pozitif testten daha büyüktür. D senaryosunda bu bulguların tam tersinin elde edildiği görülmektedir.

D ve E senaryolarının duyarlılık değerleri aynı (0,6) iken, seçicilik değeri D senaryosunda daha fazladır (0,8’e karşılık 0,2). D senaryosunun seçiciliğinin fazla olması, bu senaryo durumunda P_{in} değerinin ve pozitif testin görelî entropisinin daha büyük olmasına yol açmıştır.

E ve F senaryolarında seçicilik değeri benzer (0,2) iken duyarlılık değeri E senaryosunda 0,6; F senaryosunda 0,9’dur. Tanı testlerinin duyarlılık ve seçiciliğe göre yol göstericiliği ve yukarıdaki bilgiler ışığında F senaryosunun, duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle, genel olarak daha değerli olduğu, özellikle de tanıyı dışlama potansiyelinin (P_{out} değerinin) ve negatif testin görelî entropisinin daha büyük olacağı düşünülebilir. Ancak sonuçlara bakıldığında P_{in} ve P_{out} değerleri ile görelî entropi değerlerinin tümünün F senaryosunda daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni Şekil 4.9; 4.10; 4.11 (A-D) ve 4.12(A-D)’lerde de görüldüğü gibi P_{in} ve P_{out} değerleri ile görelî entropi değerlerinin monotonik bir seyir

göstermemesidir. Bu özelliği P_{in} ve P_{out} değerleri ile görelî entropi değerlerinin bir testin tanısâl performansını değerlendirmede, özellikle de farklı testleri karşılaştırmada güçlük yaratabilir. Diğer taraftan LR değerlerinin, PPV ve NPV değerlerinin monotonik seyir göstermesi, değerlendirme kolaylığı açısından daha avantajlı olabilir.

5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızı oluşturan örneklem, hastane veritabanının belli bir zaman periyodu için taranması ve bu periyotta en geç 1 ay içinde hem BTKA hem de konvansiyonel koroner anjiyografisi yapılmış olan hastaların alınmasıyla oluşturuldu. Çalışmamız, örneklemin bu şekilde oluşturulmasına bağlı olarak birtakım kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan biri BTKA'sı negatif olan hastalara konvansiyonel koroner anjiyografi yapılmamış olmasıdır. Bu durumda yanlış negatif sonuçların atlanması söz konusu olabilmektedir. Doğrulama yanlılığı olarak adlandırılan bu yanlılık durumu her ne kadar kendi veri setimize ait bulgular dikkate alınarak düzeltilmiş olmasına rağmen tam bir düzeltme sağlanmamış olabilir. Bu şekildeki bir yanlılıktan korunmanın en doğru yolu her hastaya hem BTKA hem de BTKA sonucu ne olursa olsun koroner anjiyografi yapmaktır. Ancak etik nedenler ve düşük de olsa potansiyel riskleri nedeniyle böyle bir yaklaşım yapılamamıştır. Diğer bir kısıtlılık, hastalara ait göğüs ağrısının tipi, beden kütle indeksi gibi birçok klinik özelliklerin elde edilmemiş olmasıdır. Özellikle beden kütle indeksi gibi bazı özellikler BTKA'nın tanısâl performansını etkileyebilmektedir.

Birçok prospektif çalışmada kalsiyum skoru belli bir değerin üzerinde olanlar çalışma dışı bırakılmaktadır. Kalsiyum skorunun çok yüksek olması BTKA'nın tanısâl performansını etkileyebilir. Çalışmamızdaki hastalarda kalsiyum skoru dışlama kriteri olarak alınmadığından sonuçları etkileme potansiyeli söz konusu olabilir.

Çalışmamızda konvansiyonel koroner anjiyografi görüntülerinin tümü yeniden raporlandı ve bu raporlar esas alındı. Ancak BTKA görüntülerinin tümüne ulaşamadığından BTKA verileri raporlara dayalı olarak değerlendirildi. Raporların tümünün tek bir araştırmacı tarafından değerlendirilmemiş olması sonuçları

etkileyebilir. Ayrıca BTKA raporlarının araştırma amaçlı değil de rutin bir uygulama amaçlı yapılması da sonuçları etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tanı testlerinin performanslarını değerlendirmede bilgi kuramı yaklaşımı seyrek olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında bilgi içeriği değerlendirilmiş olup görelî entropinin, P_{in} ve P_{out} değerlerinin ve grafiksel yöntemlerin birlikte kullanıldığı ve karşılaştırıldığı araştırmalar daha az sayıdadır. Ülkemizde bu yöntemin kullanıldığı araştırmalar mevcuttur. Arslan ve diğ.'nin yaptığı farklı araştırmalarda bu yöntemler kullanılarak tanı testlerinin performansları değerlendirilmiştir (8,9,20).

Bu çalışmanın özelliklerinden biri BTKA'nın tanısal değerinin bilgi kuramı ile değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır. Ayrıca bilgi içeriğinin, görelî entropilerin, P_{in} , P_{out} değerlerinin ve grafiksel yöntemlerin tümünün birlikte kullanılarak değerlendirildiği ve PPV ve NPV değerleriyle karşılaştırıldığı nadir çalışmalardanır. Klinik açıdan bakıldığında, klasik tanı performans ölçüleri BTKA ile yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Klasik tanı performans ölçülerinin değerlendirildiği çoğu çalışmada PPV ve NPV değerleri sadece çalışma grubunun önsel olasılık değerleri için hesaplanmıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi kendi çalışmamızda da çalışma grubunun önsel olasılık değerlerinde BTKA'nın NPV değeri daha yüksek bulunmuştur. Ancak tüm önsel olasılıklar için eğri altındaki alanlar hesaplandığında, hasta temelli analiz dışında diğer analizlerde PPV'nin eğri altındaki alanının daha büyük bulunması, bu testin genel performansının pozitif test sonucu için daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Bilgi içeriğinin segment temelli analizde hasta temelli analize göre daha yüksek olduğu görüldü. Arterler arasında bilgi içeriği en yüksek olan IMA iken, düzeyler arasında en yüksek bilgi içeriği proksimal bölge için elde edildi. Hem çalışma grubunun önsel olasılık değerinde hem de tüm önsel olasılıklar kullanılarak elde edilen eğri altındaki alanların incelenmesinde, hasta temelli analiz dışındaki analizlerin tümünde pozitif testin görelî entropisi negatif testinkine göre daha yüksek idi. Görelî entropi değerleri kullanılarak BTKA'nın pozitif sonucunun, önsel olasılığın yaklaşık %20 düzeylerine kadar, negatif sonucunun ise önsel olasılığın yaklaşık %65-70 değerlerine kadar artan düzeyde bilgi verdiği, bu önsel olasılıkların

ötesinde verdiği bilginin giderek azaldığı sonucuna varıldı. Yöntem açısından elde edilen özgün sonuçlar ise şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Bilgi içeriğinin testin “genel” performansı hakkında bilgi verdiği, duyarlılık ve seçicilik değerleri arasında çok belirgin farklılık olması halinde iyi performans elde edilen test sonucunun etkisinin kötü performans gösteren test sonucu tarafından seyreltilmesine bağlı olarak bilgi içeriğinin düşük elde edilebileceği gösterildi. Bu yanılgıyı ortadan kaldırmak ve tanısal süreçte iyi performans gösteren test sonucundan faydalanıp faydalanılmayacağını belirlemek üzere her bir test sonucu için görelî entropilerin değerlendirilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.
- 2) PPV ve NPV değerlerinin önsel olasılıktan etkilendiği bilgisi ve bu nedenle oluşacak yanılgıların önsel olasılıkların da dikkate alınarak hesaplandığı görelî entropi ile ortaya çıkarılabileceği gösterildi.
- 3) Görelî entropi değerlerinin eğri altındaki alanları ile PPV ve NPV değerlerinin eğri altındaki alanlarının paralellik gösterdiği, ancak PPV ve NPV değerlerinin eğri altındaki alanlarının daha kolay yorumlanabileceği gösterildi.
- 4) Görelî entropilerin maksimuma ulaştığı önsel olasılıklar ile PPV ve NPV eğrilerinin bükülmesinin en belirgin olduğu önsel olasılıkların birbirine çok yakın olduğu görüldü. Bu bilginin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların artmaya başladığı önsel olasılığın belirlenmesi açısından faydalı olabileceği düşünöldü.
- 5) Farklı duyarlılık ve seçicilik değerlerinin uygulandığı senaryolarla hem görelî entropilerin hem de P_{in} ve P_{out} değerlerinin yanıltıcı sonuç verebileceği gösterildi. Bunun nedeni olarak da bu ölçülerin duyarlılık ve seçiciliğe bağlı değişiminin monotonik bir seyir göstermemesi olduğu kanısına varıldı. Bu açıdan monotonik seyir gösteren PPV, NPV ve LR değerlerinin yorumlanmasının daha kolay olacağı düşünöldü.
- 6) Tüm bu bilgilere dayalı olarak tanı testlerinin performanslarını değerlendirmede bilgi kuramının kullanılabileceği ancak yukarıda sayılan limitasyonların dikkate alınması gerektiği sonuçlarına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Zhou, X-H., Obuchowski, N.A. ve McClish, D.K. (2002). *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: Wiley-Interscience.
2. Akobeng, A.K. (2007). Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatrica*, 96, 338-341.
3. Benish, W.A. (2009). Intuitive and axiomatic arguments for quantifying diagnostic test performance in units of information. *Methods of Information in Medicine*, 48, 552-557.
4. Benish, W.A. (2003). Mutual information as an index of diagnostic test performance. *Methods of Information in Medicine*, 42, 260-264.
5. Benish, W.A. (2002). The use of information graphs to evaluate and compare diagnostic tests. *Methods of Information in Medicine*, 41, 114-118.
6. Benish, W.A. (1999). Relative entropy as a measure of diagnostic information. *Medical Decision Making*, 19, 202-206.
7. Oruç, Ö.E. ve Kanca, A. (2011). Evaluation and comparison of diagnostic test performance based on information Theory. *International Journal of Statistics and Applications*, 1, 10-13.
8. Arslan, U. (2002). *Tanı Testlerinin Performanslarının Bilgi Kuramı Yaklaşımı ile İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
9. Arslan, U. (2008). *Kullback-Leibler Uzaklığı ve Diğer Uzaklık Ölçüleri ile Tanı Testlerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara.
10. Sardanelli, F. ve Di Leo, G. (2009). *Biostatistics for Radiologists: Planning, Performing, and Writing a Radiologic Study*. Milan: Springer-Verlag Italia.
11. Sica, G.T. (2006). Bias in research studies. *Radiology*, 238, 780-789.

12. Zweig, M.H. ve Campbell, G. (1993). Receiver operating characteristic (ROC) plots - a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39, 1589-1589.
13. Akobeng, A.K. (2007). Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatrica*, 96, 487-491.
14. Samaniego, F.J. (2010). *A Comparison of the Bayesian and Frequentist Approaches to Estimation*. New York: Springer.
15. Pepe, M.S. (2003). *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford: Oxford University Press.
16. Shannon, C.E. ve Weaver, W. (1949). *The Mathematical Theory of Communication*. Urbana: University of Illinois Press.
17. Cover, T.M. ve Thomas, J.A. (2006). *Elements of Information Theory*. Hoboken, NJ: Wiley.
18. Tribus M. ve McIrvine, E.C. (Eylül 1971). *Energy and Information*. *Scientific American*, 224, 179-184.
19. Abreulima, C., Correia, D.M., Almeida, J., Antuneslopes, M. ve Cerqueiragomes, M. (1983). A new ECG classification system for myocardial infarction based on Receiver Operating Characteristic Curve analysis and information theory. *Circulation*, 67, 1252-1257.
20. Arslan, U., Bozkurt, B., Karaagaoglu, A.E. ve Irkeç, M.T. (2011). Evaluation of GDx parameters by using information theory. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41, 117-124.
21. Danford, D.A., Gutgesell, H.P. ve Mcnamara, D.G. (1986). Application of information theory to decision analysis in potentially prostaglandin responsive neonates. *Journal of the American College of Cardiology*, 8, 1125-1130.

22. Kaymakoglu B., A.U., Erkmen, A.M. ve Gökçay, D. (2007). *Evaluation of Breast Lesion Diagnostic Tests Using Information Graphs. HIBIT'07 International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics.*
23. Eeckhoudt, L., Melin, J., Vanbutsele, R., Saily, J.C., Robert, A., Brohet, C. ve diğerleri. (1985). An Information theory approach to the diagnosis of the presence and severity of coronary artery disease. *Methods of Information in Medicine*, 24, 141-148.
24. Pitkeathly, D.A., Evans, A.L. ve James, W.B. (1979). Use of information-theory in evaluating the contribution of radiological and laboratory investigations to diagnosis and management. *Clinical Radiology*, 30, 643-647.
25. Ulm, K., Sauer, E. ve Sebening, H. (1981). Evaluation of non-invasive examinations of coronary artery disease using information theory. *Methods of Information in Medicine*, 20, 213-216.
26. Detry, J.M.R., Robert, A., Luwaert, R.J., Rousseau, M.F., Brasseur, L.A., Melin, J.A. ve diğerleri. (1985). Diagnostic value of computerized exercise testing in men without previous myocardial infarction. A multivariate, compartmental and probabilistic approach. *European Heart Journal*, 6, 227-238.
27. Diamond, G.A., Hirsch, M., Forrester, J.S., Staniloff, H.M., Vas, R., Halpern, S.W. ve diğerleri. (1981). Application of information theory to clinical diagnostic testing. The Electrocardiographic Stress Test. *Circulation*, 63, 915-921.
28. Diamond, G.A., Forrester, J.S., Hirsch, M., Staniloff, H.M., Vas, R., Berman, D.S. ve diğerleri. (1980). Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *Journal of Clinical Investigation*, 65, 1210-1221.
29. Somoza, E. ve Mossman, D. (1990). Optimizing REM latency as a diagnostic test for depression using receiver operating characteristic analysis and information theory. *Biological Psychiatry*, 27, 990-1006.

30. Bernstein, L.H., Qamar, A., McPherson, C., Zarich, S. ve Rudolph, R. (1999). Diagnosis of myocardial infarction: Integration of serum markers and clinical descriptors using information theory. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 72, 5-13.
31. Kazmierczak, S.C., Catrou, P.G., ve Van Lente, F. (1995). Enzymatic markers of gallstone-induced pancreatitis identified by ROC curve analysis, discriminant analysis, logistic regression, likelihood ratios, and information theory. *Clinical Chemistry*, 41, 523-531.
32. Karakaya, J. (2012). *Üç Yönlü ROC analizi ve Ortak Değişken Düzeltmesi*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
33. Schneider, T.D. (2012). *Information Theory Primer*. Erişim: 01 Temmuz 2012, <http://alum.mit.edu/www/toms/papers/primer/primer.pdf>.
34. Sen, R.P. (2012). *Operations Researches: Algorithms and Applications*. New Delhi: PHI Learning.
35. Kullback, S. ve Leibler, R.A. (1951). On Information and Sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics.*, 22, 78-86.
36. Lee, W.C. (1999). Selecting diagnostic tests for ruling out or ruling in disease: the use of the Kullback-Leibler distance. *International Journal of Epidemiology*, 28, 521-525.
37. Emmert-Streib, F. ve Dehmer, M. (2009). *Information Theory and Statistical Learning*. New York: Springer,.
38. Carter, K.M., Raich, R. ve Hero, A.O. III. (2007). *Learning on statistical manifolds for clustering and visualization [Poster]*. *Proc. of 45th Annual Allerton Conference on Communication, Control, and Computing*. Monticello.
39. Garbarine, E., DePasquale, J., Gadia, V., Polikar, R. ve Rosen, G. (2011). Information-theoretic approaches to SVM feature selection for metagenome read classification. *Comput Biol Chem*, 35, 199-209.

40. Shutin, D. ve Zlobinskaya, O. (2010). Application of information-theoretic measures to quantitative analysis of immunofluorescent microscope imaging. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 97, 114-129.
41. Schneider, T.D. (2012). *Pitfalls in Information Theory and Molecular Information Theory*. Erişim: 01 Temmuz 2012, http://www.ccrnp.ncifcrf.gov/~toms/pitfalls.html#no_relative_entropy
42. Kleeman, R. (2012). *Information Theory and Predictability: Lecture 2: Important Functionals and Their Properties*. Erişim: 3 Temmuz 2012, <http://www.math.nyu.edu/faculty/kleeman/infolect2.pdf>
43. Benish, W.A. (2012). The channel capacity of a diagnostic test as a function of test sensitivity and test specificity. *Statistical Methods in Medical Research*, [Epub ahead of print], doi: 10.1177/0962280212439742.
44. Bailey, K.D. (1990). *Social Entropy Theory*. New York: State Univ of New York Pr.
45. Burgin, M. (2010). *Theory of Information: Fundamentality, Diversity and Unification*. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
46. Botbol, J.M. (1989). *Multivariate Clustering Based on Entropy*: United States Government Printing Office.
47. Metz, C.E., Goodenough, D.J. ve Rossmann, K. (1973). Evaluation of receiver operating characteristic curve data in terms of information theory, with applications in radiography. *Radiology*, 109 (2), 297-303.
48. Rifkin, R.D. (1981). Information content. *Circulation*, 64, 870-872.
49. Somoza, E. (1996). Eccentric diagnostic tests: redefining sensitivity and specificity. *Medical Decision Making*, 16, 15-23.
50. Somoza, E. ve Mossman, D. (1992). Comparing and optimizing diagnostic tests: an information-theoretical approach. *Medical Decision Making*, 12, 179-188.

51. Anderson, D.R., Burnham, K.P. ve Thompson, W.L. (2000). Null hypothesis testing: Problems, prevalence and an alternative. *Journal of Wildlife Management*, 64, 912-923.
52. Bartlett, M.S. (1952). The Statistical significance of odd bits of information. *Biometrika*, 39, 228-237.
53. Burnham, K.P. ve Anderson, D.R. (2001). Kullback-Leibler information as a basis for strong inference in ecological studies. *Wildlife Research*, 28, 111-119.
54. Hauser, J.R. (1978). Testing the accuracy, usefulness, and significance of probabilistic choice models: An information theoretic approach. *Operations Research*, 26, 406-421.
55. Baim, D.S. (2006). *Coronary Angiography*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
56. Mark, D.B., Berman, D.S., Budoff, M.J., Carr, J.J., Gerber, T.C., Hecht, H.S. ve diğerleri. (2010). ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 2663-2699.
57. Patel, M.R., Dehmer, G.J., Hirshfeld, J.W., Smith, P.K., Spertus, J.A., Masoudi, F.A. ve diğerleri. (2009). ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization : A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 73, E1-24.

58. Dewey, M. ve Kroft, L.J.M. (2011). Anatomy. Dewey, M. (Ed). *Cardiac CT* (s. 13-28). Berlin: Springer.
59. Begg, C.B., Greenes, R.A. (1983). Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics*, 39, 207-215.
60. Alpar, R. (2012). *Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik*. Ankara: Detay Yayıncılık.
61. Achenbach, S., Ropers, U., Kuettner, A., Anders, K., Pflederer, T., Komatsu, S. ve diğerleri. (2008). Randomized comparison of 64-slice single- and dual-source computed tomography coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1, 177-186.
62. Hamon, M., Morello, R., Riddell, J.W., Hamon, M. (2007). Coronary arteries: diagnostic performance of 16- versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography--meta-analysis. *Radiology*, 245, 720-731.
63. Meijboom, W.B., Meijjs, M.F., Schuijf, J.D., Cramer, M.J., Mollet, N.R., van Mieghem, C.A. ve diğerleri. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: A prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 2135-2144.
64. Arbab-Zadeh, A., Miller, J.M., Rochitte, C.E., Dewey, M., Niinuma, H., Gottlieb, I. ve diğerleri. (2012). Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59, 379-387.
65. Dewey, M., Vavere, A.L., Arbab-Zadeh, A., Miller, J.M., Sara, L., Cox, C. ve diğerleri. (2010). Patient characteristics as predictors of image quality and diagnostic accuracy of MDCT compared with conventional coronary

- angiography for detecting coronary artery stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. *American Journal of Roentgenology*, 194, 93-102.
66. Raff, G.L., Gallagher, M.J., O'Neill, W.W. ve Goldstein, J.A. (2005). Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 552-557.
67. Hausleiter, J., Meyer, T., Hadamitzky, M., Zankl, M., Gerein, P., Dorrlers, K. ve diğeri. (2007). Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial. *European Heart Journal*, 28, 3034-3041.
68. Abdulla, J., Abildstrom, S.Z., Gotzsche, O., Christensen, E., Kober, L., Torp-Pedersen, C. (2007). 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 28, 3042-3050.
69. Miller, J.M., Rochitte, C.E., Dewey, M., Arbab-Zadeh, A., Niinuma, H., Gottlieb, I. ve diğeri. (2008). Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *New England Journal of Medicine*, 359, 2324-2336.
70. Mowatt, G., Cook, J.A., Hillis, G.S., Walker, S., Fraser, C., Jia, X. ve diğeri. (2008). 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*, 94, 1386-1393.
71. Nasis, A., Leung, M.C., Antonis, P.R., Cameron, J.D., Lehman, S.J., Hope, S.A. ve diğeri. (2010). Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 320-detector row computed tomography. *American Journal of Cardiology*, 106, 1429-1435.

72. Meijer, A.B., O, Y.L., Geleijns, J., Kroft, L.J. (2008). Meta-analysis of 40- and 64-MDCT angiography for assessing coronary artery stenosis. *American Journal of Roentgenology*, 191, 1667-1675.

