



Tanı Testlerinin Değerlendirilmesi

ROC Analizi

Prof.Dr. Rian DİŞÇİ

**İstanbul Üniversitesi,
Onkoloji Enstitüsü
Kanser Epidemiyolojisi Ve Biyoistatistik Bilim Dalı**



Tanı Testleri

Klinik çalışmalarda, özellikle saha taramalarında, riskli olmayan, ekonomik ve kullanımı basit tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur.

Bir tanı testinin sonuçlarının değerlendirilmesi, ya tanı testinin gerçekten hasta olan ve olmayan kişilere uygulanmasıyla yada gerçeği yansıttığı kabul edilen temel tanı testi sonucuna göre yapılır.



Tanı Testleri

Bir tanı testinin değerlendirilmesinde genellikle aşağıda tanımlanan ölçütler kullanılır.

Tanımlar :

Duyarlılık (Sensitivity) : Hastalığın gerçekten var olduğu bilinen kişilerden yüzde kaçının önerilen yeni yöntemle tanınabildiğini gösterir.



Tanı Testleri

Özgüllük (Özgü değer, Specificity) :
Hastalığı taşımayanların (sağlam olanların) yüzde kaçının önerilen yöntemle tanınabildiğini gösterir.

Genel doğruluk (Accuracy) :
Hasta ve sağlam kişilerin yüzde kaçının önerilen yöntemle tanınabildiğini gösterir.



Tanı Testleri

Artı Yorum gücü (Positive predictive value) : Önerilen yöntemle artı bulguların ne oranda hastalık varlığını gösterdiğini (bilinen yöntemle uyumu) belirtir.

Eksi Yorum gücü (Negative predictive value) : Önerilen yöntemle eksi bulguların ne oranda hastalık olmadığına işaret ettiğini gösterir.



Tanı Testleri

Deneklere ait test sonuçları ve gerçek duruma ait bilgiler (2 x 2) tablosunda, aşağıdaki gibi özetlenebilir.

		Gerçek Durum		Toplam
		(+)	(-)	
Test Sonucu	(+)	a (DP)	b (YP)	a+b
	(-)	c (YN)	d (DN)	c+d
Toplam		a+c	b+d	a+b+c+d



Tanı Testleri

Tanımlarımızı aşağıdaki gibi verebiliriz.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{a}{a+c} = \frac{DP}{(DP+YP)}$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{d}{b+d} = \frac{DN}{(YP+DN)}$$

$$\text{Toplam Doğruluk} = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

		Gerçek Durum		Toplam
		(+)	(-)	
Test Sonucu	(+)	a (DP)	b (YP)	a+b
	(-)	c (YN)	d (DN)	c+d
Toplam		a+c	b+d	a+b+c+d



Tanı Testleri

$$\text{(+)} \text{ Yorum gücü} = \frac{a}{a+b} = \frac{DP}{DP+YP}$$

$$\text{(-)} \text{ Yorum gücü} = \frac{d}{c+d} = \frac{DN}{YN+DN}$$

		Gerçek Durum		Toplam
		(+)	(-)	
Test Sonucu	(+)	a (DP)	b (YP)	a+b
	(-)	c (YN)	d (DN)	c+d
Toplam		a+c	b+d	a+b+c+d



Tanı Testleri

Artı yorum gücü ve Eksi yorum gücü değerlerinin kullanılabilmesi için çalışmada elde edilen

(hasta sayısı / toplam denek sayısı)

yüzdesinin, hastalığın toplum içindeki görülme sıklığını (prevelansını) temsil ediyor olması gerekir.

Çalışma grupları ve toplum için geçerli olan prevelans ilişkisi aşağıdaki şekilden de açıkça görülebilir.



Tanı Testleri

Prevelans değerini hesaplamak istersek,

Toplum için,

$$P(D+) = (A) / (A+B)$$

Çalışma grupları için,

$$P(D+) = (a+c) / (a+b+c+d)$$

Hastalar	Sağlamalar	
D+	D+	D-
T+	a	b
T-	c	d
(A)	(B)	



Tanı Testleri

Toplum için geçerli olan,

$$\mathbf{P(D+) = (A) / (A+B)}$$

prevelans değerinin çalışma gruplarında da

$$\mathbf{(P(D+) = (a+c) / (a+b+c+d))}$$

geçerli olması gerekir.



Tanı Testleri

Çalışmada, sadece duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmak isteniyorsa prevalans değerinin temsil edilme şartı aranmaz.

Yine, prevalans değeri temsil edilmiyorsa ve Artı yorum gücü ve Eksi yorum gücü değerlerini kullanmak istiyorsak prevalans değerini de hesaba katarak, Artı yorum gücü ve Eksi yorum gücü değerlerini aşağıdaki ifadelerle hesaplayabiliriz



Tanı Testleri

Bayes Kuralı.

$$\text{Artı yorum gücü : } \frac{\text{duy. x pre.}}{\text{duy. x pre.} + (1 - \text{özg.})x(1 - \text{pre.})}$$

$$\text{Eksi yorum gücü : } \frac{\text{özg. x (1 - pre.)}}{\text{özg. x (1 - pre.)} + (1 - \text{duy.})x(\text{pre.})}$$



Tanı Testleri

Örnek 1.

BCPP (Breast Cancer Promoting Factor) testinin meme kanseri için tanı teğherlerini hasaplamak isteyelim.

BCPP testinin meme kanserli 400 hastada ve meme kanseri olmayan 1000 kadında uygulandığını ve elde edilen test sonuçlarının aşağıdaki tabloda özetlendiğini varsayalım.



Tanı Testleri

Test sonucu	Gerçek Durum		Toplam
	Hasta	Sağlam	
	Meme kanseri (+)	Meme kanseri (-)	
BCCP(+)	380	150	530
BCCP(-)	20	850	870
Toplam	400	1000	1400



Tanı Testleri

Tanı değerleri :

$$\text{Duyarlılık} = \frac{a}{a+c} = \frac{\text{DP}}{(\text{DP}+\text{YP})} = \frac{380}{400} = 0.95$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{d}{b+d} = \frac{\text{DN}}{(\text{YP}+\text{DN})} = \frac{850}{1000} = 0.85$$

$$\text{Toplam Doğruluk} = \frac{a+d}{a+b+c+d} = \frac{1230}{1400} = 0.88$$



Tanı Testleri

Elde edilen tanı yüzdeleri % 95 güven aralıkları ile birlikte sunulmalıdır.

	%	%95 CI
Duyarlılık	95	92 - 97
Özgüllük	85	83 - 87
Toplam Doğruluk	88	86 - 90



Tanı Testleri

Çalışma gruplarından elde edilen meme kanseri prevalans değerinin

$$(P(D+) = 400/1400 = 0.286)$$

toplum için geçerli olduğunu söyleyemeyiz.

Toplumdaki prevalans değerinin geniş çaplı araştırmalara dayanılarak tahmin edilmesi gerekir.

Toplumda meme kanseri prevalansının 0.01 olduğunu varsayalım.



Tanı Testleri

Bu durumda çalışma gruplarından elde edilecek Artı yorum gücü ve Eksi yorum gücü değerleri geçerli olmayacaktır.

$$\begin{array}{rcc} a & DP & 380 \\ (+) \text{ Yorum gücü } \neq & \frac{a}{a+b} = \frac{DP}{DP+YP} = \frac{380}{530} = 0.72 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcc} d & DN & 850 \\ (-) \text{ Yorum gücü } \neq & \frac{d}{c+d} = \frac{DN}{YN+DN} = \frac{850}{870} = 0.98 \end{array}$$



Tanı Testleri

Prevelans değerini hesaba katarak yorum gücü değerlerini hesaplayabiliriz.

$$\text{Artı yorum gücü} = \frac{\text{duy. x pre.}}{\text{duy. x pre.} + (1 - \text{özg.}) \times (1 - \text{pre.})}$$

$$\text{Artı yorum gücü} = \frac{(0.95) \times (0.01)}{(0.95) \times (0.01) + (1 - (0.85)) \times (1 - (0.01))}$$

$$\text{Artı yorum gücü} = 0.06$$



Tanı Testleri

$$\text{Eksi yorum gücü} = \frac{\text{özg. x (1- pre.)}}{\text{özg. x (1- pre.) + (1- duy.)x(pre.)}}$$

$$\text{Eksi yorum gücü} = \frac{(0.85) \times (1 - (0.01))}{(0.85) \times (1 - (0.01)) + (1 - (0.95)) \times (0.01)}$$

$$\text{Eksi yorum gücü} = 0.999$$



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

ROC (reciever operator characteristics curve) çözümlene yöntemi

Bu çözümlene yönteminde, belirli bir tanım aralığında sürekli değerler alan bir değişkenin (continuous variable, sürekli değişken) tanı testi olarak kullanımı amaçlanmaktadır.

ROC çözümlene yöntemini, MIA (melanom inhibating antigen) tümör marker değişkeninin (sürekli değişken) malin melanom tanısında kullanımına ilişkin bir örnek ile açıklamaya çalışalım.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Örnek 2.

Malin melanom tanısı konmuş 35 hastada ve sağlıklı 20 kişide (malin melanom hastası olmayan) MIA değerlerinin ölçüldüğünü ve elde edilen değerlerin aşağıdaki tablolarda özetlendiğini varsayalım.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Hasta grubu

(Malin melanom hastaları)

55,0	11,0	15,0	20,0	17,0	10,0	13,0
57,5	11,0	15,5	22,5	93,0	10,0	14,0
8,0	11,5	17,0	23,0	57,0	11,0	15,0
9,0	11,5	17,5	27,5	17,5	38,0	19,0
10,0	12,0	17,5	36,3	18,0	46,5	95,0



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Kontrol Grubu

(Malin melanom hastası olmayan)

15,0	9,6	10,8	11,5	9,6	15,7	11,7
8,0	13,5	8,2	9,0	15,1	12,8	11,6
13,7	16,4	21,2	10,4	12,0	12,7	



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Hasta grubu ve kontrol grubuna ait değerler küçükten büyüğe sıraya dizilerek sıralı değerlerden oluşan tablolar elde edilir.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Hasta grubu (Sıralı değerler)

(Malin melanom hastaları)

8,0	9,0	10,0	10,0	10,0	11,0	11,0
11,0	11,5	11,5	12,0	13,0	14,0	15,0
15,0	15,5	17,0	17,0	17,5	17,5	17,5
18,0	19,0	20,0	22,5	23,0	27,5	36,3
38,0	46,5	55,0	57,0	57,5	93,0	95,0



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Kontrol Grubu (Sıralı değerler)

(Malin melanom hastası olmayan)

8,0	8,2	9,0	9,6	9,6	10,4	10,8
11,5	11,6	11,7	12,0	12,7	12,8	13,5
13,7	15,0	15,1	15,7	16,4	21,2	



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Hasta ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler aşağıdaki gibi elde edilir.

Hasta Grubu (n=35)

Ar.Ort. = 25.21; SD = 22.08;

Medyan = 17.00 , Min.= 8 ; Maks. =95

Kontrol Grubu (n=20)

Ar.Ort. = 12.43; SD = 3.20 ;

Medyan = 11.85, Min.= 8 ; Maks. =21.2



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Çeşitli pozitiflik sınır değeri için (cut-off values, kesim değerleri) duyarlılık ve $(1 - \text{özgüllük})$ değerleri hesaplanır.

Hasta ve kontrol gruplar birlikte ele alındığında, en küçük değer 8 , en büyük değer ise 95 idi.

8 ile 95 arasında **en az 10 pozitiflik sınır değeri** belirlenir.

Örneğimiz için **8,10,12,14,16,18,20,25,30 ve 40** pozitiflik sınır değerlerini kullanalım.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Dikkat edilirse, kesim değerlerimiz 8 ile 20 arasında 2'şer artmakta, 20'den sonra ise 5'er artmaktadır.

Bunun nedeni gözlemlerimizin büyük çoğunluğunun 8 ile 20 arasında yer almasıdır.

Kesim değerlerinin sayısının artması ROC eğrisinin duyarlılığını artıracaktır.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Pozitiflik sınır değeri (cut-off value) 16 için duyarlılık ve özgüllük değerlerini hesaplamak isteyelim.

MIA \geq 16 ise test sonucu **pozitif (kişi hasta), aksine MIA $<$ 16 ise test sonucu **negatif** (kişi sağlıklı) kabul edilecektir.**

Hasta grubunda 19 kişide, kontrol grubunda ise 2 kişide MIA \geq 16 'dır.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

16 sınır değeri için;
doğru pozitif, yanlış
pozitif, yanlış negatif
ve doğru negatif
sayıları yandaki
tabloda
özetlenmektedir.

Test sonucu	Gerçek Durum		Toplam
	Hasta	Sağlam	
	Malin Melanom (+)	Malin Melanom (-)	
MIA (+)	19 DP	2 YP	21
MIA (-)	6 YN	18 DN	24
Toplam	35	20	55



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

$$\text{Duyarlılık} = 19/35 = 0.54$$

$$\text{Özgüllük} = 18/20 = 0.90$$

$$(1 - \text{özüllük}) = 1 - 0.90 \\ = 0.10$$

16 sınır değeri için
(0.10 ; 0.54) noktası elde edilir.

Test sonucu	Gerçek Durum		Toplam
	Hasta	Sağlam	
	Malin Melanom (+)	Malin Melanom (-)	
MIA (+)	19 DP	2 YP	21
MIA (-)	6 YN	18 DN	24
Toplam	35	20	55



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

ROC eğrisinin çizileceği noktaları, diğer tüm sınır değerleri için benzer işlemleri tekrarlayarak elde ederiz.

Duyarlılık, (y) ekseninde ve (1 – özgüllük) değerleri ise (x) ekseninde temsil edilir.

Tüm sınır değerleri için elde edilen duyarlılık, özgüllük ve (1 – özgüllük) değerleri aşağıdaki tabloda verilmektedir.



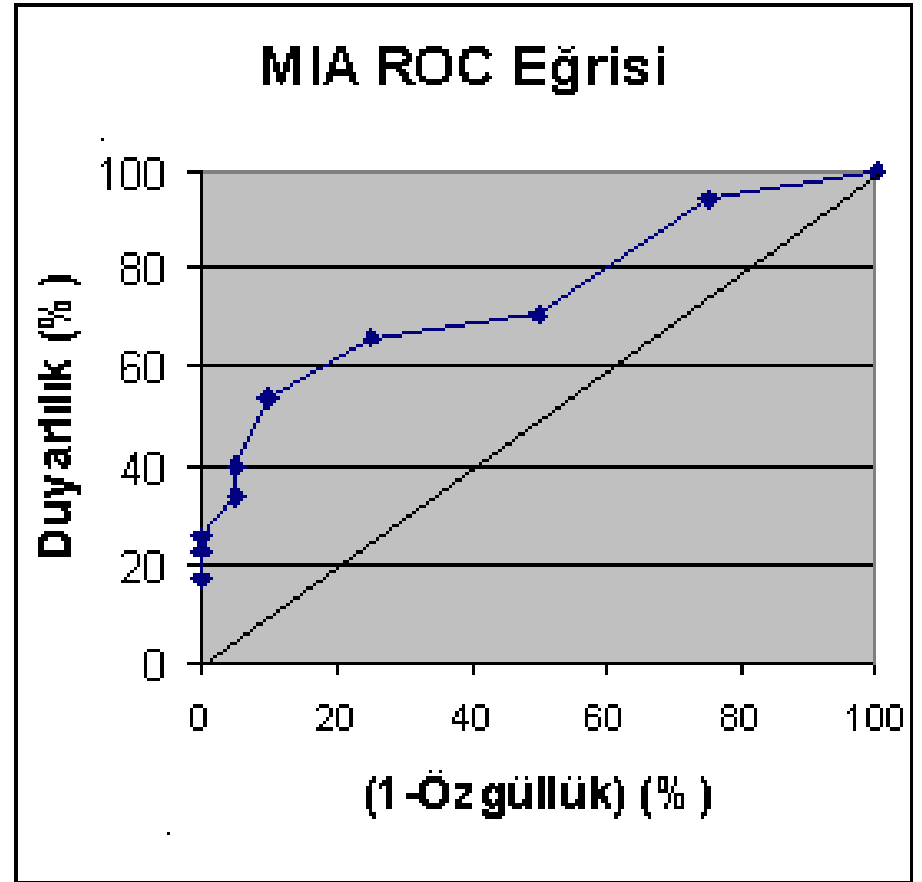
ROC ÇÖZÜMLEMESİ

MIA Pozitiflik Sınır Değeri (\geq)	Duyarlılık DP	%	Özgüllük DN	%	(1-özg.) %
8	35	100	0	0	100
10	33	94	5	25	75
12	25	71	10	50	50
14	23	66	15	75	25
16	19	54	18	90	10
18	14	40	19	95	5
20	12	34	19	95	5
25	9	26	20	100	0
30	8	23	20	100	0
40	6	17	20	100	0



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

10 ayrı pozitiflik sınır değeri için elde edilen **Duyarlılık ve (1-özgüllük)** koordinat değerlerini kullanarak **ROC** eğrisini çizeriz.

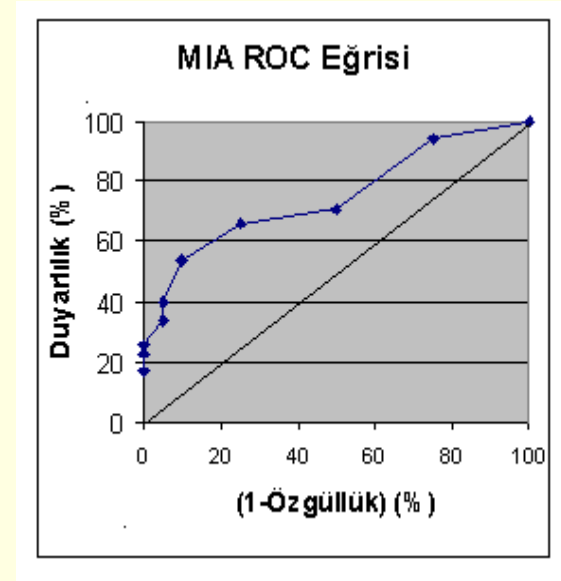


ROC ÇÖZÜMLEMESİ

MIA tümör marker değişkeninin tanı değerinin gücü (hasta ve sağlamı ayırt edebilme gücü) **ROC eğrisinin altında kalan alan** ile ifade edilir.

Alan değeri 1'e yaklaştıkça tanı değeri yükselir.

% 100 'lük tanı gücünde alan değeri 1'e eşit olur.

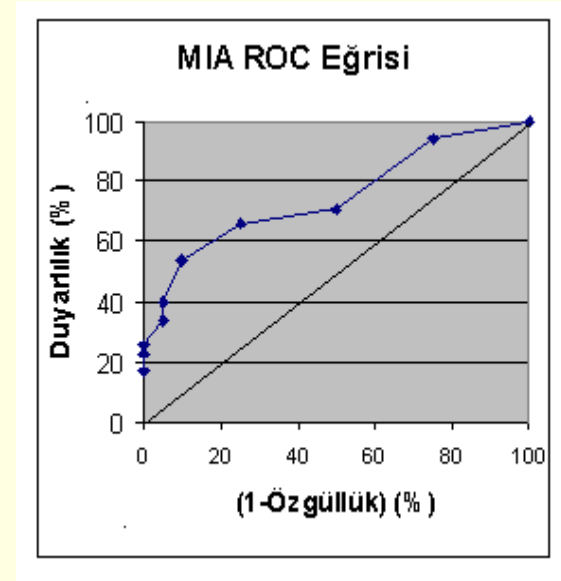




ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Eğri altında kalan alan ve % 95 güven sınırları belirlenir.

0.50 değerinin (kuramsal farksızlık) güven sınırlarının dışında kalması durumunda, istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değerinden bahsedebiliriz.



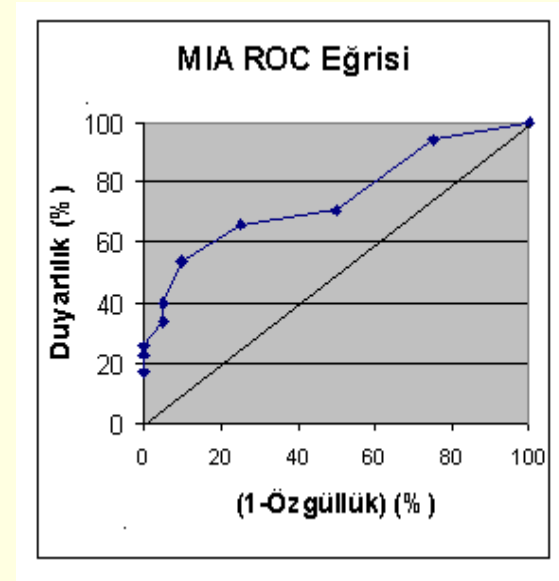


ROC ÇÖZÜMLEMESİ

En uygun pozitiflik sınır değeri, eğri üzerinde sol üst köşeye en yakın noktayı ((1-özg.);duy.) veren değerdir.

Örneğimizde, en uygun MIA pozitiflik sınır değeri 14 'dir. $MIA \geq 14$ için elde edilen

(0.25 ; 0.66) noktası, ROC eğrisi üzerinde sol üst köşeye en yakın olan noktadır.





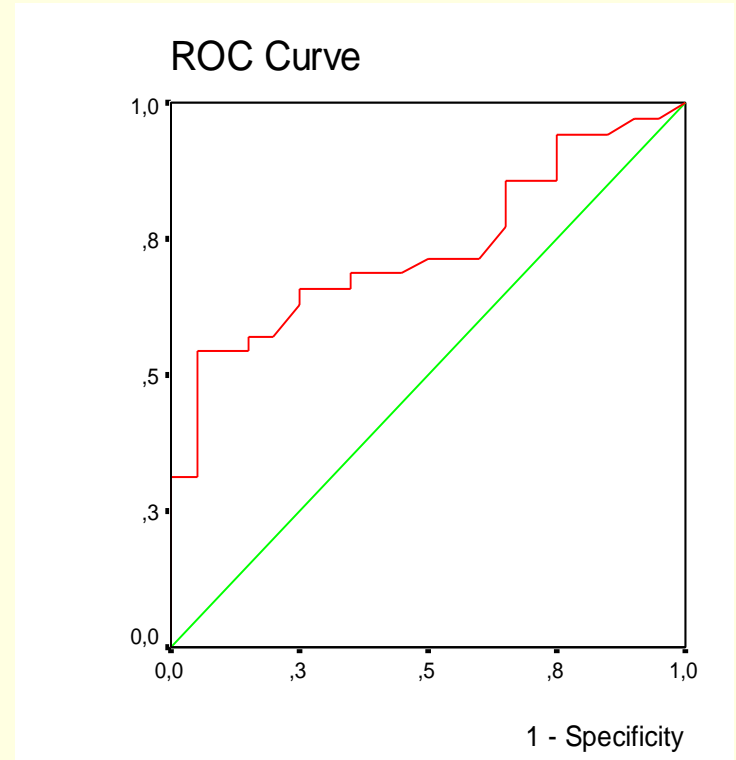
ROC ÇÖZÜMLEMESİ

**MIA değişkeninin ROC
çözümlemesi SPSS
programında yapıldığında eğri
altında kalan alan aşığıdaki
gibi elde edilir.**

0.732 ± 0.067

(%95 G.A. : 0.601 – 0.863)

**Buna göre, MIA değişkeninin
tanı değerinin istatistiksel
olarak anlamlı olduğunu
söyleriz.**





ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Örnek 3.

PSA, kolesterol ve trigliserit değişkenlerinin prostat kanserindeki tanılarının ROC analizi ile incelenmesi ve birbirleriyle karşılaştırması amaçlanmaktadır.

30 hasta ve 34 kontrolde ölçülen söz konusu 3 değişkene ait ölçümler ve SPSS programı kullanılarak yapılan ROC çözümlemesi sonuçları aşağıdaki tablolarda verilmektedir.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

HASTA NO	GRUP	PSA	KOLESTEROL	TRİGLİSERİT
1	1	4,01	276	172
2	1	3,51	188	123
3	1	4,02	214	90
4	1	4,69	218	156
5	1	5,15	193	178
6	1	5,26	194	276
7	1	4,26	192	207
8	1	8,98	252	181
9	1	8,70	245	85
10	1	13,90	191	80
11	1	13,30	269	183
12	1	56,10	255	176
13	1	4,70	190	104
14	1	5,62	187	259
15	1	9,13	175	84



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

16	1	6,56	229	227
17	1	6,32	248	91
18	1	6,74	203	85
19	1	5,91	191	69
20	1	5,51	201	209
21	1	7,03	167	103
22	1	6,88	142	85
23	1	20,50	218	174
24	1	12,95	196	120
25	1	14,34	137	88
26	1	30,77	168	86
27	1	17,71	222	123
28	1	8,71	221	282
29	1	7,12	268	222
30	1	16,11	236	125
31	2	1,28	246	121
32	2	1,47	202	166



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

33	2	3,70	172	189
34	2	3,27	115	142
35	2	2,18	154	88
36	2	0,16	162	96
37	2	2,54	152	74
38	2	4,01	225	81
39	2	3,66	156	144
40	2	2,34	89	68
41	2	0,94	229	228
42	2	3,61	162	79
43	2	3,50	184	99
44	2	0,54	229	129
45	2	2,10	219	153
46	2	1,93	189	96
47	2	3,59	326	202
48	2	2,88	135	126



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

49	2	3,02	195	158
50	2	0,36	218	186
51	2	0,55	162	62
52	2	0,62	202	60
53	2	0,90	214	98
54	2	2,09	207	170
55	2	2,10	219	153
56	2	1,06	295	286
57	2	1,56	192	68
58	2	0,39	242	215
59	2	2,88	204	87
60	2	1,93	172	95
61	2	1,08	295	296
62	2	0,81	179	168
63	2	2,15	169	205
64	2	2,09	247	223



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

PSA, kolesterol ve trigliserit değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler aşağıda verilmektedir.

Tablodan da görüldüğü gibi hasta ve kontrol grupları arasında sadece PSA değişkeni önemli bir farklılık göstermektedir.

		Mean	SD	N	Median	Min.	Maks.
H	PSA	10,82	10,46	N=30	6,96	3,51	56,10
K	PSA	1,98	1,14	N=34	2,09	0,16	4,01
H	kolesterol	209,53	35,82	N=30	202,00	137,00	276,00
K	kolesterol	198,76	49,69	N=34	198,50	89,00	326,00
H	trigliserit	148,10	63,88	N=30	124,00	69,00	282,00
K	trigliserit	141,50	63,10	N=34	135,50	60,00	296,00



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PSA

**Positive
if Greater Than or
Equal To**

Sensitivity

1 - Specificity

-0,840

1,000

1,000

0,260

1,000

0,971

0,375

1,000

0,941

0,465

1,000

0,912

0,545

1,000

0,882

0,585

1,000

0,853

0,715

1,000

0,824

0,855

1,000

0,794

0,920

1,000

0,765

1,000

1,000

0,735



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

1,070	1,000	0,706
1,180	1,000	0,676
1,375	1,000	0,647
1,515	1,000	0,618
1,745	1,000	0,588
2,010	1,000	0,529
2,095	1,000	0,471
2,125	1,000	0,412
2,165	1,000	0,382
2,260	1,000	0,353
2,440	1,000	0,324
2,710	1,000	0,294
2,950	1,000	0,235
3,145	1,000	0,206
3,385	1,000	0,176
3,505	1,000	0,147
3,550	0,967	0,147



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

3,600	0,967	0,118
3,635	0,967	0,088
3,680	0,967	0,059
3,855	0,967	0,029
4,015	0,933	0,000
4,140	0,900	0,000
4,475	0,867	0,000
4,695	0,833	0,000
4,925	0,800	0,000
5,205	0,767	0,000
5,385	0,733	0,000
5,565	0,700	0,000
5,765	0,667	0,000
6,115	0,633	0,000
6,440	0,600	0,000
6,650	0,567	0,000
6,810	0,533	0,000



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

6,955	0,500	0,000
7,075	0,467	0,000
7,910	0,433	0,000
8,705	0,400	0,000
8,845	0,367	0,000
9,055	0,333	0,000
11,040	0,300	0,000
13,125	0,267	0,000
13,600	0,233	0,000
14,120	0,200	0,000
15,225	0,167	0,000
16,910	0,133	0,000
19,105	0,100	0,000
25,635	0,067	0,000
43,435	0,033	0,000
57,100	0,000	0,000



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

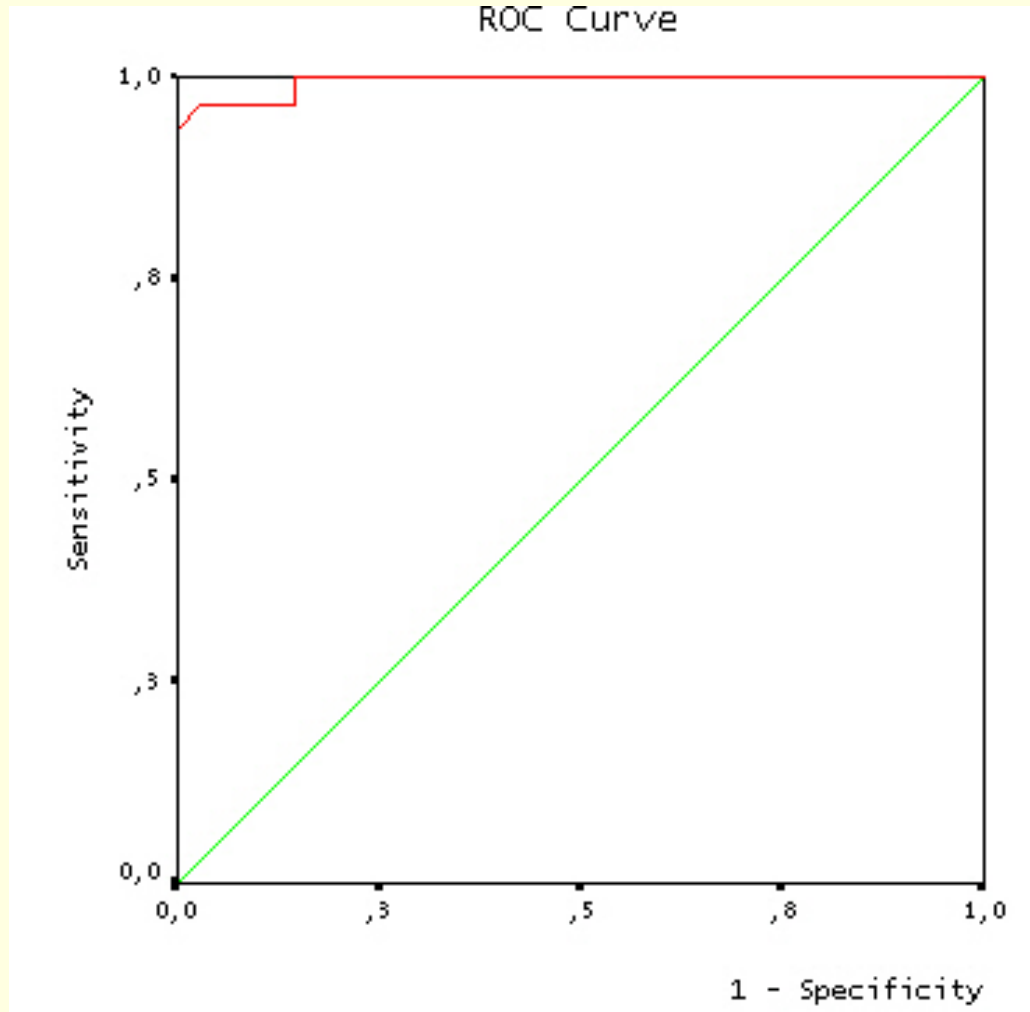
The test result variable(s): PSA has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group

The smallest cut-off value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cut-off value is the maximum observed test value plus 1.

All the other cut-off values are the averages of two consecutive ordered observed test values



ROC ÇÖZÜMLEMESİ





ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Area Under the Curve

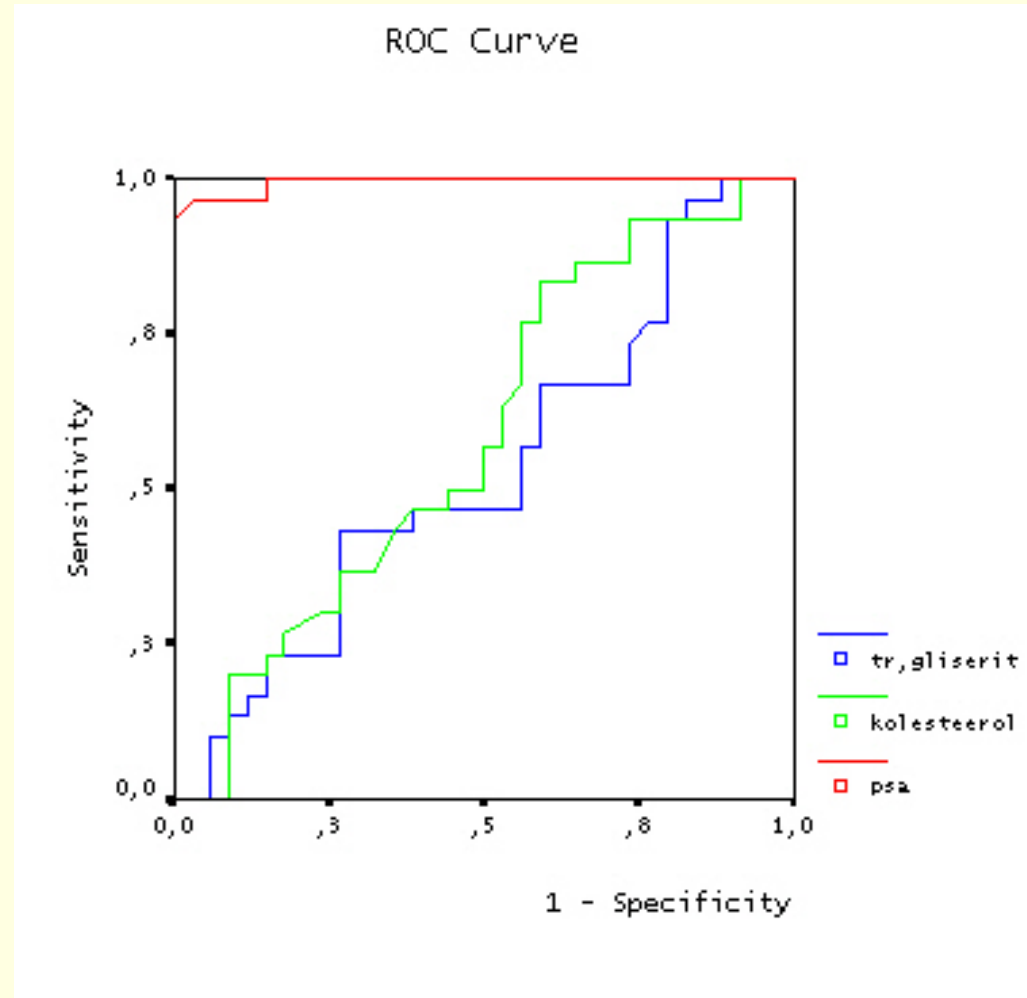
Test Result Variable(s): psa

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,995	,006	,000	,983	1,006

The test result variable(s): psa has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

ROC ÇÖZÜMLEMESİ





ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Area Under the Curve

95% Confidence Interval

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asym. Sig.	Lower Bound	Upper Bound
PSA	0,995	0,006	0,000	0,983	1,006
kolesteerol	0,584	0,072	0,247	0,444	0,725
trigliserit	0,534	0,073	0,643	0,390	0,677



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Sonuç olarak, prostat kanseri tanısında sadece PSA değişkeninin tanı değerinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Kolesterol ve trigliserit değişkenlerinin prostat kanserindeki tanı değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Her iki değişkende de 0.50 değeri güven aralığının içinde yer almaktadır.



ROC ÇÖZÜMLEMESİ

Prostat kanseri tanısında PSA 'nın en uygun pozitiflik sınır değeri 3.86 'dır.

PSA \geq 3.86 için

duyarlılık = 0.967,

özgüllük=0.971 ve

(1-özg.)=0.029 olarak hesaplanır.

Eğri üzerinde (0.029 ; 0.967) noktası sol üst köşeye (tam tanı (0;1) en yakın olan noktadır.