

Hatice ÇAKIR

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOİSTATİSTİK
ANABİLİM DALI



**SIRALI ÜÇ SINIFLI TANI GRUBU OLMASI
DURUMUNDA KULLANILAN ÜÇ BOYUTLU
ROC ANALİZİ YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Hatice ÇAKIR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ BİYOİSTATİSTİK
ANABİLİM DALI



**SIRALI ÜÇ SINIFLI TANI GRUBU OLMASI
DURUMUNDA KULLANILAN ÜÇ BOYUTLU ROC
ANALİZİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hatice ÇAKIR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Doç.Dr. Deniz SİĞİRLİ

BURSA-2021

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum
“Sıralı Üç Sınıflı Tanı Grubu Olması Durumunda Kullanılan Üç Boyutlu ROC Analizi
Yöntemlerinin Karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına
kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını
ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir
ve beyan ederim.

Hatice ÇAKIR

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

29/11/2021

Adı Soyadı: Hatice ÇAKIR

Anabilim Dalı: Biyoistatistik Anabilim Dalı

Tez Konusu: Sıralı Üç Sınıflı Tanı Grubu Olması Durumunda Kullanılan Üç Boyutlu ROC Analizi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Doç.Dr.Deniz SİĞİRLİ

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İki Boyutlu ROC Analizi.....	4
2.1.1. ROC Analizi ve Tahmin Edilmesi.....	4
2.1.1.1. Parametrik Yöntem ile ROC Eğrisinin Tahmin Edilmesi.....	7
2.1.1.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Eğrisinin Tahmin Edilmesi.....	10
2.1.2. ROC Eğrisi Altında Kalan Alan.....	11
2.1.2.1. Parametrik Yöntem ile ROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Tahmin Edilmesi.....	11
2.1.2.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Tahmin Edilmesi.....	13
2.1.2.3. Eğri Altında Kalan Alanın İstatistiksel Anlamlılık Testi.....	13
2.1.2.4. İki ROC Eğrisi Altında Kalan Alan Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi.....	14
2.2. Üç Boyutlu ROC Analizi.....	15
2.2.1. ROC Yüzeyinin Tahmin Edilmesi.....	16
2.2.1.1. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Yüzeyinin Tahmin Edilmesi.....	18
2.2.1.2. Parametrik Yöntem ile ROC Yüzeyinin Tahmin Edilmesi.....	23
2.2.2. ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Hesaplanması.....	26
2.2.2.1. Parametrik Yöntem ile ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Hesaplanması.....	28
2.2.2.1.1. Parametrik Yöntem ile Tahmin Edilen VUS'un Varyansı.....	29
2.2.2.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Hesaplanması.....	33
2.2.2.2.1. Parametrik Olmayan Yöntemle ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Varyansının Hesaplanması.....	33
2.2.2.2.2. ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Varyansının Bootstrap Tekniği ile İncelenmesi.....	34
2.2.3. ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin İstatistiksel Anlamlılık Testi..	34
2.2.4. İki Yüzey Altında Kalan Hacmin Karşılaştırılması.....	35
2.2.5. Üç Boyutlu ROC Analizinde Optimal Kesim Noktasının Belirlenmesi	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38

4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR.....	53
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	56
TEŞEKKÜR.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	59

TÜRKÇE ÖZET

Hastalık durumu üç sınıflı olduğunda bir tanı testinin performansının değerlendirilmesinde üç boyutlu ROC analizi kullanılmaktadır. Üç boyutlu ROC analizinde tanı testinin performansı ROC yüzeyi ve yüzey altında kalan hacim (ROC yüzeyi altındaki hacim-VUS) ile değerlendirilmektedir. Bu tez çalışması ile sağlık alanındaki çalışmalarda sıklıkla karşılaşılan üç sınıflı sıralı bir hastalık durumu olduğunda, hastaları bu sınıflardan birine ayırmada kullanılacak sürekli bir tanı testinin performansının değerlendirilmesinde kullanılan üç sınıflı ROC analizi yöntemleri incelenmiş, VUS için kullanılan tahmin edicilerin performansları farklı senaryolar altında simülasyon çalışması ile karşılaştırılmıştır. Simülasyon çalışmasından elde edilen sonuçlara göre her üç grubun da normal dağılıma sahip olduğu ve tanı testinin orta, yüksek ve çok yüksek düzeyde bir tanısallığa sahip olduğu senaryolar için, VUS'un tahmininde kullanılan parametrik yöntemin parametrik olmayan yöntemlere göre belirgin bir üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Ayrıca üç grubun da normal dağılımdan geldiği ve çok yüksek VUS değeri veren durumda; parametrik ve parametrik olmayan yöntemler arasındaki farkın tamamen ortadan kalktığı, örneklem büyüklüğünün HKOK ve yanlılık bakımından yöntemlerin performanslarına bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Sağlıklı grubun tanı testinin normal, hasta grubun tanı testinin ise sağa çarpık dağılım gösterdiği orta düzeyde performansa sahip üç sınıflı bir tanı testi için, bütün örneklem büyüklüklerinde parametrik olmayan yöntemin parametrik yöntemlere göre daha iyi sonuç verdiği ve örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte parametrik olmayan yöntemin parametrik yöntemlere göre üstünlüğünün arttığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ROC Analizi, Üç Boyutlu ROC Analizi, ROC Yüzeyi Altındaki Hacim-VUS

İNGİLİZCE ÖZET

Comparison of Three-Dimensional ROC Analysis Methods Used for Three Ordered Diagnostic Groups

Three-dimensional ROC analysis is used to evaluate the performance of a diagnostic test when the disease status is three-class. In three-dimensional ROC analysis, the performance of the diagnostic test is evaluated with the ROC surface and the volume under the surface (volume below the ROC surface-VUS). In this thesis, three-class ROC analysis methods used to evaluate the diagnostic performance of a continuous diagnostic test to be used to classify patients into three ordered disease class that is frequently encountered in health studies were examined and the performances of the estimators used for VUS were compared with the simulation study under different scenarios. According to the results obtained from the simulation study, it was observed that the parametric method used in the estimation of VUS did not provide a significant advantage over the non-parametric method for scenarios where all three groups had a normal distribution and the diagnostic test had a medium, high and very high diagnostic performance. In addition, in the case where it comes from the normal distribution in its three groups and gives a very high VUS value; It was observed that the difference between parametric and non-parametric methods disappeared completely, and the sample size had no effect on the performance of the methods in terms of AQC and bias. For a three-class diagnostic test with moderate performance, where the diagnostic test of the healthy group is normal and the diagnostic test of the patient group is skewed to the right, the non-parametric method gives better results than the parametric method in all sample sizes, and with the increase in the sample size, the non-parametric method is better than the parametric method superiority has increased.

Keywords: ROC Analysis, Three-Dimensional ROC Analysis, Volume Below The ROC Surface-VUS

1.GİRİŞ

Alıcı işlem karakteristik (ROC) eğrisi ilk olarak sinyal ve gürültü arasındaki ilişkiyi gözlemleyerek radar sinyallerini analiz etmek amacıyla ikinci dünya savaşı sırasında ortaya çıkmış ve daha sonra 1950'lerin başından beri aktif bir araştırma alanı olmuştur (Peterson, Birdsall , & Fox , 1954; Green , & Swetsb , 1966). Sonraları ROC eğrisi analizi, medikal tanı sistemlerinin doğruluğunu değerlendirmek için kullanılan popüler bir yöntem haline gelmiştir (Lusted , 1960; Lusted , 1971; Swets , 1977).

ROC eğrisi, iki sınıflı bir sınıflandırma probleminde bir tanı testi veya biyobelirtecin sınıflandırma performansını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir (Hanley, 1989). ROC eğrisi, tanı koymak amacıyla kullanılan bir değişkenin aldığı tüm değerlerin sırasıyla kesim noktası olarak kabul edilmesiyle hesaplanacak olan duyarlılık değerlerinin, testin 1 – tanımlayıcılık (Yanlış Pozitif Oranı–*YPO*) değerlerine karşı çizilmesi ile elde edilir. Her kesim noktasındaki gerçek pozitif oranı (*GPO*) ve *YPO*'na karşılık gelen noktalar birleştirilerek ROC eğrisi elde edilir. Tanı testinin hasta ve sağlıklı popülasyonları ayırt etmedeki tanısal performansını tek bir değer ile ifade etmek için eğri altında kalan alan (AUC) ölçütü önerilmiştir (Metz, 1978). AUC, hastalar arasından rasgele seçilen bir birimin tanı testi değerinin sağlıklılar arasından rasgele seçilen bir birimin tanı testi değerinden büyük olması olasılığına eşittir ve iki sınıflı bir tanı testinin performansının ölçülmesi için en yaygın olarak kullanılan ölçüttür (Nakas, 2014). Mükemmel ayırma performansına sahip bir tanı testi için AUC değeri 1'dir. 0,5'e yakın AUC değerini veren bir tanı testinin, genel olarak düşük ayırma performansına sahip olduğu kabul edilir (Nakas, 2014).

Günümüzde ROC eğrisi ve AUC, iki sınıflı bir sınıflandırma probleminde tanı testinin performansının değerlendirilmesinde hala önemli araçlardır. Ancak gerçek durumda, bazı tanısal kararlar ikili bir seçimle sınırlı olmayıp, birçok patolojik durum düşük risk, orta risk veya yüksek risk olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte

pek çok hastalıkta, hastalık başlamadan önce genellikle bir geçiş aşaması mevcuttur. Çoğu hastalığın geri dönüşü olmayan doğası nedeniyle, geçiş evresinin erken tanınması, zamanında müdahale yapılma şansını sağlayacaktır. Bir hastalığın erken evredeki tanısı genellikle, sıralı ölçekli ölçülmüş üç kategorili bir tanı grubu içerir (Li, & Fine, 2008). Bu durumda iyi bir tanı testi, bu üç sıralı tanı grubundan herhangi iki grup arasında iyi bir ayırım yapabilme performansına sahip bir test olacaktır (Kang, & Tian, 2013). Tanı testinin performansı, birimlerin bu üç sıralı gruptan birine doğru şekilde sınıflandırılma olasılıkları ile ölçülecektir. Her üç tanı grubunu da ayıran iyi bir tanı testi tıbbi uygulama için değerli olacaktır.

ROC eğrisi analizi kavramları, üç sınıf ve çok sınıflı sınıflandırma problemlerini barındıracak şekilde genişletilmiştir. ROC yüzeyi kavramı, üçlü sınıflandırma probleminde tanısız belirleyicilerin değerlendirilmesi için ROC eğrisinin doğal bir genellemesi olarak önerilmiştir. Üçlü sınıflandırma problemi için ROC yüzeyi ilk kez Scurfield (1996) tarafından tanıtılmıştır. ROC yüzeyinin altındaki hacim (Volume Under the ROC Surface-VUS), söz konusu tanı testinin teşhis doğruluğunun değerlendirilmesinde bir indeks olarak önerilmiştir. Daha sonra üçlü sınıflandırma problemi için ROC analizinin parametrik tahmin yöntemleri, Mossman (1999) ve Heckerling (2001) tarafından çalışılmıştır. VUS'un parametrik olmayan tahmini Dreiseitl, Ohno-Machado, & Binder (2000) tarafından ortaya konulmuştur. ROC yüzeyinin parametrik olmayan tahmininin çoklu sınıflandırma problemlerinde geliştirilmesi Nakas, & Yiannoutsos (2004) tarafından da çalışılmıştır. Xiong, Belle, Miller, & Morris (2006), Nakas ve arkadaşları (2004)'nın çalışmalarını destekleyen biçimde, VUS'un parametrik tahmini üzerinde çalışmışlardır. Li & Zhou (2009), Hsieh & Turnbull (1996) ve Nze Ossima, Daures, Bessaoud, & Tretarre (2013) iki sınıflı ROC eğrisinin yarı parametrik tahmini için yaptıkları çalışmaları, üç sınıflı probleme genelleyerek ROC yüzeyinin yarı parametrik tahminini önermişlerdir. Ortak değişken olması durumunda sürekli bir tanı testi için ROC yüzeyi tahmini Li, Zhou, & Fine (2012) tarafından yapılmıştır.

Mümkün hastalık durumunun üç sıralı kategoriden birine ait olduğu durumlarda kullanılan sürekli bir tanı testinin performansının değerlendirilmesinde, VUS bir tanısız doğruluk ölçütü olarak önerilmiştir. Bu çalışmada, üç sıralı tanı grubu olması durumunda kullanılmak üzere önerilmiş olan parametrik ve parametrik

olmayan VUS tahmin edicilerinin, farklı örneklem büyüklükleri ve farklı dağılımlardaki performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İki Boyutlu ROC Analizi

2.1.1. ROC Analizi ve Tahmin Edilmesi

ROC eğrisinin elde edilmesi için ilk olarak 2×2 boyutunda çapraz tablo elde edilmelidir. 2×2 boyutlu çapraz tablo ile bir kesim noktası için altın standart test sonucu ile tanı testi sonuçlarının uyumu belirlenir. Belirlenen herhangi bir kesim noktası (c) için nicel bir tanı testi, olumlu ve olumsuz olacak şekilde iki sınıflı hale getirilir ve bu sayede 2×2 boyutlu çapraz tablo oluşturulur. Gözlemlenen test sonuçlarının en küçük değerinden en büyük değerine kadar her değer, ayrı ayrı kesim noktası olarak alınır ve her biri için 2×2 boyutlu çapraz tablo oluşturulur. 2×2 boyutlu çapraz tablonun gösterimi tablo 1’de yer almaktadır. GP ; gerçek pozitiflerin sayısı, YP ; yanlış pozitiflerin sayısı, GN ; gerçek negatiflerin sayısı, YN ; yanlış negatiflerin sayısını göstermek üzere; GPO (duyarlılık), gerçek negatif oranı (GNO , tanımlayıcılık), YPO ve yanlış negatif oranı (YNO) tablodan aşağıda belirtilen eşitlik 2.1-2.4’deki gibi elde edilebilmektedir (Pepe, 2003).

Tablo 1. Altın standart test sonucuna göre tanı testinin sonuçları (2×2 boyutlu çapraz tablo)

		GERÇEK DURUM		
		(Altın Standart Test)		
		Hasta	Sağlıklı	Toplam
Tanı Testi	Pozitif	GP	YP	$GP + YP$
	Negatif	YN	GN	$YN + GN$
	Toplam	$GP + YN$	$YP + GN$	$GP + YP + YN + GN = n$

GP : gerçek pozitiflerin sayısı, YP : yanlış pozitiflerin sayısı, YN : yanlış negatiflerin sayısı, GN : gerçek negatiflerin sayısı, n : toplam birim sayısı

Duyarlılık (GPO), hastalık mevcut olduğunda testin pozitif olarak sonuçlanması olasılığıdır ve eşitlik 2.1’deki gibi elde edilir.

$$Duyarluluk = GP / (GP + YN) \quad (2.1)$$

Tanımlayıcılık (GNO), hastalık mevcut olmadığında testin negatif sonuçlanması olasılığıdır ve eşitlik 2.2'deki gibi elde edilir.

$$Tanımlayıcılık = GN / (YP + GN) \quad (2.2)$$

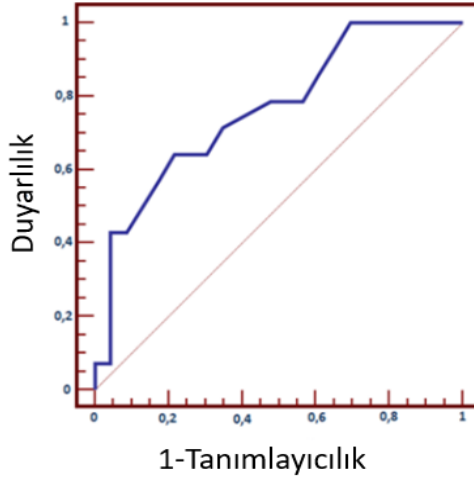
YPO , hastalık mevcut olmadığı halde testin hatalı olarak pozitif sonuç vermesi olasılığıdır ve eşitlik 2.3'deki gibi elde edilir.

$$YPO = YP / (YP + GN) = 1 - Tanımlayıcılık \quad (2.3)$$

YNO , hastalık mevcut olduğu halde testin hatalı olarak negatif sonuç vermesi olasılığıdır ve eşitlik 2.4'deki gibi elde edilir.

$$YNO = YN / (GP + YN) = 1 - Duyarluluk \quad (2.4)$$

ROC eğrisi her bir kesim noktası için 2×2 boyutlu çapraz tablodan elde edilen duyarlılık ve tanımlayıcılık değerleri ile çizilmektedir. x ekseninde $1 -$ tanımlayıcılık (YPO), y ekseninde duyarlılık (GPO) olmak üzere şekil 1'deki gibi elde edilmektedir (Pepe, 2003).



Şekil 1. ROC eğrisi

İki sınıflı bir sınıflandırma probleminde hasta grupta yer alan birimlere ait tanı testi X ve sağlıklı grupta yer alan birimlere ait tanı testi Y rasgele değişkenleri ile gösterildiğini ve genel olarak, X 'den alınan değerlerin Y 'den elde edilen değerlerden daha büyük olduğunu, ancak X ve Y 'nin mükemmel bir şekilde ayrılmadığını, yani iki sınıftan gelen ölçümler arasında bir miktar örtüşme olduğunu varsayalım. Hasta ve sağlıklı grubun test sonuçları için gözlem değerleri sırasıyla x_1, x_2, \dots, x_n ve y_1, y_2, \dots, y_m ; kümülatif dağılım fonksiyonları sırasıyla $F(x)$ ve $G(y)$ olsun.

c kesim noktası için,

$$F(c) = P(X \leq c) = 1 - P(X > c) = 1 - \text{duyarlılık} \quad (2.5)$$

$$G(c) = P(Y \leq c) = \text{tanımlayıcılık} \quad (2.6)$$

olmak üzere, teorik ROC eğrisi, mümkün tüm c değerleri için $[1 - G(c); 1 - F(c)]$ 'nin grafiğidir. ROC eğrisini fonksiyon olarak tanımlamak için $1 - \text{tanımlayıcılık}$ eşitlik 2.7'deki gibi yazılabilir.

$$1 - \text{tanımlayıcılık} = YPO = P(Y > c) = 1 - G(c) = S_Y(c) = u \quad (2.7)$$

$S_Y(\cdot)$, sağlıklı birimler için sağkalım fonksiyonu olmak üzere eşitlik 2.7 yardımıyla, $c = S_Y^{-1}(u)$ biçiminde yazılabilir. Buradan duyarlılık eşitlik 2.8'deki gibi elde edilir.

$$\text{duyarlılık} = GPO = P(X > c) = S_x(c) = S_x[S_Y^{-1}(u)] \quad (2.8)$$

Bu ifadeler yerine konulduğundan ROC eğrisi sağkalım fonksiyonları veya kümülatif dağılım fonksiyonları cinsinden eşitlik 2.9 ve eşitlik 2.10'daki gibi yazılabilir.

$$ROC(u) = S_x[S_Y^{-1}(u)], u \in U \quad (2.9)$$

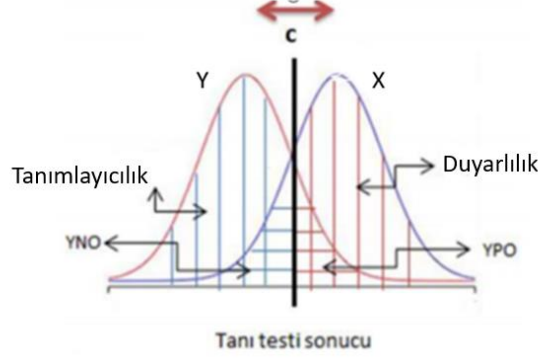
$$ROC(u) = 1 - F(x)[G(y)^{-1}(1 - u)] \quad (2.10)$$

Burada $G(y)^{-1}$ sağlıklı grubun tanı testi için kantil fonksiyonudur. Bu durumda ROC eğrisi $[u, ROC(u)]$ 'nin grafiğidir (Metz, 1978). Burada u , teorik olarak $u \in [0,1]$ olmak üzere mümkün tüm YPO yani $1 - \text{tanımlayıcılık}$ değerini göstermektedir (Nakas,2014).

2.1.1.1. Parametrik Yöntem ile ROC Eğrisinin Tahmin Edilmesi

ROC eğrisinin parametrik olarak tahmin edilmesinde en sık kullanılan yaklaşım binormal yaklaşımdır. Bu yaklaşımın kullanılabilmesi için hasta ve sağlıklı grupların tanı testlerinin her birinin normal dağılıma sahip ana kütlelerden çekilmiş olmaları varsayımının sağlanması gerekmektedir. Bu varsayımın sağlandığı düşünülür ise X ve Y 'nin olasılık yoğunluk fonksiyonları birbirine yaklaştıkça testin hasta ve sağlıklı bireyleri ayırt etme gücü düşmekte, eğriler uzaklaştıkça ayırt etme kuvveti de artış göstermektedir (Şekil 2). Kesim noktası (c) sağa veya sola hareket ettikçe testin *duyarlılık*, *tanımlayıcılık*, YPO ve YNO değerleri değişecektir. Kesim noktası sola doğru kaydığında testin duyarlılığı artacak, tanımlayıcılığı azalacaktır. Kesim noktası sağa kaydığında ise testin duyarlılığı azalacak, tanımlayıcılığı artacaktır. Hasta

bireylerin test sonuçları sağlıklı bireylere kıyasla daha küçük değerler aldığıında ise yorumlar tam tersi olarak gerçekleşmektedir (Pepe, 2003).



Şekil 2. Hasta ve sağlıklı grubun dağılımı

Hasta ve sağlıklı grupların tanı test sonuçları sırasıyla $X \sim N(\mu_x, \sigma_x^2)$, $Y \sim N(\mu_y, \sigma_y^2)$ ortalama ve varyans parametrelili normal dağılıma sahip anakütlelerden çekilmiş olsunlar. Bu durumda, ROC eğrisi fonksiyonu, ortalama ve standart sapma parametrelerine bağlı olarak eşitlik 2.11'deki gibi tanımlanabilmektedir.

$$ROC(u) = \Phi(\alpha + \beta\Phi^{-1}(u)) \quad (2.11)$$

Bu fonksiyon, eşitlik 2.10'da verilen $ROC(u)$ fonksiyonunda hem hasta hem sağlıklı grup için $F(x)$ ve $G(y)$ yerine normal dağılım kümülatif dağılım fonksiyonlarının yazılmasıyla elde edilmiştir. Eşitlik 2.11'de Φ standart normal kümülatif dağılım fonksiyonunu göstermektedir. ROC eğrisi fonksiyonundaki α ve β parametreleri yardımıyla $ROC(u)$ kestirilmektedir. α ve β parametreleri eşitlik 2.12 ve 2.13'deki gibidir.

$$\alpha = \frac{(\mu_x - \mu_y)}{\sigma_x} \quad (2.12)$$

$$\beta = \frac{\sigma_x}{\sigma_y} \quad (2.13)$$

α ve β parametrelerinin tahminleri, eşitlik 2.12 ve 2.13'deki anakütle ortalama ve standart sapmaları yerine, onların örneklem tahminleri kullanılarak eşitlik 2.14-2.15'deki gibi elde edilebilir.

$$\hat{\alpha} = \frac{(\bar{x}-\bar{y})}{s_x} \quad (2.14)$$

$$\hat{\beta} = \frac{s_x}{s_y} \quad (2.15)$$

Burada \bar{x} ve \bar{y} sırasıyla hasta ve sağlıklı grup için tanı testi değerlerinin örneklem ortalamaları, s_x ve s_y ise sırasıyla hasta ve sağlıklı grup için tanı testi değerlerinin örneklem standart sapmalarıdır.

Herhangi bir eşik değerinde (c), GPO ve YPO eşitlik 2.16-2.17'deki gibi tanımlanmaktadır. Teorik olarak $-\infty < c < +\infty$ olmak üzere, ROC eğrisinin koordinatları;

$$GPO(c) = P(X > c) = \Phi\left(\frac{\mu_x - c}{\sigma_x}\right) \quad (2.16)$$

$$YPO(c) = P(Y > c) = \Phi\left(\frac{\mu_y - c}{\sigma_y}\right) \quad (2.17)$$

biçimindedir. Eşitlik 2.18'den c aşağıdaki gibi elde edilir.

$$c = \mu_y - \sigma_y \Phi^{-1}(u) \quad (2.18)$$

Bu doğrultuda eşitlik 2.11'de verilen ROC eğrisinin fonksiyonu, $GPO(c)$ fonksiyonunda yer alan c yerine eşitlik 2.18'in yazılmasıyla eşitlik 2.19'daki gibi elde edilmektedir.

$$\begin{aligned}
ROC(u) &= GPO(c) = \Phi\left(\frac{\mu_x - c}{\sigma_x}\right) \\
&= \Phi\left(\frac{\mu_x - \mu_y + \sigma_y \Phi^{-1}(u)}{\sigma_x}\right) \\
&= \Phi(\alpha + \beta \Phi^{-1}(u))
\end{aligned} \tag{2.19}$$

ROC eğrisinin binormal tahmini ise eşitlik 2.20'deki gibidir.

$$\widehat{ROC}(u) = \Phi(\hat{\alpha} + \hat{\beta} \Phi^{-1}(u)) \tag{2.20}$$

ROC eğrisine ait koordinatlar $[u, \widehat{ROC}(u), u \in (0,1)]$ şeklinde tanımlanabilir ve her u 'ya karşılık gelen $\widehat{ROC}(u)$ değerleri ile ROC eğrisi oluşturulur. Bu yöntem ile oluşan ROC eğrisi fonksiyon yardımıyla çizildiği için düzgün bir eğri olarak karşımıza çıkar.

2.1.1.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Eğrisinin Tahmin Edilmesi

ROC eğrisinin parametrik olmayan yöntemlerle tahmin edilmesinde en sık kullanılan yaklaşım ampirik yaklaşımdır. ROC eğrisinin ampirik tahmini mümkün olan tüm c değerleri için $[1 - \hat{G}(c); 1 - \hat{F}(c)]$ 'nin grafiğidir. $F(c)$ ve $G(c)$ 'nin ampirik tahminleri olan $\hat{F}(c)$ ve $\hat{G}(c)$ eşitlik 2.21-2.22'deki gibi verilmiştir (DeLong, DeLong, & Clarke-Pearson, 1988).

$$\hat{F}(c) = \frac{\text{(hasta örnekleme ölçüm değeri} \leq c \text{ olan birim sayısı)}}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n 1(x_i \leq c)}{n} \tag{2.21}$$

$$\hat{G}(c) = \frac{\text{(sağlıklı örnekleme ölçüm değeri} \leq c \text{ olan birim sayısı)}}{m} = \frac{\sum_{i=1}^m 1(y_i \leq c)}{m} \tag{2.22}$$

Bu durumda $\widehat{ROC}(u)$ değeri eşitlik 2.23'deki gibi yazılabilir.

$$\widehat{ROC}(u) = 1 - \hat{F}[\hat{G}^{-1}(1 - u)] \tag{2.23}$$

Ayrıca sağkalım fonksiyonları $\hat{S}_x(\cdot)$ ve $\hat{S}_y(\cdot)$ kullanılarak da $\widehat{ROC}(u)$ değeri eşitlik 2.24'deki gibi yazılabilir.

$$\widehat{ROC}(u) = \hat{S}_x \left[\hat{S}_y^{-1}(u) \right] \quad (2.24)$$

Bu durumda ROC eğrisinin ampirik tahmini $\{u, \widehat{ROC}(u), u \in (0,1)\}$ 'nun grafiğidir.

2.1.2. ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

Test performansının ele alınmasında sıklıkla kullanılan ölçüt ROC eğrisi altında kalan alandır. Hasta bireylerin test sonuçlarının sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğu varsayımı altında, eğri altındaki alan, hasta ve sağlıklı sınıftan rastgele olarak seçilen çiftin test sonuçlarının doğru sıralanması olasılığını ($P(X > Y)$) vermektedir. Eğrinin altında bulunan alan, parametrik, parametrik olmayan ve yarı parametrik yaklaşımlarla hesaplanabilmektedir (Pepe, 2003; Zhou, Obuchowski & McClish, 2002).

2.1.2.1. Parametrik Yöntem ile ROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Tahmin Edilmesi

AUC'un hesaplanmasında en sık kullanılan parametrik yöntem binormal yöntemdir. Bu yöntemde hasta ve sağlıklı sınıfla ilgili test sonuçlarının normal dağılıma sahip olması varsayımı mevcuttur. AUC, ROC fonksiyonu oluşturulduktan sonra integralinin alınmasıyla eşitlik 2.25'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$AUC = \int_0^1 ROC(u) du \quad (2.25)$$

Hasta bireylerin test sonuçları (X), μ_x ortalama ve σ_x^2 varyansı ile normal dağılım gösterirken, sağlıklı bireylerin test sonuçları (Y), μ_y ortalama ve σ_y^2 varyansı ile normal dağılım gösterebilir. Bu durumda AUC aşağıda yer alan eşitlik 2.26 ile kestirilmektedir.

$$\begin{aligned}\widehat{AUC} &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\Phi\left(\frac{\mu_x - c}{\sigma_x}\right) \Phi\left(\frac{\mu_y - c}{\sigma_y}\right) \right] dc \\ &= \Phi\left(\frac{\alpha}{\sqrt{1 + \beta^2}}\right)\end{aligned}\quad (2.26)$$

Eşitlik 2.26’da yer alan α ve β parametreleri eşitlik 2.12 ve 2.13’deki gibidir. AUC’un varyansı eşitlik 2.27’deki gibi kestirilmektedir.

$$Var(\widehat{AUC}) = f^2 Var(\alpha) + g^2 Var(\beta) + 2fg Cov(\alpha, \beta) \quad (2.27)$$

Burada,

$$Var(\alpha) = \frac{n(\alpha^2 + 2) + 2m\beta^2}{2mn} \quad (2.28)$$

(m: sağlıklı gruptaki birim sayısı, n: hasta gruptaki birim sayısı)

$$Var(\beta) = \frac{(n+m)\beta^2}{2nm} \quad (2.29)$$

$$Cov(\alpha, \beta) = \frac{\alpha\beta}{2n_0} \quad (2.30)$$

$$f = \frac{e^{\alpha^2/2(1+\beta^2)}}{\sqrt{2\pi(1+\beta^2)}} \quad (2.31)$$

$$g = -\frac{\alpha\beta e^{-\alpha/2(1+\beta^2)}}{\sqrt{2\pi(1+\beta^2)^3}} \quad (2.32)$$

olarak tanımlanmaktadır (Zhou ve ark., 2002).

2.1.2.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Eğrisi Altında Kalan Alanın Tahmin Edilmesi

Test sonuçlarının dağılımıyla ilgili herhangi bir varsayım olmadığında, AUC değeri Mann Whitney U istatistiğinden faydalanılarak hesaplanmaktadır. Bahsi geçen istatistik doğru sıralama olasılığını vermektedir. Bu sıralama hasta bireylerin test sonuçlarının sağlıklı bireylerin test sonuçlarından yüksek olma olasılığını ifade eden bir sıralamadır. Karar kuralı eşitlik 2.33'deki gibidir.

$$I(X, Y) = \begin{cases} 1 & X > Y \text{ ise} \\ 0,5 & X = Y \text{ ise} \\ 0 & X < Y \text{ ise} \end{cases} \quad (2.33)$$

Hasta ve sağlıklı sınıfla ilgili test sonuçları ile bu kurala göre $n \times m$ sayıdaki olası bütün karşılaştırmalar gerçekleştirilerek fonksiyonun sonuçlarının ortalaması alınmaktadır. Buna göre AUC tahmini eşitlik 2.34'deki gibidir (Pepe, 2003; Zhou ve ark., 2002).

$$\widehat{AUC} = \frac{1}{n.m} \sum_1^n \sum_1^m I(X, Y) \quad (2.34)$$

(m: sağlıklı gruptaki birim sayısı, n: hasta gruptaki birim sayısı)

2.1.2.3. Eğri Altında Kalan Alanın İstatistiksek Anlamlılık Testi

Hesaplaması yapılan alanın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı 0,5 değerine karşı test edilerek saptanmaktadır. İstatistiksel test Z dağılımıyla incelenmektedir. Oluşturulan hipotez ve test istatistiği sırasıyla eşitlik 2.35 ve eşitlik 2.36'deki gibidir.

$$H_0: AUC = 0,5 \text{ (Eğri altında kalan alan } 0,5 \text{'e eşittir.)} \quad (2.35)$$

$$H_1: AUC \neq 0,5 \text{ (Eğri altında kalan alan } 0,5 \text{'e eşit değildir.)}$$

$$Z = \frac{\widehat{AUC} - 0,5}{\sqrt{\text{Var}(\widehat{AUC})}} \quad (2.36)$$

H_0 hipotezi reddedildiği zaman tanı testi için edinilen performansın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kararı alınmaktadır.

2.1.2.4. İki ROC Eğrisi Altında Kalan Alan Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi

Belli bir hastalık tanısı koyabilmek için birden çok tanı testi bulunabilmektedir ve bunların performansları kıyaslanmak istenebilmektedir. Bunun için yine Z dağılımından faydalanılmaktadır. Bu duruma ilişkin hipotezler eşitlik 2.37'deki gibi kurulmaktadır.

$$H_0: AUC_1 = AUC_2 \quad (2.37)$$

$$H_1: AUC_1 \neq AUC_2$$

İki ROC eğrisi iki farklı çalışma grubundan (bağımsız gruplar) elde edilmekte ise, bu eğri altında bulunan alanlar arasında fark bulunup bulunmadığının kıyaslanmasında kovaryans sıfır olarak varsayılmakta ve Z dağılımı yardımı ile eşitlik 2.38'deki gibi test edilmektedir.

$$Z = \frac{\widehat{AUC}_1 - \widehat{AUC}_2}{\sqrt{\text{Var}(\widehat{AUC}_1) + \text{Var}(\widehat{AUC}_2)}} \quad (2.38)$$

Aynı çalışma grubun da iki farklı yöntem kullanılarak eğri altındaki alanlar kıyaslanmak istenir ise, gruplarda bağımlılık yapısı oluşur. Bu sebeple kovaryans değeri eşitliğe dahil edilmektedir ve eşitlik 2.39'daki gibi kullanılmaktadır.

$$Z = \frac{\widehat{AUC}_1 - \widehat{AUC}_2}{\sqrt{\text{Var}(\widehat{AUC}_1) + \text{Var}(\widehat{AUC}_2) - 2\text{Cov}(\widehat{AUC}_1, \widehat{AUC}_2)}} \quad (2.39)$$

Kovaryans eşitlik 2.40 ile elde edilmektedir.

$$\begin{aligned} \text{Cov}(\widehat{AUC}_1, \widehat{AUC}_2) &= \hat{f}_1 \hat{f}_2 \text{Cov}(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) + \hat{g}_1 \hat{g}_2 \text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) \\ &+ \hat{g}_1 \hat{f}_2 \text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\alpha}_2) + \hat{f}_1 \hat{g}_2 \text{Cov}(\hat{\alpha}_1, \hat{\beta}_2) \end{aligned} \quad (2.40)$$

Eşitlikte yer alan f , g , $Cov(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2)$ ve $Cov(\hat{\alpha}, \hat{\beta})$ hesaplanması eşitlik 2.41-2.44'de gösterilmiştir.

$$f_i = \frac{e^{\hat{\alpha}_i^2 / 2(1+\hat{\beta}_i^2)}}{\sqrt{2\pi(1+\hat{\beta}_i^2)}}, i = 1,2 \quad (2.41)$$

$$g_i = -\frac{\hat{\alpha}_i \hat{\beta}_i e^{-\hat{\alpha}_i^2 / 2(1+\hat{\beta}_i^2)}}{\sqrt{2\pi(1+\hat{\beta}_i^2)^3}}, i = 1,2 \quad (2.42)$$

$$Cov(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2) = \frac{\hat{\rho}_y}{m} + \frac{(1+\hat{\rho}_y^2)\hat{\alpha}_1\hat{\alpha}_2}{4m} + \frac{\hat{\rho}_x\hat{\beta}^2}{n} \quad (2.43)$$

$$Cov(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_j) = \frac{(1+\hat{\rho}_y^2)\hat{\alpha}_i\hat{\beta}_j}{4m}, i = 1,2; j = 1,2; i \neq j \quad (2.44)$$

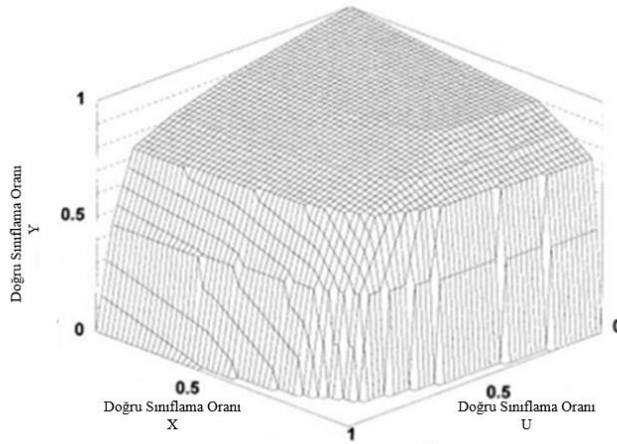
Burada $\hat{\rho}_y$ ve $\hat{\rho}_x$ Delong'un yöntemine göre hesaplanan korelasyon katsayılarıdır (Delong ve ark., 1988).

2.2. Üç Boyutlu ROC Analizi

Tıpta hastalık durumu her zaman hastalık var ya da yok biçiminde iki sınıflı olmayabilir. Bazı durumlarda, sağlıklı ve hasta olma durumu arasında bir orta durum yer alabilmekte ve hastalık durumu sıralı üç sınıflı olabilmektedir. Bu duruma örnek olarak; hasta/riskli/sağlıklı, malign/şüpheli/benign, evreI/evreII/evreIII grupları verilebilmektedir. Klinisyenler sık sık bu biçimde üç veya daha fazla tanı alternatiflerini birbirlerinden ayırt etme durumu ile karşı karşıya kalabilmektedir. Üç grubu birbirinden ayırmaya çalışırken kullanılan tanı testinin performansı değerlendirilmek istenebilir. Böyle üç gruplu durumlar genellikle iki durumlu tanı sonucuna dönüştürülerek karmaşık yapısı ve zorluğu giderilmektedir. Ancak bu şekilde bir çözümün, sonuçların gerçek değerlerinden uzaklaşmasına ve yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olduğu bildirilmiştir (Nakas, 2004). Bu sebeple Mossman (1999) tarafından hastalık durumu sıralı üç sınıflı olduğunda sürekli bir tanı testinin

performansının ele alınması için üç boyutlu ROC analizi yöntemi geliştirilmiştir (Mossman, 1999).

Analiz sonucunda testin performans göstergesi olarak ROC yüzeyi çizilmektedir ve ROC yüzeyi altındaki hacim (VUS-volume under the ROC surface) hesaplanmaktadır (Mossman, 1999). Örnek bir ROC yüzeyi şekil 3'de gösterilmiş olup, grafiğin koordinatları üç doğru sınıflama oranını göstermektedir (Mossman, 1999).



Şekil 3. Üç boyutlu ROC yüzeyi (Mossman,1999).

2.2.1. ROC Yüzeyinin Tahmin Edilmesi

ROC yüzeyi tanı testinin performansının gösterilmesinde grafiksel bir yaklaşımdır. ROC yüzeyi bir küpün içerisinde üç boyutlu bir şekilde elde edilmektedir. Hastalık durumunun üç gruplu olması nedeniyle bu şekilde üç adet doğru sınıflama oranı oluşmaktadır. Üç boyutlu sistemde koordinatların her biri üç doğru sınıflama oranını ifade etmektedir. Sınıf 1 (sağlıklı grup) için doğru sınıflama oranı x ekseninde, sınıf 2 (orta grup) için doğru sınıflama oranı z ekseninde ve sınıf 3 (hasta grup) için doğru sınıflama oranı ise y ekseninde yer almaktadır (Mossman, 1999).

Y, U ve X sırasıyla sağlıklı, orta ve hasta gruba ait tanı testi sonuçlarını göstermek üzere, bunlara ait kümülatif dağılım fonksiyonları sırasıyla $Y \sim G(y)$, $U \sim W(u)$, $X \sim F(x)$ olarak ifade edilsin. D^- sağlıklı grubu, D^0 ortadaki grubu ve D^+ hasta grubu temsil ediyor olsun. İki boyutlu ROC analizine benzer biçimde, yüksek test sonucu değerlerinin hastalık durumunu gösterdiği varsayılmaktadır. Üç tanı grubunu birbirinden ayırt etmek için iki eşik değeri c_1 ve c_2 ile gösterildiğinde

($c_1 < c_2$ olmak üzere), $sp = P(y \leq c_1) = G(c_1)$ eşitliği gerçekte D^- grubunda olan bir birimin tanı testi sonucunun c_1 'nin altında olması olasılığına, yani tanımlayıcılığa eşittir. D^- grubunda olan bir birimin tanı testi sonucunun c_1 'nin altında olması olasılığı, yani sınıf 1 için doğru sınıflandırma olasılığı DSO_1 ile gösterilmek üzere, DSO_1 tanımlayıcılığa eşit olacaktır. Benzer biçimde $sens = P(x > c_2) = 1 - F(c_2)$ eşitliği, gerçekte D^+ grubunda olan bir birimin tanı testi sonucunun c_2 'nin üzerinde olması olasılığına, yani duyarlılığa (DSO_3) eşittir. Gerçekte D^0 grubunda olan bir bireyin tanı testinin sonucunun c_1 ve c_2 arasında olması olasılığı ise sp ve $sens$ 'in bir fonksiyonu olarak eşitlik 2.45'deki gibi tanımlanmaktadır (Xiong ve ark., 2006).

$$ROC(sp, sens) = z = W(c_2) - W(c_1) = W[H^{-1}(sens)] - W[G^{-1}(sp)] \quad (2.45)$$

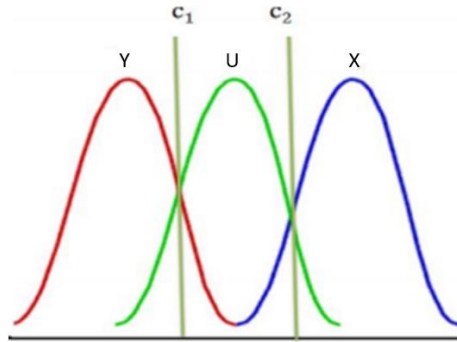
Eşitlik 2.45'de $H(.) = 1 - F(.)$ 'dir. z ise sınıf 2 için doğru sınıflama olasılığını (DSO_2) göstermektedir. Bu durumda, ROC yüzeyinde bulunan üç koordinat sıralı bir şekilde $DSO_1 = G(c_1)$, $DSO_2 = W(c_2) - W(c_1)$ ve $DSO_3 = 1 - F(c_2)$ biçiminde tanımlanmaktadır. Tüm (c_1, c_2) kesim noktaları çifti için elde edilen bu doğru sınıflama olasılıkları ile ROC yüzeyi elde edilmektedir. İki boyutlu ROC analizinde doğru sınıflama olasılıkları duyarlılık ve tanımlayıcılık olarak isimlendirilirken, üç boyutlu ROC analizinde üç tanı sınıfı hasta, orta ve sağlıklı grup için sırasıyla doğrudan DSO_3 , DSO_2 ve DSO_1 olarak isimlendirilebileceği gibi; duyarlılık, orta sınıf fraksiyonu (intermediate fraction) ve tanımlayıcılık olarak da isimlendirilebilmektedir (Xiong ve ark., 2006). İki boyutlu durumda, $u = 1 - tanımlayıcılık$ olmak üzere, ROC fonksiyonu $1 - tanımlayıcılık$ 'ın bir fonksiyonu olarak, duyarlılık cinsinden verilmekteydi. Benzer şekilde, üç boyutlu ROC fonksiyonunun tanımlayıcılık ve duyarlılığın bir fonksiyonu olarak orta sınıf fraksiyonu (z) cinsinden yazılabilmesi mümkündür. Buna göre ROC yüzeyi, $[sp, sens, ROC(sp, sens)]$ 'nin grafiği olmaktadır.

ROC yüzeyinin oluşturulmasında genel olarak parametrik ve parametrik olmayan olmak üzere iki yaklaşım kullanılmaktadır. Parametrik olmayan yaklaşımda, test sonuçlarının herhangi bir dağılım varsayımı olmadan, her ikili kesim noktası için 3×3 boyutlu çapraz tablolarından elde edilen doğru sınıflama oranları, kümülatif

dağılım fonksiyonlarının ampirik tahmin edicileri kullanılarak tahmin edilebilmektedir (Li ve ark., 2009). Parametrik yaklaşımda ise binormal yöntem ile ROC eğrisinin elde edilmesindeki gibi üçlü normal dağılımı ifade eden ROC yüzeyi fonksiyonu, normal dağılımın kümülatif dağılım fonksiyonları yardımıyla tahmin edilebilmektedir (Heckerling, 2001). Bu yöntemde kümülatif normal dağılım fonksiyonlarından faydalandığı için ROC yüzeyi parametrik olmayan yöntemle kıyasla daha düzgün bir yüzey olarak elde edilmektedir.

2.2.1.1. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Yüzeyinin Tahmin Edilmesi

ROC yüzeyinin parametrik olmayan tahmini eşitlik 2.45'de verilen $ROC(sp, sens)$ fonksiyonunda kümülatif dağılım fonksiyonlarının yerine, onların ampirik tahmin edicilerinin konulması ile yapılır. Kümülatif dağılım fonksiyonlarının ampirik tahmin edicileri iki boyutlu ROC analizindeki gibi tanı testi değerlerinin doğru sınıflandırma oranlarının hesaplanması ile yapılmaktadır. c_1 eşik değeri sınıf 1 ile 2'yi ayırt etmek için, c_2 ise sınıf 2 ile 3'ü ayırt etmek için kullanılmalıdır (Şekil-4). (c_1, c_2) eşik değerleri, tanı testinin sonuçları doğrultusunda teorik olarak $-\infty$ ile $+\infty$ arasında değer alacaktır. Sıralı bir test sonucu için $c_1 < c_2$ olacak şekilde bütün olası eşik değerleri için üç doğru sınıflama oranı edinilerek ROC yüzeyi çizilecektir (Mossman, 1999).



Şekil 4. Üç hastalık sınıfı için test sonuçlarının dağılımı

Üç tanı grubunu birbirinden ayırt etmek için iki eşik değeri c_1 ve c_2 ile gösterildiğinde ($c_1 < c_2$ olmak üzere) $sens = 1 - F(c_2)$ duyarlılığı göstermek üzere hasta grubun kümülatif dağılım fonksiyonunun ampirik tahmin edicisi $\hat{F}(c_2)$, DSO_3

yardımıyla; $sp = G(c_1)$ tanımlayıcılığı göstermek üzere sağlıklı grubun kümülatif dağılım fonksiyonunun ampirik tahmin edicisi $\hat{G}(c_1)$, DSO_1 yardımıyla hesaplanır. ROC yüzeyindeki koordinatları ifade eden doğru sınıflandırma oranları değişen bütün eşik değerleri için tablo 2’de olduğu gibi edinilen 3×3 boyutlu çapraz tablolar ile hesaplanır.

Tablo 2. Üç sınıflı sınıflandırma için karar tablosu (3×3 boyutlu çapraz tablo)

Test Sonuçları	Gerçek Hastalık Durumu		
	H_1	H_2	H_3
$T1$	D_1	Y_{12}	Y_{13}
$T2$	Y_{21}	D_2	Y_{23}
$T3$	Y_{31}	Y_{32}	D_3

Üç boyutlu ROC yüzeyinde iki eşik değeri (c_1, c_2) ile elde edilen tablodan üç tane doğru, altı tane yanlış sınıflama oranı, uygulanacak bir karar kuralına göre yapılmaktadır. Tanı testi sonucu c_1 ’den küçük ya da eşit olan birim sağlıklı gruba, c_1 ile c_2 arasında olan birim orta gruba, c_2 ’den büyük olan birim ise hasta gruba sınıflandırılacaktır. Kesin bir şekilde eşitlik sınıflardan birine dahil olmak durumundadır. İlgili atama işlemi bütün olası kesim noktaları $c_i < c_j$ olacak biçimde tekrarlanmaktadır ve her eşik değer değişimine uğradığında 3×3 ’lük çapraz bir tablo ile dokuz olası sonuç elde edilmektedir. T_i test sonuçlarını, H_i ’nin gerçek hastalık durumunu, D_i doğru sınıflanan birim sayısını ($i = 1,2,3$) ve Y_{ij} ($i, j = 1,2,3; i \neq j$) yanlış sınıflanan birim sayısını gösterebilir. “ k ” indisi hangi sınıf olduğunu göstermek üzere, k sınıfı için doğru sınıflandırma olasılığı, eşitlik 2.46’daki koşullu olasılık ile gösterilir (Dreiseitl ve ark., 2000; Nakas ve ark., 2004).

$$DSO_k = P(T = k | H = k), k = 1,2,3 \quad (2.46)$$

Bu durumda \widehat{DSO}_1 , gerçekte sınıf 1’de olması gereken bir bireyin test sonucunun sınıf 1’de olması olasılığının tahminini gösterir ve aşağıda eşitlik 2.47’de verildiği gibi hesaplanır. Bu hesaplama benzer şekilde eşitlik 2.48 ve 2.49’da verilen diğer doğru sınıflama oranları için de yapılır.

$$\widehat{DSO}_1 = \hat{P}(T = 1 | H = 1) = \frac{D_1}{D_1 + Y_{21} + Y_{31}} \quad (2.47)$$

$$\widehat{DSO}_2 = \hat{P}(T = 2 | H = 2) = \frac{D_2}{D_2 + Y_{12} + Y_{32}} \quad (2.48)$$

$$\widehat{DSO}_3 = \hat{P}(T = 3 | H = 3) = \frac{D_3}{D_3 + Y_{13} + Y_{23}} \quad (2.49)$$

Gerçekte sınıf j 'de olan bir birimin, yanlış bir şekilde sınıf i 'de sınıflandırılma olasılığı eşitlik 2.50'deki koşullu olasılık ile gösterilir (Dreiseitl ve ark., 2000; Nakas ve ark., 2004).

$$YSO_{ij} = P(T = i | H = j), \quad i, j = 1, 2, 3; \quad i \neq j \quad (2.50)$$

Bu durumda \widehat{YSO}_{12} gerçekte sınıf 2'de olan bir bireyin test sonucunun sınıf 1'de olması olasılığının tahminidir ve eşitlik 2.51'deki gibi hesaplanır. Diğer yanlış sınıflama oranları da eşitlik 2.52-2.56'da verilmiş olmakla birlikte benzer şekilde hesaplanmaktadır.

$$\widehat{YSO}_{12} = \hat{P}(T = 1 | H = 2) = \frac{Y_{12}}{Y_{12} + D_2 + Y_{32}} \quad (2.51)$$

$$\widehat{YSO}_{13} = \hat{P}(T = 1 | H = 3) = \frac{Y_{13}}{Y_{13} + Y_{23} + D_3} \quad (2.52)$$

$$\widehat{YSO}_{21} = \hat{P}(T = 2 | H = 1) = \frac{Y_{21}}{D_1 + Y_{21} + Y_{31}} \quad (2.53)$$

$$\widehat{YSO}_{23} = \hat{P}(T = 2 | H = 3) = \frac{Y_{23}}{Y_{13} + Y_{23} + D_3} \quad (2.54)$$

$$\widehat{YSO}_{31} = \hat{P}(T = 3 | H = 1) = \frac{Y_{31}}{D_1 + Y_{21} + Y_{31}} \quad (2.55)$$

$$\widehat{YSO}_{23} = \hat{P}(T = 3 | H = 2) = \frac{Y_{32}}{Y_{12} + D_2 + Y_{32}} \quad (2.56)$$

İki boyutlu ROC analizinde bir gruba ait doğru sınıflama olasılıklarıyla yanlış sınıflama olasılıklarının toplamı 1 olduğu gibi, üç boyutlu ROC analizinde de aynı durum geçerlidir. Örnek vermek gerekirse sınıf 1'e ait doğru sınıflama olasılığıyla gerçekte sınıf 1'e ait olan bireylerin hata ile sınıf 2 ve sınıf 3'de sınıflanmaları olasılıklarının toplamı 1 olacaktır. Aynı yaklaşım farklı sınıflamalarda da geçerli olacaktır ve eşitlik 2.57-2.59'da verilmiştir.

$$\begin{aligned} P(T = 1|H = 1) + P(T = 2|H = 1) + P(T = 3|H = 1) & \quad (2.57) \\ = DSO_1 + YSO_{21} + YSO_{31} & = 1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P(T = 1|H = 2) + P(T = 2|H = 2) + P(T = 3|H = 2) & \quad (2.58) \\ = YSO_{12} + DSO_2 + YSO_{32} & = 1 \end{aligned}$$

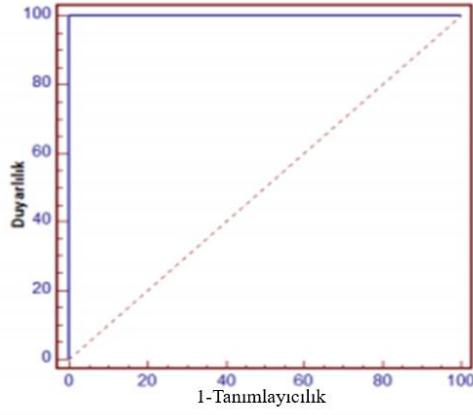
$$\begin{aligned} P(T = 1|H = 3) + P(T = 2|H = 3) + P(T = 3|H = 3) & \quad (2.59) \\ = YSO_{13} + YSO_{23} + DSO_3 & = 1 \end{aligned}$$

$DSO_1 = G(c_1)$, $DSO_2 = W(c_2) - W(c_1)$ ve $DSO_3 = 1 - F(c_2)$ olarak daha önce tanımlanmıştır. Eşitlik 2.47-2.49'da verilen doğru sınıflama oranlarının tahminleri yardımıyla, kümülatif dağılım fonksiyonlarının ampirik tahmin edicileri $\widehat{DSO}_1 = \widehat{G}(c_1)$, $\widehat{DSO}_2 = \widehat{W}(c_2) - \widehat{W}(c_1)$ ve $\widehat{DSO}_3 = 1 - \widehat{F}(c_2)$ biçiminde olacaktır. Kümülatif dağılım fonksiyonlarının ampirik tahmin edicileri eşitlik 2.45'de yerine konularak ROC yüzeyinin parametrik olmayan tahmini eşitlik 2.60'daki gibi hesaplanır.

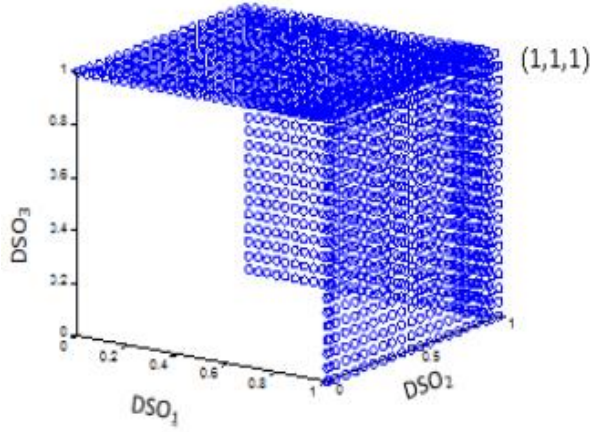
$$\widehat{ROC}(sp, sens) = \widehat{W}[\widehat{H}^{-1}(1 - \widehat{F}(c_2))] - \widehat{W}[\widehat{G}^{-1}(\widehat{G}(c_1))] \quad (2.60)$$

Bütün eşik değerler için edinilen üç doğru sınıflama oranlarının elde edilmesiyle ROC yüzeyi oluşturulmaktadır. Testin başarısının en yüksek olduğu durum yani üç hastalık grubunun %100 oranla birbirinden ayırt edilebildiği durum testin mükemmel ayırma performansına sahip olması durumunda meydana gelmektedir. İki boyuta sahip ROC eğrisi için en mükemmel ayırma performansı şekil 5'de olduğu gibi iken, üç boyutta sahip ROC yüzeyi için en başarılı durum şekil 6'da

taralı kısım ile gösterilmiştir. ROC yüzeyi $(1, 1, 1)$ noktasına ne oranda yakın olur ise testin performansı o oranda iyi olmaktadır. En ideal nokta $(1, 1, 1)$ koordinatlarında bulunan nokta, testin kusursuz bir ayırt etme kuvveti olduğunu ifade etmektedir ve DSO_1 , DSO_2 ve DSO_3 'ün 1'e eşit olduğu durumu temsil etmektedir. Bu durum, üç hastalık grubuyla ilgili test sonuçlarının dağılımının tümüyle birbirinden ayrıldığını, herhangi bir çakışmanın bulunmadığını ifade etmektedir (Mossman, 1999; Dreiseitl ve ark., 2000).



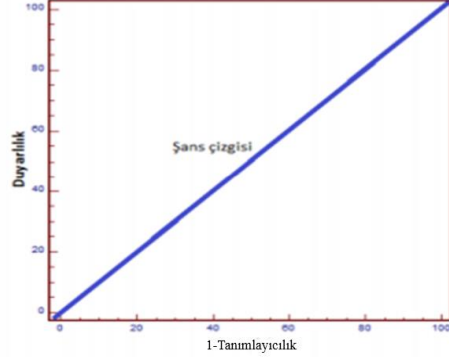
Şekil 5. ROC eğrisi için en mükemmel durum



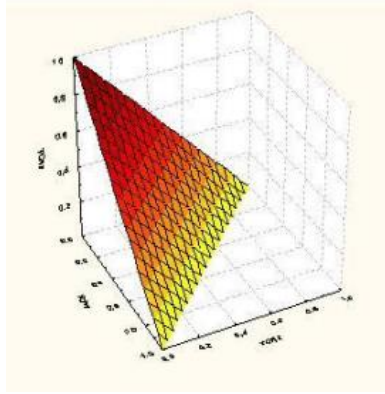
Şekil 6. Üç boyutlu ROC analizinde ROC yüzeyi için en mükemmel durum

ROC eğrisi için en başarısız durum şekil 7'de ifade edildiği gibi ROC eğrisinin köşegen şans çizgisine eşit olduğu durum olarak ifade edilmiştir. ROC yüzeyinde ise

en başarısız durum şekil 8’de gösterilmiştir (Xiong ve ark., 2006). ROC yüzeyi üçgen düzlemin ne kadar üzerinde olursa test o kadar fayda sağlayacaktır.



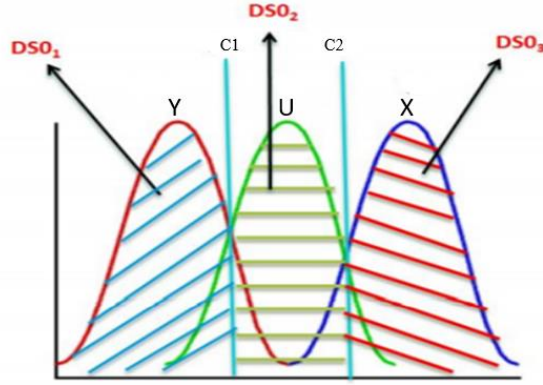
Şekil 7. ROC eğrisi için en kötü durum



Şekil 8. Üç boyutlu ROC analizinde ROC yüzeyi için en kötü durum

2.2.1.2. Parametrik Yöntem ile ROC Yüzeyinin Tahmin Edilmesi

İkili normal dağılıma sahip ROC eğrisinin meydana getirilmesine benzer olarak, üç grupla ilgili test sonuçlarına ait dağılımının normal dağılım gösterdiği varsayımıyla ROC yüzeyi tahmin edilebilmektedir (Xiong ve ark., 2006). Y, U, X normal dağılıma sahip olduğunda doğru sınıflama oranları şekil 9’da yer alan taralı alanlara karşılık gelmektedir. Aynı şekilde yanlış sınıflama oranları da alakalı eşik değerler ve normal dağılım eğrilerinin dikkate alınmasıyla tanımlanabilmekte ve hesaplanabilmektedir.



Şekil 9. Üç tanı grubuna ait test sonuçlarının normal dağılım eğrileri

D^- grubuna ait test sonuçlarının $Y \sim N(\mu_-, \sigma_-^2)$, D^0 grubuna ait test sonuçlarının $U \sim N(\mu_0, \sigma_0^2)$ ve D^+ grubuna ait test sonuçlarının $X \sim N(\mu_+, \sigma_+^2)$ parametreleri ile normal dağılıma sahip anakütlelerden geldiği ve $\mu_- < \mu_0 < \mu_+$ olduğu varsayıldığında, kümülatif dağılım fonksiyonları yerine, normal dağılımın kümülatif dağılım fonksiyonları yerleştirilerek ROC fonksiyonu eşitlik 2.61'deki gibi gösterilebilmektedir (Xiong ve ark., 2006).

$$ROC(sp, sens) = z = \Phi \left[\frac{\Phi^{-1}(1-sens)+\delta}{\gamma} \right] - \Phi \left[\frac{\Phi^{-1}(sp)+\beta}{\alpha} \right] \quad (2.61)$$

Eşitlik 2.61'de Φ kümülatif standart normal dağılım fonksiyonunu göstermekle birlikte α , β , γ ve δ ise eşitlik 2.62-2.65'deki gibi tanımlanmaktadır.

$$\alpha = \frac{\sigma_0}{\sigma_-} \quad (2.62)$$

$$\beta = \frac{\mu_- - \mu_0}{\sigma_-} \quad (2.63)$$

$$\gamma = \frac{\sigma_0}{\sigma_+} \quad (2.64)$$

$$\delta = \frac{\mu_+ - \mu_0}{\sigma_+} \quad (2.65)$$

Buradaki γ ve δ parametreleri, tanı testinin D^- ve D^+ grupları arasındaki ayırım için sabit ve eğim parametrelerini, α ve β parametreleri ise D^0 ve D^- grupları arasındaki ayırım için sabit ve eğim parametrelerini göstermektedir (Xiong ve ark., 2006). Eşitlik 2.62-2.65’de verilen parametrelerin tahminleri, eşitliklerde yer alan anakütle ortalama ve standart sapmaları yerine onların örneklem tahminleri konularak yapılır ve eşitlik 2.66-2.69’daki gibi elde edilir.

$$\hat{\alpha} = \frac{s_0}{s_-} \quad (2.66)$$

$$\hat{\beta} = \frac{(\bar{x}_- - \bar{x}_0)}{s_-} \quad (2.67)$$

$$\hat{\gamma} = \frac{s_0}{s_+} \quad (2.68)$$

$$\hat{\delta} = \frac{(\bar{x}_+ - \bar{x}_0)}{s_+} \quad (2.69)$$

Bu tahminler eşitlik 2.61’de yerine konularak, ROC yüzeyinin parametrik tahmini eşitlik 2.70’deki gibi elde edilir.

$$\widehat{ROC}(sp, sens) = \Phi \left[\frac{\Phi^{-1}(1-\beta) + \hat{\delta}}{\hat{\gamma}} \right] - \Phi \left[\frac{\Phi^{-1}(\alpha) + \hat{\beta}}{\hat{\alpha}} \right] \quad (2.70)$$

Fonksiyonda kullanılan $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ parametrelerinin varyansları, delta yöntemi ve en çok olabilirlik fonksiyonu ile eşitlik 2.71-2.74’deki gibi kestirilmektedir (Obuchowski, & McClish, 1997).

$$\sigma_{\hat{\alpha}}^2 = \frac{\alpha^2}{2} \left(\frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_1} \right) \quad (2.71)$$

$$\sigma_{\hat{\beta}}^2 = \frac{\beta^2}{2n_1} + \frac{\alpha^2}{n_2} + \frac{1}{n_1} \quad (2.72)$$

$$\sigma_{\hat{\gamma}}^2 = \frac{\gamma^2}{2} \left(\frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_+} \right) \quad (2.73)$$

$$\sigma_{\hat{\delta}}^2 = \left(\frac{\delta^2}{2n_3} + \frac{\gamma^2}{n_2} + \frac{1}{n_3} \right) \quad (2.74)$$

α, β, γ ve δ 'nın birbirleri ile olan kovaryans kestirimleri ise eşitlik 2.75-2.78'deki gibidir.

$$\sigma_{\hat{\gamma}, \hat{\delta}} = \frac{\gamma\delta}{2n_3} \quad (2.75)$$

$$\sigma_{\hat{\alpha}, \hat{\beta}} = \frac{\alpha\beta}{2n_1} \quad (2.76)$$

$$\sigma_{\hat{\alpha}, \hat{\gamma}} = \frac{\alpha\gamma}{2n_2} \quad (2.77)$$

$$\sigma_{\hat{\beta}, \hat{\delta}} = \frac{\alpha\gamma}{n_2} \quad (2.78)$$

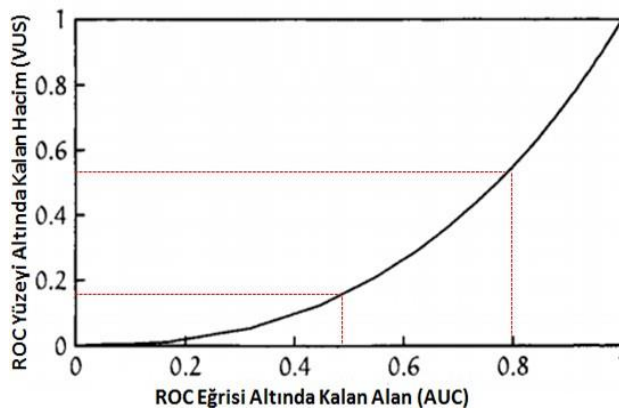
Burada n_1, n_2 ve n_3 sırasıyla D^- , D^0 ve D^+ gruplarına ilişkin örneklem mevcuttur.

2.2.2. ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Hesaplanması

ROC yüzeyi oluşturulduktan sonra yüzey altındaki hacim bulunarak tanı testinin üç sınıfı ayırmadaki performansı incelenir. İlgili ölçüt sıfırla bir aralığında değer almakla birlikte, testin doğru sınıflandırma kuvveti konusunda bütün olası eşik değerler için tümel bir ölçü olarak kullanılmaktadır (Dreiseitl ve ark., 2000 ; Mossman, 1999). Bu değer üç sınıflı tanı problemlerinde üç gruptan rassal olarak seçilen kişilerin test sonuçlarının doğru bir şekilde sıralanması olasılığını ortaya koymaktadır. Üç boyutlu ROC analizinde yüzey altında bulunan hacim (VUS) $P(Y < U < X)$ olasılığına eşit gösterilmektedir ve test sonuçlarının doğru sıralanması olasılığını göstermektedir. Testteki yüksek değerlerin hastalığı işaret ettiği durum için bu şekilde tanımlama gerçekleşirken düşük değerler hastalığı işaret ettiğinde tersi bir tanımlama gerçekleşmektedir (Landgrebe & Duin, 2000). Y, U ve X 'in dağılımları arasında fark

yoksa diğerk bir ifadeyle bu dağılımlar çakışıyor ise, testin şansın ötesinde ayırt etme kuvveti bulunmamaktadır. Bu durumda ROC yüzeyi, $\{(sp, sens) | sp > 0, sens > 0, sp + sens < 1\}$ üç boyutlu uzayda bir düzlem ($sp + sens + z = 1$) ve yüzey altında kalan hacim $VUS = 1 / 6 (\cong 0,17)$ olacaktır (Landgrebe ve ark., 2007). Üç boyutlu ROC analizinde testin üç sınıfı ayırmada şanstın daha öte bir ayırt etme kuvvetine sahip olmadığını ifade eden bu durum, en kötü durum olarak kabul edilmektedir. Şekil 8’de gösterilmiştir. Bir tanı testinin ROC yüzeyi altında bulunan hacmi 0,17 değerinden yüksek ise testin şansın ötesinde bilgi verdiği ifade edilebilmektedir. Y, U ve X dağılımları üç tanı grubunda mükemmel bir ayırt etme gücüne sahipse $c_1 < c_2$ iki kesim noktası olmak üzere; c_1 değerinin altındaki tüm gözlemler D^- grubunda (en düşük test sonuçları), c_2 ’den büyük gözlemler D^+ grubunda (en yüksek test sonuçları) ve c_1 ile c_2 arasındaki gözlemler ise D^0 grubunda olacaktır. Bu durumda ROC yüzeyi, $\{(sp, sens) | 0 < sp < 1, 0 < sens < 1\}$ aralığında $z = 1$ biçiminde tanımlanmış düzlem olacaktır. Yüzey altındaki hacim 1’e eşit olacaktır. VUS değerinin 1 olması testi üç grubu ayırmadaki tanısal performansının mükemmel olduğunu göstermektedir (Heckerling, 2001; Yang & Carlin, 2007). Fakat VUS’un istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını test edilmesi gerekmektedir.

VUS değerine karşılık gelen AUC değerinin bir grafiğı çizilecek olursa şekil 10’da gösterilen grafik elde edilmektedir (Dreiseitl ve ark., 2000).



Şekil 10. AUC değerlerine karşı VUS değerlerinin grafiğı

Şekil 10'dan da görüldüğü gibi VUS ile AUC arasında doğrusal olmayan bir ilişki mevcuttur. Örnek vermek gerekirse; AUC için en başarısız durum 0,5 iken, VUS için ise en başarısız durum 0,17'dir. VUS 0,5 iken buna karşılık AUC yaklaşık 0,8 olmaktadır (Dreiseitl ve ark., 2000). Buradan sonuçların anlamlarının uyumlu olmadığı görülmektedir. VUS için iyi bir durum, AUC için başarısız bir duruma karşılık gelebilir. Dolayısıyla sonuçlar yorumlanırken VUS'un sonuçlarını AUC gibi düşünmemek, VUS'u ayrı bir şekilde ele almak gerekmektedir.

ROC yüzeyi fonksiyonunun iki katlı integralinin alınmasıyla VUS eşitlik 2.79'da gösterildiği gibi hesaplanabilmektedir (Xiong ve ark., 2006).

$$VUS = \iint_{D_{00}} \{W[F^{-1}(sens)] - W[G^{-1}(sp)]\} d_{sp} d_{sens} \quad (2.79)$$

İki katlı integral $\{D_{00} = (sp, sens) | 0 \leq sp \leq 1, 0 \leq sens < H[G^{-1}(sp)]\}$ aralığı için hesaplanmaktadır. D^0 grubunun dağılımı c_1 ve c_2 eşik çiftleri arasında yer almakta ve $(sp, sens, z) = (1, 1, 1)$ noktası, $c_1 < c_2$ olacak şekilde iki eşik değeri olduğunda tanı testinin ayırt ediciliğinin kusursuz olduğunu göstermektedir. ROC yüzeyi bu ideal noktaya ne oranda yakın olur ise o oranda büyük bir ROC yüzeyi altında kalan hacim elde edilmektedir (Li ve ark., 2009).

Bir tanı testi için yüzey altındaki hacim, ikişerli karşılaştırmalardan (Grup 1-2 AUC_1 ; Grup 1-3 AUC_2 ; Grup 2-3 AUC_3) elde edilen üç eğri altındaki alandan ya en küçük olanına eşit olacaktır ya da daha küçük olacaktır (Xiong ve ark., 2006).

2.2.2.1. Parametrik Yöntem ile ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Hesaplanması

D^- grubuna ait test sonuçlarının $Y \sim N(\mu_-, \sigma_-^2)$ ile, D^0 grubuna ait test sonuçlarının $U \sim N(\mu_0, \sigma_0^2)$ ile ve D^+ grubuna ait test sonuçlarının $X \sim N(\mu_+, \sigma_+^2)$ parametreleri ile normal dağılıma sahip anakütlelerden geldiği ve $\mu_- < \mu_0 < \mu_+$ olduğu varsayalım. Eşitlik 2.79'da Y, U ve X 'in bu normal dağılım parametreleri için elde edilen kümülatif dağılım fonksiyonları yerine konulduğunda VUS değeri eşitlik 2.80'deki gibi yazılabilir.

$$VUS = \int_{s=-\infty}^{+\infty} \Phi(\alpha s - \beta) \Phi(-\gamma s + \delta) \varphi(s) ds \quad (2.80)$$

Eşitlik 2.80'de Φ ve φ sırasıyla standart normal dağılımın kümülatif dağılım fonksiyonu ve olasılık yoğunluk fonksiyonudur. s ise $F^{-1}(sens)$ ifadesine karşılık gelmektedir. α, β, γ ve δ ise daha önce eşitlik 2.62-2.65'de verildiği gibidir.

Eşitlik 2.80'de α, β, γ ve δ yerine onların örneklem tahminleri olan eşitlik 2.66-2.69'da verilen $\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{\gamma}$ ve $\hat{\delta}$ değerleri konulduğunda, VUS'un parametrik tahmini eşitlik 2.81'deki gibi elde edilir.

$$\widehat{VUS} = \int_{s=-\infty}^{+\infty} \Phi(\hat{\alpha}s - \hat{\beta}) \Phi(-\hat{\gamma}s + \hat{\delta}) \varphi(s) ds \quad (2.81)$$

2.2.2.1.1. Parametrik Yöntem ile Tahmin Edilen VUS'un Varyansı

Yüzey altında kalan kısmi hacim iki boyutlu ROC eğrisi altındaki kısmi alana alternatif bir ölçü olarak oluşturulmuştur. Bu yöntemle p ve q gibi iki YPO arasındaki eğrinin altında kalan alan hesaplanır ve eşitlik 2.82 yardımıyla elde edilir.

$$AUC = \int_{u=q}^p ROC(u) du \quad (2.82)$$

Buna benzer şekilde üç boyutlu ROC analizinde de ROC yüzeyi altındaki kısmi hacim hesaplanmaktadır. p istenen en küçük duyarlılık, q ise istenen en küçük tanımlayıcılık değerleri olmak üzere her bir eşik değerinde $p > q$ olduğu varsayılımsın ($F^{-1}(q) > G^{-1}(p)$). Kısmi yüzey altında kalan hacim üç boyutlu ROC analizinde eşitlik 2.83'deki gibi hesaplanmaktadır (Xiong ve ark.,2006).

$$VUS_{pq} = \int_{D_{pq}} \{W[H^{-1}(sens) - W[G^{-1}(sp)]]\} d_{sp} d_{sens} \quad (2.83)$$

$\{D_{pq} = (sp, sens) \mid p \leq sp \leq 1, q \leq sens \leq F[G^{-1}(sp)]\}$ aralığında ROC yüzeyi fonksiyonunun integrali alınmaktadır (Xiong ve ark., 2006). Normal dağılım varsayımı altında, kısmi hacim eşitlik 2.84'deki gibi hesaplanır.

$$VUS_{pq} = \int_{G^{-1}(p)}^{F^{-1}(q)} [G(s)H(s) - pF(s) - qG(s) + pq] f_0(s) ds \quad (2.84)$$

Y, U ve X 'in dağılımları birebir aynı diğer bir ifade ile üst üste çakışık ise $\{(sp, sens) \mid sp > 0, sens > 0, sp + sens < 1\}$ aralığında ROC yüzeyi $sp + sens + z = 1$ olacaktır. Bu durumda kısmi ROC yüzeyine ait fonksiyon aşağıda yer alan eşitlik 2.85 ile tanımlanmaktadır.

$$VUS_{pq} = \frac{(1-p)^3}{6} - \frac{q^3}{6} - \frac{(1-p)^2q}{2} + \frac{(1-p)q^2}{2} \quad (2.85)$$

Toplam ROC yüzeyi altında kalan hacim, kısmi yüzey altında kalan hacmin (VUS_{pq}) (p : minimum istenen tanımlayıcılık, q : minimum istenen duyarlılık) özel bir durumunu ifade etmektedir. Dolayısıyla yüzey altındaki hacmin varyans kestirimi kısmi yüzey altında kalan hacimden yola çıkılarak gösterilmiştir. Φ ve φ sırasıyla standart normal dağılımın kümülatif dağılım fonksiyonu ile olasılık yoğunluk fonksiyonudur ve s değeri $F^{-1}(sens)$ olmak üzere kısmi yüzey altında kalan hacim eşitlik 2.86'deki gibidir (Xiong ve ark., 2006).

$$VUS_{pq} = \int_{s=[\Phi^{-1}(p)+\beta]/\alpha}^{[\delta-\Phi^{-1}(q)]/\gamma} [\Phi(\alpha s - \beta)\Phi(-\gamma s + \delta) - p\Phi(-\gamma s + \delta) - q\Phi(\alpha s - \beta) + pq]\varphi(s) ds \quad (2.86)$$

$p = q = 0$ olduğunda ROC yüzeyinin altındaki hacim eşitlik 2.80'deki gibi olur.

VUS_{pq} 'un parametrik tahmini de benzer şekilde eşitlik 2.86'da α, β, γ ve δ parametreleri yerine onların örneklem istatistikleri konularak eşitlik 2.87'deki gibi elde edilir.

$$\widehat{VUS}_{pq} = \int_{s=[\Phi^{-1}(p)+\hat{\beta}]/\hat{\alpha}}^{[\delta-\Phi^{-1}(q)]/\hat{\gamma}} [\Phi(\hat{\alpha}s - \hat{\beta})\Phi(-\hat{\gamma}s + \hat{\delta}) - p\Phi(-\hat{\gamma}s + \hat{\delta}) - q\Phi(\hat{\alpha}s - \hat{\beta})] \varphi(s) ds \quad (2.87)$$

\widehat{VUS}_{pq} 'nin varyansı Delta yöntemi ile eşitlik 2.88'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$\begin{aligned} \sigma_{\widehat{VUS}_{pq}}^2 &= \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \alpha}\right)^2 \sigma_{\hat{\alpha}}^2 + \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \beta}\right)^2 \sigma_{\hat{\beta}}^2 + \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \delta}\right)^2 \sigma_{\hat{\delta}}^2 + \\ &2 \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \alpha}\right) \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \beta}\right) \sigma_{\hat{\alpha}, \hat{\beta}} + 2 \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \alpha}\right) \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \gamma}\right) \sigma_{\hat{\alpha}, \hat{\gamma}} + 2 \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \beta}\right) \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \delta}\right) \sigma_{\hat{\beta}, \hat{\delta}} + \\ &2 \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \gamma}\right) \left(\frac{\partial VUS_{pq}}{\partial \delta}\right) \sigma_{\hat{\gamma}, \hat{\delta}} \end{aligned} \quad (2.88)$$

Eşitlikte verilen $\sigma_{\hat{\alpha}}^2$, $\sigma_{\hat{\beta}}^2$, $\sigma_{\hat{\gamma}}^2$ ve $\sigma_{\hat{\delta}}^2$ ve bunlarla ilgili kovaryans kestirimleri eşitlik 2.71-2.78'de daha önce tanımlanmıştır. ROC yüzeyi altında kalan hacmin (VUS_{pq}), güven aralığının alt ve üst sınırı eşitlik 2.89-2.90'daki gibi tanımlanmıştır (Xiong, ve ark., 2006).

$$\hat{V}_1 = \widehat{VUS}_{pq} - z_{\alpha/2} \hat{\sigma}_{\widehat{VUS}_{pq}} \quad (2.89)$$

$$\hat{V}_2 = \widehat{VUS}_{pq} + z_{\alpha/2} \hat{\sigma}_{\widehat{VUS}_{pq}} \quad (2.90)$$

Burada; $Z_{\alpha/2}$ standart normal dağılımda tablo değerini ifade etmektedir. VUS_{pq} 'nin alabileceği maksimum değer $(1-p)(1-q)$ 'dur. Normal dağılım varsayımı altında güven aralığı $VUS = 1$ 'i yani hacmin maksimum alabileceği değeri içerme problemi oluşturabileceğinden güven aralığı için z dönüşümü uygulamak gerekmektedir. z dönüşümü sonrası hacim $\hat{\theta}$ ile gösterilecek olursa, $\hat{\theta}$ ve $\hat{\theta}$ 'nin varyansı eşitlik 2.91-2.93'deki gibi elde edilir.

$$\hat{\theta} = \ln \left(\frac{(1-p)(1-q) + VUS_{pq}}{(1-p)(1-q) - VUS_{pq}} \right) \quad (2.91)$$

$\hat{\theta}$ 'nın en çok olabilirlik kestirimi;

$$\hat{\theta} = \ln((1-p)(1-q) + \widehat{VUS}_{pq}) - \ln((1-p)(1-q) - \widehat{VUS}_{pq}) \quad (2.92)$$

varyansı ise;

$$\sigma_{\hat{\theta}}^2 = \frac{4(1-p)^2(1-q)^2}{[(1-p)^2(1-q)^2 - \widehat{VUS}_{pq}^2]^2} \sigma_{\widehat{VUS}_{pq}}^2 \quad (2.93)$$

ile gösterilir. $\hat{\theta}$ 'nın güven aralığı $[\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2]$ ile eşitlik 2.94-2.95'deki gibi tanımlanmıştır.

$$\hat{\theta}_1 = \hat{\theta} - z_{\alpha/2} \hat{\sigma}_{\hat{\theta}} \quad (2.94)$$

$$\hat{\theta}_2 = \hat{\theta} + z_{\alpha/2} \hat{\sigma}_{\hat{\theta}} \quad (2.95)$$

z dönüşümün tersi kullanılarak, kısmi ROC yüzeyi altında kalan hacmin (VUS_{pq}) güven aralığı kestirimi $[\hat{B}_1, \hat{B}_2]$ ile

$$\hat{B}_i = z^{-1}(\hat{\theta}_i), i = 1, 2 \quad (2.96)$$

ve z 'nin tersi;

$$z^{-1}(\hat{\theta}) = \frac{\exp(\hat{\theta})-1}{\exp(\hat{\theta})+1} (1-p)(1-q) \quad (2.97)$$

ile ifade edilir (Xiong ve ark.,2006).

2.2.2.2. Parametrik Olmayan Yöntem ile ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Hesaplanması

Parametrik olmayan yöntemde iki sınıflı ROC analizine benzer şekilde bir Mann Whitney U istatistiğine dayalı karar kuralı kullanılarak (\widehat{VUS}) tahmini eşitlik 2.98 ile kestirilir (Dreiseitl ve ark., 2000).

$$\widehat{VUS} = \frac{1}{n_1 n_2 n_3} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} \sum_{k=1}^{n_3} I(y_i, u_j, x_k) \quad (2.98)$$

n_1, n_2 ve n_3 sırası ile sınıf 1, 2 ve 3'de bulunan birim sayısını, I ise gösterge fonksiyonunu göstermektedir. Eğer Y, U, X test sonuçları $Y < U < X$ biçiminde doğru sıralamada ise, gösterge fonksiyonu $I(Y, U, X) = 1$ değerini alacaktır. $Y = U < X$ veya $Y < U = X$ ise $I(Y, U, X) = 1/2$, $Y = U = X$ ise $1/3! = 1/6$ ve aksi durumlarda gösterge fonksiyonu sıfır değerini alacaktır. Hacmin beklenen değeri eşitlik 2.99'daki gibi hesaplanır.

$$E(\widehat{VUS}) = P(Y < U < X) + \frac{1}{2}P(Y < U = X) + \frac{1}{2}P(Y = U < X) + \frac{1}{6}P(Y = U = X) \quad (2.99)$$

2.2.2.2.1. Parametrik Olmayan Yöntemle ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Varyansının Hesaplanması

ROC yüzeyi altındaki hacmin varyansı eşitlik 2.100'de verilmiştir.

$$\begin{aligned} Var(\widehat{VUS}) = & \frac{1}{n_1 n_2 n_3} [VUS(1 - VUS) + (n_3 - 1)(q_{12} - VUS^2) + (n_2 - \\ & 1)(q_{13} - VUS^2) + (n_1 - 1)(q_{23} - VUS^2) + (n_2 - 1)(n_3 - 1)(q_1 - VUS^2) + \\ & (n_1 - 1)(n_3 - 1)(q_2 - VUS^2) + (n_1 - 1)(n_2 - 1)(q_3 - VUS^2)] \quad (2.100) \end{aligned}$$

Eşitlik 2.100'de yer alan q_{ij} ve q_i değerleri eşitlik 2.101-2.107'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$q_{12} = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_i, u_j, x_k) = 1], \quad K \neq k \quad (2.101)$$

$$q_{13} = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_i, u_j, x_k) = 1], \quad J \neq j \quad (2.102)$$

$$q_{23} = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_I, u_j, x_k) = 1], \quad I \neq i \quad (2.103)$$

$$q_1 = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_i, u_j, x_K) = 1], \quad J \neq j, K \neq k \quad (2.104)$$

$$q_2 = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_I, u_j, x_K) = 1], \quad I \neq i, K \neq k \quad (2.105)$$

$$q_3 = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_I, u_j, x_k) = 1], \quad I \neq i, J \neq j \quad (2.106)$$

$$q_{12} = \frac{1}{n_1 n_2 n_3 (n_3 - 1)} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} \sum_{k=1}^{n_3} \sum_{K=1, K \neq k}^{n_3} I(y_i, u_j, x_k) I(y_i, u_j, x_K) \quad (2.107)$$

2.2.2.2. ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin Varyansının Bootstrap Tekniği ile İncelenmesi

Bootstrap yöntemi ile \widehat{VUS} 'un standart sapmasının bootstrap kestirimi, bootstrap tekrarlarından elde edilen $\widehat{VUS}_1, \widehat{VUS}_2, \dots, \widehat{VUS}_B$ değerlerinin standart sapmasına eşittir (Rizzo, 2008). Buna göre hacmin standart sapmasının tahmini eşitlik 2.108'de olduğu gibi hesaplanır. Burada $b = 1, \dots, B$ olmak üzere, B bootstrap tekrar sayısıdır.

$$s(\widehat{VUS}) = \sqrt{\frac{1}{B-1} \sum_{b=1}^B (\widehat{VUS}(b) - \overline{\widehat{VUS}^*})^2} \quad (2.108)$$

$$\overline{\widehat{VUS}^*} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \widehat{VUS}_b \quad (2.109)$$

2.2.3. ROC Yüzeyi Altında Kalan Hacmin İstatistiksel Anlamlılık Testi

Bir tanı testi için ROC yüzeyinin altında kalan hacmin anlamlılığı eşitlik 2.110'da verilen hipotez ile test edilmektedir.

$$H_0: VUS = 1 / 6 \quad (2.110)$$

$$H_1: VUS \neq 1 / 6$$

Hipotezin test edilmesinde Z dağılımı kullanılmaktadır. Dağılıma ait test istatistiği ise eşitlik 2.111'de verilmektedir.

$$Z = \frac{\widehat{VUS} - 1/6}{\sqrt{\text{Var}(\widehat{VUS})}} \quad (2.111)$$

H_0 hipotezinin reddilmesi tanı testinin ayırt etme konusunda verdiği bilginin ve elde edilen hacmin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (Mossman, 1999; Dreiseitl ve ark., 2000).

2.2.4. İki Yüzey Altında Kalan Hacmin Karşılaştırılması

Aynı hastalığa tanı koymak amacıyla kullanılan iki farklı tanı testinin performansı karşılaştırılmak istenebilir. Bu durumda iki ayrı testten elde edilen iki hacim değerinin farklılığının anlamlı olup olmadığı hipotez testi ile incelenebilir. İki tanı testinden elde edilen ROC yüzeyi altında kalan hacimler \widehat{VUS}_1 ve \widehat{VUS}_2 şeklinde gösterilsin.

ROC yüzeyi altındaki hacimler arasındaki fark ($\widehat{VUS}_1 - \widehat{VUS}_2$) ise ($VUS_1 - VUS_2$) ortalama ve $\sigma_{VUS_1}^2 + \sigma_{VUS_2}^2 - 2cov(VUS_1, VUS_2)$ varyans ile normal dağılıma sahiptir. Bu durumda hipotez eşitlik 2.112'deki gibi kurulmaktadır.

$$H_0: VUS_1 = VUS_2 \quad (2.112)$$

$$H_1: VUS_1 \neq VUS_2$$

İstatistiksel anlamlılığı Z istatistiği ile incelenmekte olup eşitlik 2.113'deki gibi tanımlanmaktadır.

$$Z = \frac{\widehat{VUS}_1 - \widehat{VUS}_2}{\sqrt{\widehat{\sigma}_{VUS_1}^2 + \widehat{\sigma}_{VUS_2}^2 - 2\widehat{f}\widehat{\sigma}_{VUS_1} - \widehat{\sigma}_{VUS_2}}} \quad (2.113)$$

Eşitlikte yer alan korelasyon katsayısı \hat{r} ise eşitlik 2.114'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$\hat{r} = \frac{Cov(\widehat{VUS}_1, \widehat{VUS}_2)}{\hat{\sigma}_{VUS_1} \cdot \hat{\sigma}_{VUS_2}} \quad (2.114)$$

$$\begin{aligned} Cov(\widehat{VUS}_1, \widehat{VUS}_2) &= \frac{1}{n_1 n_2 n_3} [q_{123 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}] + (n_3 - 1)(q_{12 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}) \\ &\quad + (n_2 - 1)(q_{13 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}) + (n_1 - 1)(q_{23 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}) \\ &\quad + (n_2 - 1)(n_3 - 1)(q_{1 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}) \\ &\quad + (n_1 - 1)(n_3 - 1)(q_{2 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}) \\ &\quad + (n_1 - 1)(n_2 - 1)(q_{3 - \widehat{VUS}_1 \widehat{VUS}_2}) \end{aligned} \quad (2.115)$$

$$q_{123} = P[I(y_i, u_j, x_k) = I(y_i, u_j, x_k) = 1] \quad (2.116)$$

$$q_{12} = P[I(y_{1i}, u_{1j}, x_{1k}) = I(y_{2i}, u_{2j}, x_{2k}) = 1, \quad K \neq k] \quad (2.117)$$

$$q_{13} = P[I(y_{1i}, u_{1j}, x_{1k}) = I(y_{2i}, u_{2j}, x_{2k}) = 1, \quad J \neq j] \quad (2.118)$$

$$q_{23} = P[I(y_{1i}, u_{1j}, x_{1k}) = I(y_{2i}, u_{2j}, x_{2k}) = 1, \quad I \neq i] \quad (2.119)$$

$$q_1 = P[I(y_{1i}, u_{1j}, x_{1k}) = I(y_{2i}, u_{2j}, x_{2k}) = 1, \quad J \neq j, K \neq k] \quad (2.120)$$

$$q_2 = P[I(y_{1i}, u_{1j}, x_{1k}) = I(y_{2i}, u_{2j}, x_{2k}) = 1, \quad I \neq i, K \neq k] \quad (2.121)$$

$$q_3 = P[I(y_{1i}, u_{1j}, x_{1k}) = I(y_{2i}, u_{2j}, x_{2k}) = 1, \quad I \neq i, J \neq j] \quad (2.122)$$

2.2.5. Üç Boyutlu ROC Analizinde Optimal Kesim Noktasının Belirlenmesi

Youden J indeksi karar değişkenimizin ikili olması durumunda duyarlılık ve tanımlayıcılık kombinasyonunu maksimize etmeyi hedefleyen ve böylece optimal kesim noktasının bulunmasını sağlayan bir indekstir (Youden, 1950; Perkins & Schisterman, 2006). Luo ve Xiong (2012) Youden J indeksini üç tane sıralı tanı grubu olması durumu için eşitlik 2.123'deki gibi genişletmiştir.

$$J(c_1, c_2) = \frac{1}{2} (sp + sens + z - 1) = \frac{1}{2} [G(c_1) - W(c_1) + W(c_2) - F(c_2)] \quad (2.123)$$

Optimal Youden J indeksi $J(c_1, c_2)$ değerini maksimize eden optimal (c_1^*, c_2^*) kesim değeri çiftini vermektedir ve kullanışsız tanı testi için 0, mükemmel tanı testi için 1 olmak üzere 0 ile 1 arasında değer almaktadır. Youden J indeksinin parametrik tahmini normallik varsayımı altında yapılırken parametrik olmayan tahmini kümülatif dağılım fonksiyonlarının ampirik veya kernel tahmin edicileri kullanılarak yapılabilir (Luo & Xiong, 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında VUS için tahmin edicilerin performanslarının değerlendirilmesi amacıyla farklı senaryolar altında simülasyon çalışması yapılmıştır. Her üç grup için farklı dağılımlarda ve farklı örneklem büyüklüklerinde veri türetilmiştir. Simülasyon çalışmasında yer alan senaryolar, daha önce yapılan benzer çalışmalarda kullanılan simülasyon senaryoları dikkate alınarak oluşturulmuştur (Xiong ve ark., 2006; Rufibach, 2012; Zhou & Lin, 2008; Wang & Cai, 2021). Senaryo 1 ile her üç gruptaki birimler için tanı testi değerlerinin normal dağılıma sahip popülasyondan geldiği ve gerçek VUS'un orta, yüksek ve çok yüksek düzeyde bir tanısal performansa sahip tanı testlerini verecek şekilde veriler türetilmiştir. Diğer senaryolarda sadece orta düzey ($\cong 0,78$) ayırma performansına sahip bir tanı testini verecek VUS değeri için veriler türetilmiştir. Bu senaryoda 1a, 1b ve 1c sırasıyla 0,780, 0,850 ve 0,925 gerçek VUS değerlerini vermektedir. ROC eğrisi tahmin yöntemleri üzerine yapılan çalışmalarda, sağlıklı grubun tanı testi sonuçlarının normal dağılımdan, hasta grubun tanı testi sonuçlarının ise sağa çarpık bir dağılımdan gelmesi durumu uygulamada karşılaşılan bir durum olduğu için, senaryolara eklenmektedir (Xiong ve ark., 2006;). Bu çalışmada, ikinci senaryo, sağlıklı grubun $Y \sim N(2,1)$ ile normal dağılıma sahip olduğu, orta ve hasta grubun ise hafif sağa çarpık dağılım veren sırasıyla $U \sim \text{Gamma}(\alpha = 4, \theta = 1.5)$ ve $X \sim \text{Gamma}(\alpha = 6, \theta = 2)$ parametrelili gamma dağılımına sahip oldukları durum dikkate alınmıştır. Bu senaryo 0,794 gerçek VUS değeri vermektedir. Üçüncü durumda, her üç grubun da sağa çarpık dağılımdan geldiği $Y \sim \text{Gamma}(\alpha = 2, \theta = 1)$, $U \sim \text{Gamma}(\alpha = 4, \theta = 1,5)$ ve $X \sim \text{Gamma}(\alpha = 6, \theta = 2)$ durum için veri türetilmiştir. Bu senaryo 0,779 gerçek VUS değeri vermektedir. Son senaryoda ise her üç grubu $Y \sim \text{Üstel}(\lambda = 0,95)$, $U \sim \text{Üstel}(\lambda = 0,25)$ ve $X \sim \text{Üstel}(\lambda = 0,005)$ olan üstel dağılımdan veri türeterek daha çarpık bir dağılım elde edilmiştir. Bu senaryo 0,773 gerçek VUS değeri

vermektedir. Her bir senaryoda 1.000 tekrar yapılmıştır. Simülasyon senaryolarına ilişkin açıklamalar tablo 3’de verilmiştir.

Her senaryo için türetilen VUS değerlerinin ortalama, standart sapma ve standart hata değerleri raporlanmıştır. Ayrıca, yöntemlerin performanslarını karşılaştırmak için hata kareler ortalamasının karekökü (HKOK) ve yanlılık değerleri raporlanmıştır.

Tablo 3. Simülasyon senaryoları

	Parametreler	Örnekleme Hacmi
Senaryo 1a, 1b, 1c	$Y \sim N(1, 1), U \sim N(4, 2), X \sim N(9, 4)$ Gerçek VUS = 0,781	20 50 100 200 500
	$Y \sim N(1, 1), U \sim N(4, 5, 2), X \sim N(12, 4)$ Gerçek VUS = 0,850	
	$Y \sim N(1, 1), U \sim N(8, 2), X \sim N(18, 4)$ Gerçek VUS = 0,925	
Senaryo 2	$Y \sim N(2, 1), U \sim \text{Gamma}(\alpha = 4, \theta = 1.5),$ $X \sim \text{Gamma}(\alpha = 6, \theta = 2)$ Gerçek VUS = 0,794	
Senaryo 3	$Y \sim \text{Gamma}(\alpha = 2, \theta = 1), U \sim \text{Gamma}(\alpha = 4, \theta = 1.5),$ $X \sim \text{Gamma}(\alpha = 6, \theta = 2)$ Gerçek VUS = 0,779	
Senaryo 4	$Y \sim \text{Üstel}(\lambda = 0.95), U \sim \text{Üstel}(\lambda = 0.25),$ $X \sim \text{Üstel}(\lambda = 0.005)$ Gerçek VUS = 0,773	

Simülasyon çalışması DiagTest3Grp paketinde yer alan fonksiyonlardan yararlanılarak R 3.4.1 programında yapılmıştır (Luo & Xiong, 2012).

4. BULGULAR

Üç sınıflı ROC analizinde parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin performanslarının değerlendirilmesi amacıyla simülasyon çalışması yardımı ile farklı senaryolar için hesaplanan VUS değerlerine ilişkin hata kareler ortalaması karekökü, yanlışlık, ortalama VUS değeri, VUS değerlerinin standart sapma ve standart hata değerleri tablo 4-9'da verilmiştir.

Her üç grubun da normal dağılımdan gelmesi durumunda farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları tablo 4-6'da, sağlıklı grubun normal dağılımdan, orta ve hasta grubun gamma dağılımından gelmesi durumunda farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları tablo 7'de, her üç grubun da gamma dağılımından gelmesi durumunda farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları tablo 8'de, her üç grubun da çarpık üstel dağılımdan gelmesi durumunda farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları ise tablo 9'da verilmiştir. $Y \sim N(\mu_-, \sigma_-^2) = (1,1)$, $U \sim N(\mu_0, \sigma_0^2) = (4,2)$, $X \sim N(\mu_+, \sigma_+^2) = (9,4)$ parametreleri ile farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları (Gerçek VUS = 0,781) tablo 4'deki gibi, $Y \sim N(\mu_-, \sigma_-^2) = (1,1)$, $U \sim N(\mu_0, \sigma_0^2) = (4,5,2)$, $X \sim N(\mu_+, \sigma_+^2) = (12,4)$ parametreleri ile farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları (Gerçek VUS = 0,850) tablo 5'deki gibi, $Y \sim N(\mu_-, \sigma_-^2) = (1,1)$, $U \sim N(\mu_0, \sigma_0^2) = (8,2)$, $X \sim N(\mu_+, \sigma_+^2) = (18,4)$ parametreleri ile farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları (Gerçek VUS=0,925) tablo 6'daki gibi, $Y \sim N(\mu_-, \sigma_-^2) = (2,1)$, $U \sim \text{gamma}(\alpha_0, \theta_0) = (4,1,5)$, $X \sim \text{gamma}(\alpha_+, \theta_+) = (6,2)$ parametreleri ile farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları (Gerçek VUS= 0,794) tablo 7'deki gibi, $Y \sim \text{gamma}(\alpha_-, \theta_-) = (2,1)$, $U \sim \text{gamma}(\alpha_0, \theta_0) = (4,1,5)$, $X \sim \text{gamma}(\alpha_+, \theta_+) = (6,2)$ parametreleri ile farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları (Gerçek VUS = 0,779) tablo 8'deki gibi,

$Y \sim \text{üstel}(\lambda_- = 0,95)$, $U \sim \text{üstel}(\lambda_0 = 0,25)$, $X \sim \text{üstel}(\lambda_+ = 0,005)$ parametreleri ile farklı örneklem büyüklüklerinde türetilen veriler için simülasyon sonuçları (Gerçek $VUS = 0,773$) ise tablo 9'daki gibidir.

Tablo 4. Her üç grubun da normal dağılıma sahip anakütleden gelmesi durumu ve orta düzey gerçek VUS için simülasyon sonuçları

n	VUS değerleri	Parametrik	Parametrik olmayan
20	\bar{x}	0,774880	0,779726
	s	0,062910	0,068122
	\bar{s}_x	0,001989	0,002154
	HKOK	0,063130	0,068092
	yanlılık	-0,005630	-0,000780
50	\bar{x}	0,779448	0,782180
	s	0,040770	0,045458
	\bar{s}_x	0,001289	0,001438
	HKOK	0,040763	0,045466
	yanlılık	-0,001060	0,001672
100	\bar{x}	0,779693	0,780876
	s	0,029797	0,032638
	\bar{s}_x	0,000942	0,001032
	HKOK	0,029793	0,032624
	yanlılık	-0,000820	0,000368
200	\bar{x}	0,779324	0,779688
	s	0,020622	0,022551
	\bar{s}_x	0,000652	0,000713
	HKOK	0,020646	0,022555
	yanlılık	-0,001180	-0,000820
500	\bar{x}	0,780766	0,780873
	s	0,012771	0,013685
	\bar{s}_x	0,000404	0,000433
	HKOK	0,012767	0,013683
	yanlılık	0,000258	0,000365

HKOK: hata kareler ortalamasının karekökü

Tablo 5. Her üç grubun da normal dağılıma sahip anakütleden gelmesi durumu ve yüksek düzey gerçek VUS için simülasyon sonuçları

n	VUS değerleri	Parametrik	Parametrik olmayan
20	\bar{x}	0,887728	0,893506
	s	0,044062	0,049967
	\bar{s}_x	0,001393	0,001580
	HKOK	0,115913	0,123542
	yanlılık	0,107220	0,112998
50	\bar{x}	0,892725	0,895870
	s	0,028742	0,032321
	\bar{s}_x	0,000909	0,001022
	HKOK	0,115835	0,119800
	yanlılık	0,112217	0,115362
100	\bar{x}	0,893233	0,894440
	s	0,020357	0,022552
	\bar{s}_x	0,000644	0,000713
	HKOK	0,114547	0,116141
	yanlılık	0,112725	0,113932
200	\bar{x}	0,893511	0,894036
	s	0,014284	0,015844
	\bar{s}_x	0,000452	0,000501
	HKOK	0,113901	0,114627
	yanlılık	0,113003	0,113528
500	\bar{x}	0,894840	0,895133
	s	0,008815	0,009828
	\bar{s}_x	0,000279	0,000311
	HKOK	0,114671	0,115045
	yanlılık	0,114332	0,114625

HKOK: hata kareler ortalamasının karekökü

Tablo 6. Her üç grubun da normal dağılıma sahip anakütleden gelmesi durumu ve çok yüksek düzey gerçek VUS için simülasyon sonuçları

n	VUS değerleri	Parametrik	Parametrik olmayan
20	\bar{x}	0,982902	0,986193
	s	0,013480	0,017190
	\bar{s}_x	0,000426	0,000544
	HKOK	0,202842	0,206401
	yanlılık	0,202394	0,205685
50	\bar{x}	0,984804	0,986280
	s	0,008416	0,010829
	\bar{s}_x	0,000266	0,000342
	HKOK	0,204469	0,206057
	yanlılık	0,204296	0,205772
100	\bar{x}	0,985607	0,986185
	s	0,005885	0,007592
	\bar{s}_x	0,000186	0,000240
	HKOK	0,205184	0,205817
	yanlılık	0,205099	0,205677
200	\bar{x}	0,985920	0,986079
	s	0,004172	0,005352
	\bar{s}_x	0,000132	0,000169
	HKOK	0,205454	0,205640
	yanlılık	0,205412	0,205571
500	\bar{x}	0,986338	0,986523
	s	0,002450	0,003293
	\bar{s}_x	0,000008	0,000104
	HKOK	0,205045	0,205041
	yanlılık	0,205830	0,206015

HKOK: hata kareler ortalamasının karekökü

Tablo 7. Sağlıklı, orta ve hasta grubun normal, gamma, gamma dağılımından gelmesi durumu ve orta düzey gerçek VUS için simülasyon sonuçları

n	VUS değerleri	Parametrik	Parametrik olmayan
20	\bar{x}	0,754736	0,794848
	s	0,063071	0,063091
	\bar{s}_x	0,001994	0,001995
	HKOK	0,074365	0,063063
	yanlılık	-0,039448	0,000664
50	\bar{x}	0,752595	0,794259
	s	0,040850	0,039048
	\bar{s}_x	0,001291	0,001235
	HKOK	0,058281	0,039029
	yanlılık	-0,041589	0,000752
100	\bar{x}	0,751169	0,793464
	s	0,027133	0,025959
	\bar{s}_x	0,000858	0,000821
	HKOK	0,050850	0,025957
	yanlılık	-0,043015	-0,000720
200	\bar{x}	0,750520	0,793650
	s	0,020556	0,019346
	\bar{s}_x	0,000650	0,000612
	HKOK	0,048256	0,019344
	yanlılık	-0,043664	-0,000534
500	\bar{x}	0,751732	0,793987
	s	0,018359	0,016614
	\bar{s}_x	0,000580	0,000525
	HKOK	0,046214	0,016531
	yanlılık	0,042451	0,000197

HKOK: hata kareler ortalamasının karekökü

Tablo 8. Her üç grubun da gamma dağılımına sahip anakütleden gelmesi durumu ve orta düzey gerçek VUS için simülasyon sonuçları

n	VUS değerleri	Parametrik	Parametrik olmayan
20	\bar{x}	0,744672	0,781765
	s	0,062417	0,061035
	\bar{s}_x	0,001974	0,001930
	HKOK	0,071334	0,061056
	yanlılık	-0,034593	0,002500
50	\bar{x}	0,741285	0,778231
	s	0,041398	0,393270
	\bar{s}_x	0,001309	0,001244
	HKOK	0,056165	0,039321
	yanlılık	-0,037979	-0,001034
100	\bar{x}	0,740186	0,778352
	s	0,027768	0,026084
	\bar{s}_x	0,000878	0,000825
	HKOK	0,047932	0,026087
	yanlılık	-0,039079	-0,000913
200	\bar{x}	0,740719	0,779456
	s	0,019950	0,018617
	\bar{s}_x	0,000631	0,000589
	HKOK	0,043398	0,018600
	yanlılık	-0,038546	0,000192
500	\bar{x}	0,741814	0,779853
	s	0,015610	0,014825
	\bar{s}_x	0,000494	0,000469
	HKOK	0,040558	0,014797
	yanlılık	-0,037450	0,000587

HKOK: hata kareler ortalamasının karekökü

Tablo 9. Her üç grubun da üstel dağılıma sahip anakütleden gelmesi durumu ve orta düzey gerçek VUS için simülasyon sonuçları

n	VUS değerleri	Parametrik	Parametrik olmayan
20	\bar{x}	0,653926	0,773269
	s	0,054251	0,073266
	\bar{s}_x	0,001716	0,002317
	HKOK	0,130769	0,073229
	yanlılık	-0,118996	0,000344
50	\bar{x}	0,643847	0,770569
	s	0,035972	0,045316
	\bar{s}_x	0,001138	0,001433
	HKOK	0,133990	0,045354
	yanlılık	-0,129076	-0,002355
100	\bar{x}	0,640577	0,774642
	s	0,026501	0,031763
	\bar{s}_x	0,000838	0,001004
	HKOK	0,134970	0,031793
	yanlılık	-0,132346	0,001719
200	\bar{x}	0,638221	0,773749
	s	0,018725	0,022726
	\bar{s}_x	0,000592	0,000719
	HKOK	0,135995	0,022729
	yanlılık	-0,134701	0,000826
500	\bar{x}	0,638661	0,775122
	s	0,017153	0,015169
	\bar{s}_x	0,000542	0,000479
	HKOK	0,135218	0,014215
	yanlılık	-0,134262	0,002198

HKOK: hata kareler ortalamasının karekökü

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışması ile sağlık alanındaki çalışmalarda sıklıkla karşılaşılan üç boyutlu sıralı bir hastalık durumu olduğunda, hastaları bu sınıflardan birine ayırmada kullanılacak sürekli bir tanı testinin performansının değerlendirilmesinde kullanılan üç boyutlu ROC analizi yöntemlerinin performansları farklı dağılım ve örneklem büyüklüklerinde karşılaştırılmıştır. Bu yöntemler böyle bir durumla karşılaşıldığında üç sınıflı değişkeni iki sınıflı duruma indirgemek ya da ikili gruplar halinde ROC analizi yapılmasına gerek kalmadan yüzey altındaki hacim olarak tanımlanan (VUS) tek bir performans ölçütünün hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenlerden dolayı üç boyutlu ROC analizi, yabancı literatürde son on yıl içerisinde hızla gelişen ve incelenen bir konu olmuştur (Tahani, Faiza, & Frank, 2014; Yanyu C., Weng K. W. & Tien Y. W., 2014; Coolen-Maturi T., 2017).

Verilerin her üç grup için de normal dağılımdan türetildiği, orta düzeyde gerçek VUS değeri veren (0,780) senaryo 1a için, beklenildiği gibi örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte her iki yöntem için de HKOK değerlerinde azalma görülmüştür. Bununla birlikte yanlılık değerlerinde örneklem büyüklüğüne göre bir trend olmadığı görülmüştür. Parametrik ve parametrik olmayan yöntemler arasında her bir örneklem büyüklüğü için HKOK ve yanlılık değerleri bakımından belirgin bir farklılık olmamakla birlikte, parametrik yöntem için elde edilen HKOK değerlerinin parametrik olmayan yöntemle elde edilen değerlere göre bir miktar daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak bu fark dikkate değer düzeyde olmayıp her üç grubun da normal dağılıma sahip olduğu orta düzeyde gerçek VUS değerini veren durum için, parametrik yöntemin parametrik olmayan yöntemle göre bir üstünlük sağlayamadığı görülmüştür.

Verilerin her üç grup için de normal dağılımdan türetildiği, yüksek gerçek VUS değeri veren (0,850) durum için senaryo 1a'daki ile benzer şekilde bütün örneklem büyüklüklerinde parametrik olmayan yöntemle elde edilen HKOK, standart sapma ve

standart hata değerlerinin parametrik yönteme göre bir miktar daha yüksek olmakla birlikte aralarında belirgin bir farklılık olmadığı görülmektedir. Yüksek düzeyde bir tanısalsal performansa sahip, her üç grubun da normal dağılıma sahip olduğu bir tanı testi için HKOK değerlerinde $n = 200$ örneklem büyüklüğüne kadar, örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte bir düşüş olduğu grlmştir. Senaryo 1a'dan farklı olarak yanlılık değerlerinde de örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte, $n = 200$ örneklem büyüklüğüne kadar bir azalma trendi olduğu, yanlılık değerlerinin de parametrik olmayan yöntemde parametrik yönteme göre bütün örneklem byklğlerinde bir miktar yüksek olduğu, fakat bu farkın belirgin bir düzeyde olmadığı grlmştir.

Her üç grubun da normal dağılıma sahip olduğu, çok yüksek gerçek VUS değerini veren (0,925) durum için bütün kriterlerde parametrik olmayan yöntemde parametrik yönteme göre belirgin bir farklılık gözlenmemekle birlikte standart sapma ve standart hata değerlerinin parametrik olmayan yöntemde bir miktar daha yüksek olduğu grlmştir. Çok yüksek performansa sahip ve her bir grubun normal dağılıma sahip olduğu bir tanı testi için HKOK ve yanlılık değerlerinde her iki yöntem için de örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte bir azalma trend gözlenmemiştir. Standart sapma ve standart hata değerlerinin her iki yöntem için de örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte azaldığı grlmştir.

Hasta sınıf, orta sınıf ve kontrol olmak üzere üç gruptaki tanı testi değerlerinin de normal dağılıma sahip olduğu durum için tanı testinin orta düzeyde, yüksek düzeyde ve çok yüksek düzeyde tanısalsal performansa sahip olması durumları arasında da yöntemlerin performansı bakımından farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Her üç grubun normal dağılıma sahip olduğu durumda tanı testi için elde edilen gerçek VUS değerindeki artışla beraber hem parametrik hem parametrik olmayan yöntem için bütün örneklem byklğlerinde kriter değerlerinde artış olduğu grlmştir. En yüksek VUS'u veren durum için, HKOK ve yanlılık bakımından iki yöntem arasındaki fark en düşüktür.

Tanı testlerinde sağlıklı grubun normal dağılım, hasta grubun tanı testinin ise sağa çarpık dağılım göstermesi uygulamalarda sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu duruma ilişkin orta düzeyde tanısalsal performansa sahip bir tanı testi için verilerin

türetildiği senaryo 2’de, bütün örneklem büyüklüklerinde parametrik olmayan yöntemin parametrik yöneme göre daha küçük HKOK, yanlılık, standart sapma ve standart hata değerlerini verdiği görülmüştür. İki yöntemin performansı arasındaki fark bütün örneklem büyüklükleri için geçerlidir ve yanlılık bakımından daha büyüktür. Yanlılık değerlerinde, parametrik yöntemde örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte bir azalma trendi gözlenmemiştir. Bununla birlikte örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte, özellikle $n=20$ ’den sonra, parametrik olmayan yöntemde HKOK ve yanlılık değerlerindeki düşüş miktarı parametrik yöneme göre çok daha büyük miktarda olduğundan, örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte parametrik olmayan yöntemin parametrik yöneme göre üstünlüğü de artmaktadır.

Her üç gruptaki tanı testlerinin de gamma dağılımından geldiği orta düzeyde performansa sahip tanı testi için veri türetilen senaryo 3 için bütün örneklem büyüklüklerinde parametrik olmayan yöntemin parametrik yöneme göre daha küçük HKOK ve yanlılık değerleri verdiği görülmüştür. İki yöntem arasındaki HKOK ve yanlılık bakımından bu farklılık, örneklem büyüklüğünün artmasıyla daha da artmaktadır. Her iki yöntem için de özellikle HKOK ve yanlılık olmak üzere genel olarak bütün kriter değerler örneklem büyüklüğünün artmasıyla birlikte azalmakla beraber, parametrik olmayan yöntemde özellikle HKOK ve yanlılık bakımından azalma miktarı daha yüksektir. Parametrik yöntem için, üç grubun da gamma dağılımından gelmesi durumunda elde edilen HKOK ve yanlılık değerlerinin, sağlıklı grubun normal diğer iki grubun gamma dağılımından geldiği duruma göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak benzer durum parametrik olmayan yöntem için geçerli değildir.

Her üç gruptaki tanı testi değerlerinin de üstel dağılımdan türetilerek daha çarpık bir dağılım elde edildiği orta düzeyde tanısız performansa sahip tanı testi için bütün örneklem büyüklüklerinde parametrik olmayan yöntem için elde edilen bütün kriter değerlerinin parametrik yöntem için elde edilenlere göre belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Parametrik olmayan yöntem için örneklem büyüklüğündeki artışla beraber bütün kriter değerlerin azaldığı görülürken, parametrik yöntem için böyle bir trend mevcut değildir. Bununla birlikte her üç grubun tanı testi değerlerinin üstel dağılımdan türetildiği durumda, daha az çarpık dağılım elde etmek için her üç grubun tanı testi değerlerinin gamma dağılımdan türetildiği duruma göre parametrik

yöntem ile daha yüksek kriter değerler elde edilmiş, fakat parametrik olmayan yöntem için de daha yüksek kriter değerler elde edilse de parametrik yöntem kadar büyük bir fark olmadığı görülmüştür. Bu nedenle de her üç grubun üstel dağılımdan türetildiği senaryo 4’de parametrik ve parametrik olmayan yöntemler arasındaki farkın tüm senaryolar içerisinde en yüksek olduğu görülmektedir. Parametrik olmayan yöntem için, her üç grubun da daha az çarpık dağılım veren gamma dağılımından türetildiği durumda elde edilen HKOK değerleri, üstel dağılımdan türetildiği duruma göre daha düşük olsa da, örneklem büyüklüğünün artmasıyla fark azalmakta ve n=500 için benzer değerler elde edilmektedir.

Parametrik yöntemin performansı kendi içinde, aynı VUS düzeyi için (orta), farklı senaryolar açısından değerlendirilmiştir. Her üç grubun normal dağılıma sahip olduğu senaryo 1a için elde edilen HKOK değerleri, bütün örneklem büyüklüklerinde tanı testinin hem hafif çarpık dağılıma sahip olduğu hem de daha çarpık dağılıma sahip olduğu senaryo 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında bir artış meydana gelmiş olup , bu artış tanı testinin daha çarpık dağılıma sahip olduğu durumda çok daha belirgin olduğu ve bu farkın örneklem büyüklüğü arttıkça arttığı görülmüştür. Benzer şekilde yanlılık bakımından da tanı testinin hem hafif çarpık hem de daha çarpık olması durumlarında normal dağılıma sahip olması durumuna göre belirgin bir artış gözlemlenmiştir.

Parametrik olmayan yöntemin performansı kendi içinde, aynı VUS düzeyi için (orta), farklı senaryolar açısından değerlendirilmiştir. Küçük örneklem büyüklüğü haricinde (n = 20) bütün örneklem büyüklükleri için her üç grubun normal dağılıma sahip olduğu durumda HKOK değerlerinin, tanı testinin hafif çarpık dağılım ve daha çarpık dağılıma sahip olduğu durumlarda sahip olduğu simülasyon senaryolarında düştüğü, bununla birlikte küçük örneklem büyüklüğünde daha çarpık dağılım elde etmek için tanı testi değerlerinin üstel dağılımdan türetildiği senaryo 3 için daha yüksek HKOK değerinin elde edildiği görülmüştür. Ancak yanlılık değerleri bakımından tanı testinin her üç grupta da normal dağıldığı durum ile diğer senaryolar arasında belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte tanı testinin daha çarpık dağılıma sahip olduğu durumda elde edilen HKOK ve yanlılık değerlerinin, hafif çarpık dağılıma sahip olduğu durum için elde edilen HKOK ve yanlılık değerlerinden daha yüksek olduğu söylenebilir.

Genel olarak, her üç grubun da normal dağılıma sahip olduğu durumda, tanı testinin performansı arttıkça iki yöntem arasındaki farkın azaldığı, en yüksek VUS düzeyi için HKOK ve yanlılık bakımından iki yöntem arasındaki farkın en düşük olduğu görülmüştür. Bununla birlikte her üç grubun da normal dağılıma sahip olduğu orta, yüksek ve çok yüksek düzeyde gerçek VUS değerini veren durumlar için parametrik ve parametrik olmayan yöntem arasındaki fark dikkate değer düzeyde olmayıp, parametrik yöntemin parametrik olmayan yönteme göre bir üstünlük sağlayamadığı görülmüştür. Uygulamada sıkça karşılaşılan sağlıklı grubun tanı testinin normal, hasta grubun tanı testinin ise sağa çarpık dağılım gösterdiği orta düzeyde performansa sahip üç sınıflı bir tanı testi için bütün örneklem büyüklüklerinde parametrik olmayan yöntemin parametrik yönteme göre daha iyi performans gösterdiği ve örneklem büyüklüğündeki artışla birlikte parametrik olmayan yöntemin parametrik yönteme göre üstünlüğünün arttığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Coolen-Maturi, T. (2017). Three-group ROC predictive analysis for ordinal outcomes. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 46(19), 9476-9493. DOI:10.1080/03610926.2016.1212074
- Coolen-Maturi, T., Elkhafifi, F. F., & Coolen, F. P. (2014). Three-group ROC analysis: A nonparametric predictive approach. *Computational Statistics & Data Analysis*, 78, 69-81. DOI: 10.1016/j.csda.2014.04.005
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 837-845. DOI: 10.1111/aas.12728
- Dreiseitl, S., Ohno-Machado, L., & Binder, M. (2000). Comparing three-class diagnostic tests by three-way ROC analysis. *Medical Decision Making*, 20(3), 323-331. DOI: 10.1177/0272989X0002000309
- Green, D. M., & Swets, J. A. (1966). *Signal detection theory and psychophysics* (Vol. 1, pp. 1969-12). New York: Wiley. DOI: 10.1901/jeab.1969.12-475
- Hanley, J. A. (1989). Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. *Crit Rev Diagn Imaging*, 29(3), 307-335. DOI: 10.1016/0895-6111(89)90084-0
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 148(3), 839-843. DOI: 10.1148/radyoloji.148.3.6878708
- Heckerling, P. S. (2001). Parametric three-way receiver operating characteristic surface analysis using mathematica. *Medical Decision Making*, 21(5), 409-417. DOI: 10.1177/0272989X0102100507
- Hsieh, F., & Turnbull, B. W. (1996). Nonparametric and semiparametric estimation of the receiver operating characteristic curve. *The annals of statistics*, 24(1), 25-40. DOI: 10.1214/aos/1033066197
- Kang, L., & Tian, L. (2013). Estimation of the volume under the ROC surface with three ordinal diagnostic categories. *Computational Statistics & Data Analysis*, 62, 39-51. DOI: 10.1016/j.csda.2013.01.004
- Li, J., Chow, Y., Wong, W. K., & Wong, T. Y. (2014). Sorting multiple classes in multi-dimensional ROC analysis: parametric and nonparametric approaches. *Biomarkers*, 19(1), 1-8. DOI: 10.3109/1354750X.2013.868516
- Li, J., & Fine, J. P. (2008). ROC analysis with multiple classes and multiple tests: methodology and its application in microarray studies. *Biostatistics*, 9(3), 566-576. DOI: 10.1093/biyoistatistik/kxm050
- Li, J., & Zhou, X. H. (2009). Nonparametric and semiparametric estimation of the three way receiver operating characteristic surface. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 139(12), 4133-4142. DOI: 10.12691/ajams-6-6-1

- Li, J., Zhou, X., & Fine, J. P. (2012). A regression approach to ROC surface, with applications to Alzheimer's disease. *Science China Mathematics*, 55(8), 1583-1595. DOI: 10.1007/s11425-012-4462-3
- Luo, J., & Xiong, C. (2012). DiagTest3Grp: An R Package for Analyzing Diagnostic Tests with Three Ordinal Groups. *Journal of Statistical Software*, 51(3), 1–24. DOI: 10.18637/JSS.V051.I03
- Luo, J., & Xiong, C. (2013). Youden index and associated cut-points for three ordinal diagnostic groups. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 42(6), 1213-1234. DOI: 10.1080/03610918.2012.661906
- Lusted, L. B. (1960). Logical analysis in roentgen diagnosis: memorial fund lecture. *Radiology*, 74(2), 178-193. DOI: 10.1148/74.2.178
- Lusted, L. B. (1971). Signal detectability and medical decision-making. *Science*, 171(3977), 1217-1219. DOI: 10.1126/bilim.171.3977.1217
- Metz, C. E. (1978, October). Basic principles of ROC analysis. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 8, No. 4, pp. 283-298). WB Saunders. DOI: 10.1016/s0001-2998(78)80014-2
- Mossman, D. (1999). Three-way rocs. *Medical Decision Making*, 19(1), 78-89. DOI: 10.1177/0272989X9901900110
- Nakas, C. T. (2014). Developments in ROC surface analysis and assessment of diagnostic markers in three-class classification problems. *REVSTAT–Stat J*, 12(1), 43-65. Erişim adresi: <https://www.ine.pt/revstat/pdf/rs140103.pdf>
- Nakas, C. T., & Yiannoutsos, C. T. (2004). Ordered multiple-class ROC analysis with continuous measurements. *Statistics in medicine*, 23(22), 3437-3449. DOI: 10.1002/SIM.1917
- Nze Ossima, A. D., Daurès, J. P., Bessaoud, F., & Trétarre, B. (2015). The generalized Lehmann ROC curves: Lehmann family of ROC surfaces. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 85(3), 596-607. DOI: 10.1080/00949655.2013.831863
- Obuchowski, N. A., & McCLISH, D. K. (1997). Sample size determination for diagnostic accuracy studies involving binormal ROC curve indices. *Statistics in medicine*, 16(13), 1529-1542. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19970715)16:13<1529::aid-sim565>3.0.co;2-h
- Pepe, M. S. (2003). The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. *Medicine*. DOI: 10.1198/tech.2005.s278
- Perkins, N. J., & Schisterman, E. F. (2006). The inconsistency of “optimal” cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *American journal of epidemiology*, 163(7), 670-675. DOI: 10.1093/aje/kwj063

- Peterson, W. W. T. G., Birdsall, T., & Fox, W. (1954). The theory of signal detectability. *Transactions of the IRE professional group on information theory*, 4(4), 171-212. DOI: 10.1109/TIT.1954.1057460
- Rizzo, M.L. (2008). *Statistical Computing with R*. London, UK: Chapman & Hall/CRC computer science and data analysis series. Erişim adresi: https://www.academia.edu/30077983/Statistical_Computing_with_R
- Rufibach, K. (2012). A smooth ROC curve estimator based on log-concave density estimates. *The international journal of biostatistics*, 8(1). DOI: 10.1515/1557-4679.1378
- Scurfield, B. K. (1996). Multiple-event forced-choice tasks in the theory of signal detectability. *Journal of Mathematical Psychology*, 40(3), 253-269. DOI: 10.1006/jmps.1996.0024
- Swets, J. A. (1977). Egilance: Relationships among theory, physiological correlates and operational performance. DOI: 10.1007/978-1-4684-2529-1
- Yang, H., & Carlin, D. (2000). ROC surface: a generalization of ROC curve analysis. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 10(2), 183-196. DOI: 10.1081/BIP-100101021
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32-35. DOI: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3
- Zhou, X. H., McClish, D. K., & Obuchowski, N. A. (2009). *Statistical methods in diagnostic medicine* (Vol. 569). John Wiley & Sons. DOI: 10.1111/1541-0420.00266
- Zhou XH, Lin H. Semi-parametric maximum likelihood estimates for ROC curves of continuous-scale tests. *Stat Med*. 2008 Nov 10;27(25):5271-90. DOI: 10.1002/sim.3349
- Xiong, C., van Belle, G., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2006). Measuring and estimating diagnostic accuracy when there are three ordinal diagnostic groups. *Statistics in medicine*, 25(7), 1251-1273. DOI: 10.1002/bimj.200610359
- Wang, D., & Cai, X. (2021). Smooth ROC curve estimation via Bernstein polynomials. *Plos one*, 16(5), e0251959. DOI: 10.1371/journal.pone.0251959. DOI: 10.1371/journal.pone.0251959

SİMGELER ve KISALTMALAR

GP	: Gerçek pozitiflerin sayısı
YP	: Yanlış pozitiflerin sayısı
GN	: Gerçek negatiflerin sayısı
YN	: Yanlış negatiflerin sayısı
GPO	: Duyarlılık, Gerçek pozitif oran
GNO	: Tanımlayıcılık, Gerçek negatif oran
YPO	: Yanlış pozitif oran
YNO	: Yanlış negatif oran
$F(x)$: Hasta grubun test sonuçları için kümülatif dağılım fonksiyonu
$G(y)$: Sağlıklı grubun test sonuçları için kümülatif dağılım fonksiyonu
$W(u)$: Orta grubun test sonuçları için kümülatif dağılım fonksiyonu
c	: Kesim noktası
$S_y(\cdot)$: Sağlıklı birimler için sağkalım fonksiyonu
$G(y)^{-1}$: Sağlıklı grubun tanı testi için kantil fonksiyonu
u	: YPO , $1 - tanımlayıcılık$ değeri
Φ	: Standart normal kümülatif dağılım fonksiyonu
n	: İki boyutlu ROC analizinde hasta gruptaki birim sayısı
m	: İki boyutlu ROC analizinde sağlıklı gruptaki birim sayısı
VUS	: ROC yüzeyi altındaki hacim
Y	: Sağlıklı gruba ait tanı testi sonuçları
U	: Orta gruba ait tanı testi sonuçları
X	: Hasta gruba ait tanı testi sonuçları
D^-	: Sağlıklı grup
D^0	: Orta grup
D^+	: Hasta grup
c_1, c_2	: Eşik değerleri
sp	: Üç boyutlu ROC analizinde tanımlayıcılık
$sens$: Üç boyutlu ROC analizinde duyarlılık

DSO_1	: Sınıf 1 için doğru sınıflama olasılığı
z	: Sınıf 2 için doğru sınıflama olasılığı, DSO_2
$\hat{F}(\cdot)$:Hasta grubun kümülatif dağılım fonksiyonunun ampirik tahmin edicisi
$\hat{G}(\cdot)$:Sağlıklı grubun kümülatif dağılım fonksiyonunun ampirik tahmin edicisi
\widehat{DSO}_i	: Gerçekte sınıf i 'de olması gereken bir bireyin test sonucunun sınıf i 'de olması olasılığının tahmini
\widehat{YSO}_{ij}	: Gerçekte sınıf j 'de olması gereken bir bireyin test sonucunun sınıf i 'de olması olasılığının tahmini
γ, δ parametreleri	: D^- ve D^+ grupları arasındaki ayırım için sabit ve eğim
α, β parametreleri	: D^0 ve D^- grupları arasındaki ayırım için sabit ve eğim
n_1	: D^- grubuna ilişkin örneklem mevcudu
n_2	: D^0 grubuna ilişkin örneklem mevcudu
n_3	: D^+ grubuna ilişkin örneklem mevcudu
VUS	: Yüzey altında bulunan hacim
Φ	: Standart normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu
p	: Minimum istenen tanımlayıcılık
q	: Minimum istenen duyarlılık
$Z_{\alpha/2}$: Standart normal dağılımda tablo değeri
$\hat{\theta}$: z dönüşümü sonrası hacim
I	: Gösterge fonksiyonu
B	: Bootstrop tekrar sayısı

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tezimi gerçekleştirmem sırasında sonsuz özverisini, desteğini ve sabrını benden hiç esirgemeyen değerli danışmanım Doç. Dr. Deniz SİĞİRLİ'ya bilimsel gelişimime verdiği emek ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca eğitimime katkıda bulunan anabilim dalımızdaki öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca ve tezimi gerçekleştirmem sırasında her zaman yanımda hissettiğim aileme maddi ve manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, Orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım. 2008 yılında Gazi Üniversitesi Fen – Edebiyat Fakültesi İstatistik bölümünü kazandım ve aynı yıl İngilizce hazırlık okudum. 2009 yılında İngilizce hazırlık dönemimi tamamladım ve Lisans eğitimime başladım. 2013 yılında Gazi Üniversitesi Fen – Edebiyat Fakültesi İstatistik bölümünde lisans eğitimimi tamamladım. 2018 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım.

