



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

ORTAK DEĞİŞKENE GÖRE DÜZELTİLMİŞ YARI  
PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN ROC  
EĞRİLERİNİN BAYESÇİ VE KLASİK YÖNTEMLERLE  
TAHMİNLENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Yusuf DİLBİLİR

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK

Eskişehir, 2023





T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

**ORTAK DEĞİŞKENE GÖRE DÜZELTİLMİŞ YARI  
PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN ROC  
EĞRİLERİNİN BAYESÇİ VE KLASİK YÖNTEMLERLE  
TAHMİNLENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Yusuf DİLBİLİR**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK**

**Eskişehir, 2023**

## ÖZET

**Başlık:** Ortak Değişkene Göre Düzeltilmiş Yarı Parametrik ve Parametrik Olmayan ROC Eğrilerinin Bayesçi ve Klasik Yöntemlerle Tahminlenmesi ve Karşılaştırılması

**Amaç:** Tıbbi karar ve tanı testlerinde önemli bir yere sahip olan biyobelirteçlerin etkililiğinin belirlenmesinde kullanılan ROC analizinde, ortak değişken etkisinin değerlendirildiği AROC yöntemlerinin karşılaştırılması tez kapsamına alınmıştır. Bu çerçevede ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı yarı parametrik ve parametrik olmayan klasik yöntemler ile bayesçi yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler tez çalışması kapsamında belirlenen yöntemler olup bu yöntemlerin tahminlenmesi ve performans karşılaştırılmalarının yapılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Yöntemlerin değerlendirilmesinde, tekdüze dağılıma sahip ortak değişkenle ilişkili olan biyobelirteç için farklı dağılım senaryoları oluşturulmuş olup bu senaryoların her biri için yöntemlerin yakınsaması beklenen kriter AUC değerleri belirlenmiştir. Modellerin performans karşılaştırmalarında AUC ve MSE dikkate alınmıştır. Ayrıca yöntemlerin hasta ve sağlıklı gruplar için farklı örneklem büyüklüklerindeki performanslarının değerlendirilebilmesi için simülasyon çalışmasında her defasında  $n_1 = n_0 = (25, 50, 100, 200, 500)$  olacak şekilde veriler türetilmiş olup her bir kombinasyona ait 1000'er döngülü benzetim çalışmaları tasarlanmıştır.

**Bulgular:** Benzetim çalışmalarından elde edilen bulgular incelendiğinde normal dağılıma sahip veri setlerinde başta yarı parametrik yöntemler olmak üzere tüm AROC yöntemlerinin benzer performansa sahip olduğu görülmüştür. Çarpık dağılım senaryolarında ise başta Kernel olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerin daha yüksek performansa sahip oldukları görülmüştür.

**Sonuç:** Sonuç olarak gerçek hayatta biyobelirteç değerlerinin hem hasta hem de sağlıklı toplumda normal dağılım göstermesi az rastlanılan bir durumdur. Normal dağılmayan veri setleri için ortak değişkene göre düzeltilmiş AROC modeli olarak Kernel yönteminin kullanılması önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** AUC, ortak değişken, düzeltilmiş ROC, simülasyon, PSA.

## ABSTRACT

**Title:** Estimation and Comparison of Covariate Adjusted Semi-Parametric and Nonparametric ROC Curves by Bayesian and Classical Methods.

**Aim:** The comparison of AROC methods in which the covariate effect is also evaluated in the ROC analysis, which is used to determine the effectiveness of biomarkers that have an important place in medical decision and diagnostic tests, is included in the scope of the thesis. In this framework, semi-parametric and non-parametric classical methods and Bayesian semi-parametric and non-parametric methods, in which correction is made according to the covariate, are the methods determined within the scope of the thesis study, and it is aimed to estimate these methods and make performance comparisons.

**Methods:** In the evaluation of the methods, different distribution scenarios were created for the biomarker associated with the covariate with a uniform distribution, and for each of these scenarios, the criterion AUC values, which are expected to converge, were determined. AUC and MSE were taken into account in the performance comparisons of the models. In addition, in order to evaluate the performance of the methods in different sample sizes for patient and healthy groups, data were derived as  $n_1 = n_0 = (25, 50, 100, 200, 500)$  each time in the simulation study, and 1000-times simulation studies for each combination were designed.

**Results:** When the findings obtained from the simulation studies were examined, it was seen that all AROC methods, especially semi-parametric methods, had similar performance in data sets with normal distribution. In the skewed distribution scenarios, it has been observed that non-parametric methods, especially Kernel, have higher performance.

**Conclusion:** As a result, in real life, it is a rare situation that biomarker values show normal distribution in both patients and healthy populations. For non-normally distributed data sets, it is suggested to use the Kernel method as the adjusted AROC model.

**Keywords:** AUC, covariate, adjusted ROC, simulation, PSA

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	
ETİK BEYAN .....	
TEŞEKKÜR.....	
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Temel Kavramlar ve Literatür Bilgisi .....	1
1.2. Problemin Belirlenmesi ve Çalışma Hipotezi .....	5
1.3. Tezin Amacı .....	6
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>8</b>
2.1. Tıbbi Karar, Tanı Testi, Biyobelirteç ve Eşik Değer .....	8
2.2. ROC Analizi ve Pooled ROC Curve (Genel ROC Eğrisi) .....	12
2.3. ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) .....	14
2.4. ROC Analizinde Ortak Değişken Etkisi .....	16
2.4.1. Ortak değişkene özgü ROC eğrisi .....	16
2.4.2. Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi .....	17
2.5. Tez Çalışması Kapsamında Kullanılan Yöntemler .....	18
2.5.1. Ampirik ROC eğrisi yöntemi .....	18
2.5.2. Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi yöntemleri .....	18
2.5.2.1. Klasik yöntemler (frekansçı yaklaşım) .....	18
2.5.2.2. Bayesçi yöntemler .....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
3.1. Simülasyonda Kullanılan Senaryolar ve Veri Türetimi .....	24
3.1.1. Binormal dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryosu .....	24
3.1.2. Çarpık dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryosu .....	27

3.2. Uygulama Veri Seti .....	28
3.3. Yöntemlerin R' daki Algoritmaları .....	29
3.3.1. AROC.BNP yönteminin R' daki kullanımı .....	29
3.3.2. AROC.BSP yönteminin R' daki kullanımı .....	32
3.3.3. AROC.KERNEL yönteminin R' daki kullanımı .....	34
3.3.4. AROC.SP yönteminin R' daki kullanımı .....	36
3.4. R Paket Program Kodları .....	37
3.4.1. Normal dağılım için simülasyon kodları .....	37
3.4.2. Çarpık dağılım için simülasyon kodları .....	39
3.4.3. Uygulama veri seti için kodlar .....	42
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
4.1. Simülasyon Çalışmasına Ait Bulgular .....	44
4.1.1. Binormal dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryo bulguları .....	44
4.1.2. Çarpık dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryo bulguları .....	48
4.2. Uygulama Veri Setine Ait Bulgular .....	53
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR DİZİNİ .....</b>	<b>64</b>
<b>8. EKLER DİZİNİ .....</b>	<b>68</b>
<b>EK-1</b> Etik Kurul Kararı .....	
<b>EK-2</b> Sağlık Müdürlüğü Veri Kullanım İzin Belgeleri .....	
<b>EK-3</b> İntihal Raporu .....	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>74</b>
<b>10. YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....</b>	<b>77</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Tanı testi sonuçları ile gerçek hastalık durumunun karşılaştırılması ....	10
<b>Tablo 2.2.</b>	Eğri altında kalan alanın yorumlanması.....	15
<b>Tablo 3.1.</b>	Farklı standart sapmalı normal dağılımlardan hesaplanan kriter AUC değerleri .....	26
<b>Tablo 3.2.</b>	Farklı standart sapmalı çarpık dağılımlardan hesaplanan kriter AUC değerleri .....	27
<b>Tablo 3.3.</b>	Uygulama veri seti .....	29
<b>Tablo 4.1.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=25$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	44
<b>Tablo 4.2.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=25$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	45
<b>Tablo 4.3.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=50$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	45
<b>Tablo 4.4.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=50$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	45
<b>Tablo 4.5.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=100$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular..	46
<b>Tablo 4.6.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=100$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	46
<b>Tablo 4.7.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=200$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular..	46
<b>Tablo 4.8.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=200$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	47
<b>Tablo 4.9.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=500$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular..	47
<b>Tablo 4.10.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=500$ olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	47
<b>Tablo 4.11.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=25$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	49
<b>Tablo 4.12.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=25$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	49
<b>Tablo 4.13.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=50$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	49
<b>Tablo 4.14.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=50$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	50
<b>Tablo 4.15.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=100$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	50
<b>Tablo 4.16.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=100$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	50

## TABLO DİZİNİ (Devam Ediyor)

<b>Tablo 4.17.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=200$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	51
<b>Tablo 4.18.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=200$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	51
<b>Tablo 4.19.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=500$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular .....	51
<b>Tablo 4.20.</b>	Örneklem büyüklüğü $n_1=n_0=500$ olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları.....	52
<b>Tablo 4.21.</b>	Uygulama veri setine ait normallik testi bulguları.....	53
<b>Tablo 4.22.</b>	Veri setindeki PSA düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye ait bulgular ...	53
<b>Tablo 4.23.</b>	Yöntemlerin uygulama veri seti için ürettikleri AUC değerleri.....	53
<b>Tablo 5.1.</b>	Normal dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en yüksek AUC değerini veren yöntemler .....	57
<b>Tablo 5.2.</b>	Normal dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en düşük MSE değerini veren yöntemler .....	58
<b>Tablo 5.3.</b>	Çarpık dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en yüksek AUC değerini veren yöntemler .....	59
<b>Tablo 5.4.</b>	Çarpık dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en düşük MSE değerini veren yöntemler .....	60

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1.	Olası ROC eğrisi senaryoları .....	14
Şekil 4.1.	Bayesçi yöntemlere ait AROC eğrileri ve AAUC değerleri.....	54
Şekil 4.2.	Klasik yöntemlere ait AROC eğrileri ve AAUC değerleri.....	54
Şekil 4.3	Ortak değişkene göre düzeltilmemiş ampirik ROC eğrisi ve AUC değeri.	55



## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>GN</b>	:	Gerçek Negatiflik
<b>GP</b>	:	Gerçek Pozitiflik
<b>YN</b>	:	Yanlış Negatiflik
<b>YP</b>	:	Yanlış Pozitiflik
<b>GPO</b>	:	Gerçek Pozitif Oranı
<b>GNO</b>	:	Gerçek Negatif Oranı
<b>YPO</b>	:	Yanlış Pozitif Oranı
<b>YNO</b>	:	Yanlış Negatif Oranı
<b>PKO</b>	:	Pozitif Kestirim Oranı
<b>NKO</b>	:	Negatif Kestirim Oranı
<b>PBO</b>	:	Pozitif Benzerlik Oranı
<b>NBO</b>	:	Negatif Benzerlik Oranı
<b>ROC</b>	:	Receiver Operating Characteristics (Alıcı İşlem Karakteristikleri)
<b>AROC</b>	:	Adjusted ROC (Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC)
<b>AUC</b>	:	Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
<b>MSE</b>	:	Mean Squared Error (Hata kareler ortalaması)
<b>AROC.BNP</b>	:	Ortak değişkene göre düzeltilmiş Bayesçi non-parametrik ROC
<b>AROC.BSP</b>	:	Ortak değişkene göre düzeltilmiş Bayesçi semi-parametrik ROC
<b>AROC.KERNEL</b>	:	Ortak değişkene göre düzeltilmiş çekirdek tabanlı ROC
<b>AROC.SP</b>	:	Ortak değişkene göre düzeltilmiş semi-parametrik ROC
<b>AUC_BNP</b>	:	Bayesçi non-parametrik yönteminden elde edilen AUC
<b>AUC_BSP</b>	:	Bayesçi semi-parametrik yönteminden elde edilen AUC
<b>AUC_KERNEL</b>	:	Çekirdek tabanlı non-parametrik yönteminden elde edilen AUC
<b>AUC_SP</b>	:	Semi-parametrik yönteminden elde edilen AUC
<b>AUC_EMP</b>	:	Ortak değişkene göre düzeltilmemiş yöntemden elde edilen AUC
<b>MSE_BNP</b>	:	Bayesçi non-parametrik yönteminden elde edilen MSE
<b>MSE_BSP</b>	:	Bayesçi semi-parametrik yönteminden elde edilen MSE
<b>MSE_KERNEL</b>	:	Çekirdek tabanlı non-parametrik yönteminden elde edilen MSE
<b>MSE_SP</b>	:	Semi-parametrik yönteminden elde edilen MSE
<b>MSE_EMP</b>	:	Ortak değişkene göre düzeltilmemiş yöntemden elde edilen MSE
<b>PSA</b>	:	Prostat Specific Antigen (Prostata Özgü Antijen)
<b>DP</b>	:	Dirichlet Process (Dirichlet süreci)
<b>U</b>	:	Univariate (tekdüze) dağılım
<b>Y<sub>1</sub></b>	:	Hasta gruba ait biyobelirteç değeri
<b>Y<sub>0</sub></b>	:	Sağlıklı gruba ait biyobelirteç değeri
<b>X</b>	:	Ortak değişken
<b>μ<sub>1</sub></b>	:	Hasta grubundaki biyobelirtecin ortalaması
<b>μ<sub>0</sub></b>	:	Sağlıklı grubundaki biyobelirtecin ortalaması
<b>σ<sub>1</sub></b>	:	Hasta grubundaki biyobelirtecin standart sapması
<b>σ<sub>0</sub></b>	:	Sağlıklı grubundaki biyobelirtecin standart sapması
<b>β</b>	:	Çarpık dağılıma sahip biyobelirtecin standart sapması
<b>ε<sub>1</sub></b>	:	Hasta grubundaki biyobelirtecin hata terimi
<b>ε<sub>0</sub></b>	:	Sağlıklı grubundaki biyobelirtecin hata terimi
<b>n<sub>1</sub></b>	:	Hasta sınıftaki birim sayısı
<b>n<sub>0</sub></b>	:	Sağlıklı sınıftaki birim sayısı
<b>t</b>	:	Yanlış pozitiflik oranı (1- Specificity)
<b>Φ</b>	:	Kümülatif standart normal dağılım fonksiyonu

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1. Temel Kavramlar ve Literatür Bilgisi

Tıp alanında; hastanın sağlık durumunun değerlendirilmesi, hastalığın teşhisi, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve uygun tedavi planının oluşturulmasına yönelik verilen tıbbi karar, sağlık çalışanının klinik deneyiminin ve tıbbi literatürün yanı sıra hasta hakkında birçok veri ve bilginin kullanılmasını gerektirmektedir. Hekim, hasta hakkında tıbbi karar verirken hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi kişisel özelliklerini, tıbbi öyküsünü, hastalık semptomlarını, girişimsel muayene bulgularını, laboratuvar sonuçlarını ve diğer tetkik sonuçlarını dikkate alır.

Laboratuvar test sonuçları ve tanı testleri hastalıkların teşhisinde doğrudan belirleyici olmamakla beraber hasta ve sağlıklı bireyler arasındaki biyolojik farklılıkları ölçerek hastaya ait diğer bulgularla birlikte değerlendirildiğinde hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde önemli rol oynayabilmektedir (Erkorkmaz 2008).

Bir hastalığın belirlenmesinde kullanılan tanı testlerindeki biyobelirteçler için genelde patolojik sonuç ve klinik izlenimler referans olarak kabul edilir. Bir biyobelirtecin güvenilir olabilmesi, sağlıklı ve hasta bireyleri gerçekten doğru ayırabilmesiyle mümkün olabilir. Yani mükemmel doğrulukta bir teşhis testi, gerçekten hasta olan tüm bireyleri hasta ve sağlıklı bireyleri ise sağlıklı olarak tanımlayabilir. Fakat, bir hastalıkla ilgili biyobelirteç bakımından hasta ve sağlıklı insanların dağılımları genellikle örtüştüğü için mükemmel doğrulukla çalışan tanı testi nadirdir. Bir biyobelirtecin bireyle ilgili gerçek durumu ne kadar yansıttığını ölçen bazı ölçütler ve oranlar bulunmaktadır. Bu ölçütler; yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik, gerçek negatif, gerçek pozitif, duyarlılık, özgüllük vb. değerlerdir (Özdamar 2013).

Bir biyobelirtecin hasta bir kişiyi sağlıklı olarak sınıflandırmasına yanlış negatif (YN) ve sağlıklı bir kişiyi hasta olarak sınıflandırması durumuna ise yanlış pozitif (YP) denir. Hasta bir kişiyi doğru bir şekilde hasta olarak tanımlayan duruma gerçek pozitif (GP) ve sağlıklı bir kişiyi sağlıklı olarak doğru bir şekilde tanımlayan duruma gerçek negatif (GN) denir. Gerçek pozitif oranı (GPO) gerçekte hasta olan kişilerin doğru şekilde tanımlandığı oran olup genel olarak "duyarlılık" olarak adlandırılır ve gerçek negatif oranı (GNO) ise gerçekte sağlıklı olan kişilerin doğru şekilde

tanımlandığı oran olup "özgüllük" olarak adlandırılır. Duyarlılık hasta popülasyonda ve özgüllük ise sağlıklı bir popülasyonda tanının doğruluğunu karakterize eder (Alonzo ve Pepe 2002; Yin 2014).

Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi, bir hastalık hakkında iki alternatif durum (hasta ve hasta olmayan) arasında ayırım yapılırken sürekli bir ölçekle ölçülen biyobelirteçlerin ayırt etme yeteneğini değerlendirmek için kullanılan en popüler analiz yöntemlerindedir (Rodríguez-Álvarez ve Inacio, 2020; Metz, 1978). ROC eğrisi, test sonucundan elde edilen tüm olası eşik değerler için gerçek pozitif oranına (duyarlılık) karşı yanlış pozitif oranı (1-Özgüllük) kullanılarak oluşturulur. Böylece ROC eğrisi, eşik değer değiştikçe biyobelirtecin gerçek negatif oranı ile gerçek pozitif oranı arasındaki ilişki için genel bir tanım sağlamaktadır (Pepe, 2000a; Alonzo ve Pepe 2002). Biyobelirtecin güvenilirliğinin belirlenmesi için, eşik değerlere göre oluşturulan ROC eğrisinin altında kalan ve 0-1 arasında değer alabilen alan (Area Under Curve (AUC)) hesaplanır ve bu değer büyük olması (1'e yakınsaması) kriter olarak kabul edilir (Bilgin vd., 2020).

Çoğu hastalığın risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, kolesterol, diyabet, vücut kitle indeksi, kronik hastalık, yaşanan coğrafya, radyasyona maruz kalma dozu ve genetik yapı gibi faktörler yer almaktadır. Bu faktörler, laboratuvar testlerinden elde edilen biyobelirteçler üzerinde etki yaparak hasta insanların yanlış olarak sağlam (yanlış negatif) veya sağlıklı insanların yanlış olarak hastalıklı (yanlış pozitif) kabul edilmesine neden olabilir (Janes ve Pepe, 2008). Bu nedenle sadece biyobelirtece ait laboratuvar sonuçlarının yerine ortak değişkenlere göre düzeltilmiş biyobelirteç değerlerinin kullanılması önem kazanmıştır. ROC analizi, 1950'lerden beri bilinen bir yöntem olup, son yıllarda ortak değişken değerlerinin de analize dahil edilmesiyle tanı ve tedavide kullanılan biyobelirteçlerin performansının artırılması amaçlanmıştır. Literatürde ortak değişkene göre yapılan düzeltmenin, eşik değerlerin belirlenmesinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve bu düzeltmenin YP ve YN değerlerini en aza indirerek tanısal testlerin performansını artırabileceği gösterilmiştir. Ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı bayesçi ve klasik yöntemler kullanılarak tahmin edilen parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemleri literatürde mevcuttur. Bu yöntemler, teşhis testlerinin performansını iyileştirmede çok etkilidir (Pepe, 1998; Cai ve Pepe, 2002; Pepe, 2000b; Faraggi, 2003; Pepe, 2003; Janes ve

Pepe, 2007; Erkorkmaz, 2008; Rodríguez-Álvarez vd., 2011; Zhou vd., 2011; Inácio de Carvalho vd., 2013; Gonçalves vd., 2014; Inácio de Carvalho vd., 2017; Inácio de Carvalho ve Rodríguez-Álvarez 2018).

Pepe (1998), sürekli biyobelirteçler için ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrileri elde etmek amacıyla yarı-parametrik bir ROC yaklaşımı önermiştir. Pepe (2000b), ROC analizinde ortak değişkenlerin etkisini incelemek için genelleştirilmiş doğrusal modeller kullanılabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca Alonzo ve Pepe (2002) yaptıkları çalışmada ROC eğrisi için parametrik bir regresyon modeli önermişlerdir. Modelin mevcut yöntemlere oranla kavramsal ve hesaplama açısından daha basit olduğunu ve yaptıkları benzetim çalışmaları ile modelin oldukça yüksek istatistiksel etkinliğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Pepe'nin (1998) makalesinden bu yana, ortak değişkene özgü ROC eğrisini ve ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisini tahmin etmek için literatürde birçok yöntem önerilmiştir. Faraggi (2003), ortak değişken için düzeltilmiş bir ROC eğrisi tahminini ve ROC eğrisinin altındaki alan için yaklaşık olarak düzeltilmiş güven aralıklarını hesaplamıştır.

Cai ve Pepe (2002) tarafından yapılan çalışmada esnek bir şekilde tanımlanabilen parametrik olmayan temel fonksiyonlar kullanılarak, regresyon modelleri genişletilmiş. Ayrıca, istatistiksel çıkarımlar yapmak için asimptotik dağılım teorisi ve prosedürler sunulmuştur. Bu yaklaşım, prostat kanseri biyobelirteç çalışmasından elde edilen veri seti üzerinde uygulanarak açıklanmıştır. Yapılan simülasyon çalışmaları, yarı parametrik yöntemin, ekstra esnekliğinden dolayı, istatistiksel etkinlikte çok daha iyi olduğunu göstermiştir.

Janes ve Pepe (2006) tarafından tanı testlerinin sınıflama doğruluk oranını artırmak için ortak değişkene göre düzeltilmiş (Adjusted) ROC modeli (AROC) önerilmiştir. Yaptıkları çalışmada AROC ile geleneksel ROC eğrisi karşılaştırılmıştır. AROC için parametrik olmayan ve yarı parametrik tahminciler önerilmiş olup bu tahminciler için asimptotik dağılım teorisi geliştirilmiştir. Ayrıca önerilen modellerin prostat kanseri için bir biyobelirteç olan prostata özgü antijenin (Prostat Specific Antigen (PSA)) yaşa göre düzeltilmiş değerlerinde kullanılabileceğine değinilmiştir.

Erkorkmaz (2008), yaptığı tez çalışmasında biyobelirteç ile ortak değişkenler arasındaki korelasyonun hasta ve sağlam ayırımına önemli katkısının olduğunu belirtmiştir. Dolayısıyla hasta grupta biyobelirteç ve ortak değişken arasındaki korelasyon yüksek olduğunda ortak değişkene göre düzeltilmiş AUC değeri ile düzeltilmemiş AUC değeri arasında istatistiksel olarak farklılığın meydana geldiğini ve ortak değişkene göre düzeltilmiş AUC değerlerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

Rodríguez-Álvarez vd., (2011) çalışmalarında sürekli ölçekle elde edilmiş bir ortak değişkenin ROC eğrisi üzerindeki etkilerini parametrik olmayan yaklaşımla incelemişler ve tahminleme prosedüründe Kernel düzleştiricilerini kullanmışlardır. Ayrıca ROC eğrisi üzerinde ortak değişkenin etkisini test etmek için bootstrap tabanlı bir yöntem de geliştirmişlerdir.

Zhou vd., (2011) “Statistical Methods in Diagnostic Medicine” isimli kitapta parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemlerini tanımlamış ve hangi yöntemin hangi durumda kullanılacağı hakkında bilgiler vermişlerdir.

Inácio de Carvalho vd., (2013) yapmış oldukları araştırmada koşullu ROC tahmini için bağımlı bir bayesçi parametrik olmayan model önermişler ve bu modelde bağımlı dirichlet süreçlerini kullanmışlardır. Önerdikleri modelde, ortak değişkene bağlı ROC eğrileri, hastalıklı ve sağlıklı gruplarda, ilgili olasılık dağılımları için olasılık modelleri kullanılarak, dolaylı olarak modellenmiştir.

Gonçalves vd., (2014) yapmış oldukları çalışmada klasik yöntemlerde parametrik ROC eğrisini binormal yaklaşımla, parametrik olmayan ROC eğrisini ise ampirik ve kernel yöntemlerle tahminlemişlerdir. Ayrıca bayesçi yaklaşımlar ile yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemleri de açıklamışlardır.

Inácio de Carvalho vd., (2017) çalışmalarında dirichlet süreçlerinden yararlanarak Youden Index’ i tahminleyen bayesçi parametrik olmayan ROC eğrisi yöntemini ileri sürmüşlerdir.

Inácio de Carvalho ve Rodríguez-Álvarez (2018) yapmış oldukları çalışmada ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisini B-spline 'lara bağlı dirichlet süreci karışım modelleri ve bayesçi bootstrap kombinasyonuna dayalı robust bir model

geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri yöntemi, kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri kümelerini tahmin etmek için yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş vücut kitle indeksinin doğruluğunu değerlendirmek üzere bir endokrin çalışmasında kullanmışlardır.

Rodríguez-Álvarez ve Inacio (2022) yayınladıkları AROC isimli yöntemde; parametrik olmayan bayesçi yaklaşımı kullanan (Bayesian Nonparametric (BNP)) AROC eğrisi, parametrik olmayan kernel tabanlı yaklaşımı kullanan (Kernel-based Nonparametric (KERNEL)) AROC eğrisi, yarı parametrik bayes normal doğrusal regresyon yaklaşımını kullanan (Bayesian Semiparametric (BSP)) AROC eğrisi ve yarı parametrik yaklaşımı kullanan (Semiparametric (SP)) AROC eğrisi yöntemlerini derlemiştir.

## **1.2. Problemin Belirlenmesi ve Çalışma Hipotezi**

ROC analizinde eşik değerleri ve eğri altında kalan alanı etkilemesi bakımından; analize dahil edilen hasta ve sağlıklı örneklerinin birim sayıları, ilgili biyobelirtecin hasta ve sağlam gruplardaki dağılımlarının türü ve bu dağılımların yaygınlığı önemli olan faktörlerdir. Bu sebeple, yöntemlerin etkinliğinin araştırılması için hem hasta hem de sağlıklı gruplardaki birim sayılarının değişimine, ölçülen biyobelirteç değerlerinin farklı dağılımlarına (normal ve çarpık dağılım) ve biyobelirtece ait dağılımın yaygınlığına dikkat etmek gerekmektedir.

Diğer yandan sağlık alanında sıklıkla kullanılan biyobelirteçlerin etkinliğinin ve doğruluğunun değerlendirilmesinde çoğunlukla parametrik olmayan ya da yarı parametrik ROC eğrisi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Çünkü parametrik ROC eğrisi yöntemleri sürekli ölçekli biyobelirteçlerin normal dağılıma uygunluğunu gerektirmektedir. Hem hasta hem de sağlıklı toplumdaki alınmış biyobelirteç değerlerinin her zaman normal dağılım göstermesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle biyobelirteçlerin doğruluğunu ve etkinliğini değerlendirmede genellikle dağılım varsayımı içermeyen parametrik olmayan ya da yarı parametrik yöntemler tercih edilmektedir (Çolak vd., 2012). Dolayısıyla parametrik olmayan ya da yarı parametrik ROC eğrisi yöntemlerinin ortak değişkene göre düzeltilmiş tahminlenmesi de son zamanlarda sağlık alanında yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan literatür taramasında bu kapsamda birçok model önerilmiştir. Ancak bu modellerde kullanılan

klasik ve bayesçi tahminleme yaklaşımlarının performans karşılaştırılması konusunda yeterli literatüre ulaşamamıştır.

### 1.3. Tezin Amacı

Bu tez çalışmasında, AROC eğrisinin tahminlenmesinde kullanılan klasik ve bayesçi tahminleme yaklaşımlarının performans karşılaştırılmasının yapılması amaçlanmıştır. Bu çerçevede;

- Janes ve Pepe (2009) tarafından önerilen yarı parametrik yaklaşımı kullanan AROC eğrisi yöntemi,
- Rodriguez-Alvarez vd., (2011) tarafından önerilen parametrik olmayan kernel tabanlı yaklaşımı kullanan AROC eğrisi yöntemi,
- Inacio de Carvalho ve Rodriguez-Alvarez (2018) tarafından önerilen parametrik olmayan bayesçi yaklaşımı kullanan AROC eğrisi yöntemi ve
- Inacio de Carvalho ve Rodriguez-Alvarez (2018) tarafından geliştirilen yarı parametrik bayes normal doğrusal regresyon yaklaşımını kullanan AROC eğrisi yöntemi,

tez çalışması kapsamında belirlenen yöntemler olup bu yöntemlerin tahminlenmesi ve performans karşılaştırılmalarının yapılması amaçlanmıştır. Bu çerçevede bir biyobelirteç bakımından farklı standart sapma değerlerine sahip hem normal hem de çarpık dağılımlı farklı büyüklükteki örneklerde tekdüze dağılımdan gelen ortak değişkenin etkisinin araştırıldığı senaryolar oluşturularak yöntemlerin farklı durumlardaki performanslarının ölçülmesi ve tutarlılıklarının denetlenmesi hedeflenmiştir.

Bu bağlamda;

- Belirlenen yöntemlerin R paket programında tahminlemesini yapan paketlerin elde edilmesi ve R kodlarının her yöntem için açıklamalarının yapıp kullanıma hazır hale getirilmesi,
- Yöntemlerin tahminlenmesi ve performans karşılaştırılmalarının yapılabilmesi için değişik senaryoların oluşturulması,
- Oluşturulan her bir senaryo için Monte-Carlo simülasyon teknikleri kullanılarak R paket programında 1000'er döngülü simülasyon çalışmasıyla yöntemlerin

performans karşılaştırılmasının R paket programında kodlama yapılarak gerçekleştirilmesi,

- R paket programında yöntemler için hazırlanan kodlar kullanılarak, belli bir zaman aralığında Hakkari Devlet Hastanesi üroloji kliniğinde muayene olan prostat kanserli ve prostat kanseri bakımından sağlıklı bireylerden oluşan örneklemelere ait PSA biyobelirteci ile yaş ortak değişken değerlerinin, yöntemlerin performanslarının karşılaştırılmasında kullanılması amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tıbbi Karar, Tanı Testi, Biyobelirteç ve Eşik Değer**

Tıbbi karar, hasta ile ilgili teşhis, tanı ve tedavi aşamalarındaki karar verme sürecini ifade eder. Bu süreç; hastanın öyküsü, fiziki muayene, tanı testleri ve diğer klinik bilgilerin toplanması ile başlar. Bu bilgiler, hastanın durumuna, semptomlarına, tıbbi geçmişine ve diğer faktörlere göre değerlendirilir ve tedavi planı belirlenir. Tıbbi karar verme sürecinde, tanı testleri genel olarak bir hastalığın varlığını veya yokluğunu belirlemek için kullanılan testlerdir. Bu testler, hastalığın semptomlarına dayalı olarak yapılan klinik değerlendirmeleri tamamlamak için kullanılır ve doğru teşhis ve tedavi planının belirlenmesi için önemlidir. Test sonuçları, hekimin hasta ile ilgili; hangi tedavinin uygulanacağına, tedavinin ne zaman yapılacağına ve ne kadar süre devam edeceğine yönelik kararlarını etkileyebilir (Goodman vd., 2000; Balogh vd., 2015).

Diğer yandan tıbbi karar verme süreci, hastanın durumuna ve semptomlarına göre değişebildiği için bazı durumlarda, tanı testleri bir hastalığın doğru teşhis edilmesi için yeterli olmayabilir ve daha fazla test yapılması gerekebilir. Buna ek olarak, test sonuçları her zaman net ve kesin olmayabilir, dolayısıyla hekimler test sonuçlarını yorumlamak için hastayla ilgili diğer klinik bilgileri kullanmak zorunda kalabilirler (Balogh vd., 2015).

Biyobelirteçler; kan, idrar, gaita, tükürük, patolojik parça ve diğer biyolojik materyaller gibi çeşitli biyolojik örneklerden elde edilebilen ve biyolojik süreçlerde veya hastalık durumlarında meydana gelen değişiklikleri tespit etmek için kullanılan göstergelerdir (Strimbu ve Tavel, 2010). Biyobelirteçler; hastalıkların teşhisinde, tedavisinde ve izlenmesinde kullanılan önemli araçlardır. Biyoteknolojik gelişmeler, moleküler biyoloji ve genetik araştırmaların ilerlemesiyle birlikte, biyobelirteçlerin kullanımını hızla artırmıştır (Rapley ve Whitehouse, 2015).

Biyobelirteçler; kanser, kalp hastalıkları, diyabet, enfeksiyonlar, alzaymır gibi nörolojik hastalıklar vb. pek çok alanda kullanılmaktadır (Hamidpour vd., 2014). Biyobelirteçlerin avantajları, diğer yöntemlere göre daha az cerrahi müdahale gerektirmesi, hızlı ve hassas sonuçlar elde etmesiyle hastalıkların teşhisinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yol gösterici olmasıdır (Eisenhofer vd., 2012). Örneğin, kanser hastalığının erken teşhisi için kullanılan

biyobelirteçler, tümörün büyüklüğü, lokasyonu ve yayılma durumu hakkında bilgi sağlayabilir.

Biyobelirteçlerin temel amacı, hastanın durumu hakkında güvenilir bilgi sağlamak, hasta ve sağlıklı birimleri doğru bir şekilde sınıflandırmak ve hastanın tedavisinin doğru planlanmasına olumlu katkı sağlamaktır. Biyobelirteçlerin doğru istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi ve bilimsel verilerle desteklenmesi, doğru teşhis ve tedavi sürecinde, testin amacına uygun kullanılması açısından kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla tıbbi testlerin tanısal doğruluğu ve birimler arasında doğru ayırım yapabilme yeteneği, test değerlendirmesinde en önemli özelliklerdendir (Bilgin vd., 2020).

Tanısal doğruluk, bir testin doğru tanı koyabilme yeteneğini, testin birimleri doğru bir şekilde ayırt edebilmesini ve test sonuçlarını doğru sınıflandırmasını ifade eder. Bu özelliklerin doğru değerlendirilmesi, testin kullanım alanını belirleyebilir ve sonuçlara güvenilirlik kazandırabilir (Zweig ve Campbell, 1993).

Sağlık alanında biyobelirteçlere olan ilgi son yıllarda giderek artmakla beraber birçok araştırmacı tarafından biyobelirteçlerin daha spesifik ve hassas hale getirilmesi ve yeni biyobelirteçlerin keşfi için çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda görüldüğü üzere; hastalıkların daha erken teşhis edilmesi, hastalık seyrinin izlenmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi gibi katkılarından dolayı biyobelirteçler tıbbi araştırmalarda ve klinik uygulamalarda büyük bir öneme sahiptir (Xia vd., 2013).

Tanı testlerinin sonuçları popülasyondaki tüm bireylerde “var” veya “yok” gibi ikili kategorik; "kesinlikle normal", "muhtemelen normal", "belirsiz", "muhtemelen anormal", "kesinlikle anormal" şeklinde sıralı veya minimum ve maksimum aralığında ölçülebilen sürekli formda olabilmektedir. Dolayısıyla biyobelirtecin yaptığı ayırımın en yüksek doğruluk ve güvenilirlikte olabilmesi için eşik değerlerin doğru seçilmesi gerekir (Erkorkmaz, 2008; Çokal vd., 2012; Hajian-Tilaki, 2013).

Bununla beraber doğru eşik değerlerin belirlenmesi tanısal testin doğruluğunu belirlemede önemli bir faktördür ve en uygun eşik değeri belirlemek için bir referansa gereksinim vardır. Bu referans genellikle "altın standart" olarak adlandırılan bir referans sonucudur. Tıp alanında, bu referans sonuçları, patolojik tanı, klinik tanı veya diğer doğrulama testleri gibi güvenilir yöntemlerle elde edilir. Bir tıbbi testin gerçek

durumu yansıtma yeteneği çeşitli değerler ve oranlarla ölçülebilir. Bu ölçütler, altın standart durumla karşılaştırılır ve testin ne kadar doğru sonuçlar verdiğini değerlendirmeye yardımcı olur (Özdamar 2013; Nahm 2022). Bir tıbbi testin tanısal doğruluğu, testin GP ve GN sonuçlar üretme yeteneğine bağlıdır. GP sonuçlar, hastalığı olan bireyleri tespit etmek için önemlidir. GN sonuçlar ise, hastalığı olmayan bireyleri doğru bir şekilde tespit etmek için gereklidir. Doğru eşik değerleri YP oranı ile YN oranlarını minimuma indiren değerlerdir. Bir tıbbi tanı testinin gerçek durumu yansıtma kabiliyeti Tablo 2.1’ den yararlanılarak hesaplanabilir.

**Tablo 2.1.** Tanı testi sonuçları ile gerçek hastalık durumunun karşılaştırılması

Tanı Testi Sonucu	Gerçek Hastalık Durumu (Referans)		Toplam
	Hastalık Var	Hastalık Yok	
Hastalık Var	Gerçek Pozitif (GP=a)	Yanlış Pozitif (YP=b)	a+b (GP+YP)
Hastalık Yok	Yanlış Negatif (YN=c)	Gerçek Negatif (GN=d)	c+d (YN+GN)
Toplam	a+c (GP+YN)	b+d (YP+GN)	

Tablo 2.1’ den yararlanılarak bir tanı testinin değerlendirilmesi için gereken oranlar belirli bir referans sonuca göre hesaplanabilir. Test performansını belirleyen özet indeksler şu şekilde sıralanabilir (Hajian 2013; Özdamar 2013).

$$\text{GPO: Gerçek Pozitif Oranı (Duyarlılık)} = \text{GP} / (\text{GP} + \text{YN}) = a / (a + c)$$

$$\text{YNO: Yanlış Negatif Oranı (1-Duyarlılık)} = \text{YN} / (\text{GP} + \text{YN}) = c / (a + c)$$

$$\text{GNO: Gerçek Negatif Oranı (Özgüllük)} = \text{GN} / (\text{GN} + \text{YP}) = d / (b + d)$$

$$\text{YPO: Yanlış Pozitif Oranı (1-Özgüllük)} = \text{YP} / (\text{GN} + \text{YP}) = b / (b + d)$$

$$\text{PKO: Pozitif Kestirim Oranı} = \text{GP} / (\text{GP} + \text{YP}) = a / (a + b)$$

$$\text{NKO: Negatif Kestirim Oranı} = \text{GN} / (\text{GN} + \text{YN}) = d / (c + d)$$

GPO (Duyarlılık), testin hastalığı doğru bir şekilde teşhis edebilme yeteneğini gösterir ve testin GP sonuçlar verme olasılığını ölçer. Dolayısıyla gerçekten hasta olan bireylerin tanı testi tarafından hangi oranda saptanabildiğini belirten olasılığa duyarlılık denir. Testin gerçek hastaları ortaya çıkarmakta ne kadar duyarlı olduğunu belirtir.

YNO (1-Duyarlılık), bir testin gerçekte hasta olan kişileri sağlam olarak yanlış sınıflandırma oranını ifade eder. Yani, testin var olan bir hastalığı doğru bir şekilde tanıyamama, yanlış sonuç verme oranını gösterir. Özellikle erken tanı ve tedavi gerektiren hastalıklarda yanlış negatiflik oranının düşük olması önemlidir. Bu oran, testin gerçek hastaları ne kadar doğru bir şekilde tespit ettiğini belirler. Düşük bir yanlış negatiflik oranı, testin doğruluğunu artırır ve sağlıklı bir teşhis için önemlidir.

GNO (Özgüllük), bir tanı testinin gerçekte sağlıklı olan bireyleri ne kadar doğru bir şekilde tespit edebildiğini ölçen bir orandır. Testin GN sonuçlarını belirler ve hastalığı olmayan kişilerin test sonucunun negatif olması gerektiğinde kaçınılmaz olarak doğru bir şekilde tespit edildiğini ifade eder. Özgüllük, testin hastalığı olmayan kişileri doğru bir şekilde ayırabilme yeteneğini gösterir ve testin GN sonuçlar verme olasılığını ölçer.

YPO (1-Özgüllük), bir testin gerçekte sağlıklı olan kişileri hasta olarak gösterme oranını belirtir. Bu, testin hastalık fenomeni olmadığında yanlış bir şekilde hastalık teşhisi koyma veya yanlış bir tedaviye yol açma riski taşıdığı durumlarda önemlidir. Özellikle ciddi sonuçları olan hastalıklarda, yanlış pozitiflik oranı düşük olmalıdır. Bu nedenle, bir testin doğruluğu değerlendirilirken YPO dikkate alınmalıdır.

PKO bir testin hasta olduğunu tespit ettiği kişilerin ne kadarının gerçekten hasta olduğunu belirleyen bir orandır. Bu oran, testin hastalığın varlığını doğru bir şekilde belirleme kabiliyetini ölçer. Bu oranın yüksek olması, testin gerçek hastaları doğru bir şekilde tespit etme kabiliyetinin daha yüksek olduğunu gösterir.

NKO, test sonucu negatif olan bireylerin gerçekte sağlıklı olma olasılığını gösterir. Yüksek negatif kestirim oranına sahip bir test, hastalığı gerçekten taşımayan bireyleri doğru bir şekilde belirlemede başarılıdır. Bu da hasta olanların belirlenmesinde yanlış pozitif sonuçların alınma olasılığını azaltır.

Optimal kesme değerleri belirlenirken, tanı testi ve referanstan elde edilen verilere göre hesaplanan duyarlılık ve özgüllük gibi oranlar dikkate alınır. Bu oranlar, testin gerçek durumu yansıtmaya kabiliyeti hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar ve testin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Geçerli ve yüksek doğrulukta eşik değerlerin belirlenmesi için ROC analizinden yararlanılmaktadır (Shreffler ve Huecker, 2020).

## 2.2. ROC Analizi ve Pooled ROC Curve (Genel ROC Eğrisi)

ROC analizi, tanı testlerinin tanımlanması, geçerliliğinin denetlenmesi ve performanslarının karşılaştırılmasında yaygın olarak kullanılan grafiksel bir yöntemdir. Ayrıca, farklı testlerin karşılaştırılması ve hangi testin daha iyi performans gösterdiğinin belirlenmesinde de ROC analizi kullanılır. ROC eğrisi, bir testin duyarlılık ve özgüllük özelliklerini bir arada gösterir. ROC eğrisi, y ekseninde duyarlılığı, x ekseninde ise 1-özgüllüğü gösterir. Duyarlılık, bir testin pozitif sonuç verdiği hastaların oranını, özgüllük ise negatif sonuç verdiği sağlıklı kişilerin oranını ifade eder (Hanley ve McNeil, 1982; Pepe, 2003; Fawcett, 2006; Zou vd., 2007).

Y değişkeni hasta ve sağlıklı kişilerde gözlemlenebilen bir biyobelirteç olarak kabul edilecek olursa. Sağlıklı bireylerde bu biyobelirtecine değeri belirli bir eşik geçene kadar herhangi bir hastalık belirtisi ortaya çıkmazken, bu eşik aşıldığında hastalık semptomları ve patolojilerinin ortaya çıkması beklenir. Dolayısıyla kendilerinden Y biyobelirtecine ait değerler elde edilen hasta ve sağlıklı bireyleri doğru ayırabilecek optimum kesim noktasının hesaplanması gerekir. Bu kesim noktası, test sonuçlarına göre bireyleri doğru şekilde hasta ve sağlıklı olarak ayırmayı sağlar.

ROC eğrisi çizildikten sonra, farklı kesim noktalarının performansı değerlendirilir. Kesim noktası, hastalığı olan bireylerin doğru şekilde tanınması ve sağlıklı bireylerin doğru şekilde tanınması arasındaki dengeyi sağlamak için seçilir. Pozitif Benzerlik Oranı (PBO) ve Negatif Benzerlik Oranı (NBO), kesim noktasının performansını değerlendirmek için kullanılan istatistiklerdir. PBO, GP oranı ile YP oranının birbirlerine oranlanmasıyla elde edilen bir değerdir ve  $(GPO / (GP + YN)) / (YP / (GN + YP))$  şeklinde hesaplanır. Yani duyarlılık / (1-özgüllük) değerine eşittir. Yüksek PBO değerleri, bir testin doğruluğunun yüksek olduğunu gösterir. NBO ise YN oranı ile GN oranının birbirine oranlanmasıyla elde edilen bir oran olup  $(YNO / (GP + YN)) / (GN / (GN + YP))$  şeklinde hesaplanır. Yani (1-duyarlılık) / Özgüllük değerine eşittir. NBO değeri ne kadar düşükse, testin negatif sonucunun güvenilirliği o kadar yüksektir. Yani, NBO düşük olan bir test, negatif sonucu olan bireylerin gerçekten sağlıklı olduğuna dair daha yüksek bir güvenilirlik sağlar.

ROC eğrisi, farklı kesim noktalarına göre duyarlılık ve 1-özgüllük oranlarının değişimini gösteren bir grafik olup, bu oranlar arasındaki dengeyi en iyi yansıtan nokta ROC eğrisinde bir pik yapar. Bu pik noktası, PBO' nun en yüksek olduğu noktadır ve bu nokta, hasta ve sağlıklı bireyleri en iyi şekilde ayırt eden kesim (cut-off) noktası olarak kabul edilir.

Farklı kaynaklarda, ROC analizi konusunda çeşitli bakış açılarıyla bilgiler sunulmaktadır. Hanley ve McNeil (1982) ROC eğrisi altında kalan alanın (AUC) anlamını ve kullanımını detaylı bir şekilde açıklamaktadır. Swets (1988) ise ROC analizinin tıbbi teşhis testleri için kullanımına odaklanmaktadır. Benzer şekilde Zweig ve Campbell (1993) de ROC eğrisi ve AUC ölçüsünün tıbbi teşhis testlerindeki kullanımına odaklanarak, ROC analizinin teşhis testlerinin performansını ölçmek için temel bir araç olduğunu vurgulamaktadırlar. Pepe (2003) de ROC analizinin tıbbi teşhis testleri için kullanımının avantajlarına ve farklı uygulama alanlarına değinmektedir. Son olarak Fawcett (2006) yaptığı çalışmada ROC eğrisinin temel özelliklerini ve uygulama alanlarını anlatmıştır.

Sürekli bir sonuç veren tanı testlerinde sınıflandırma işlemi genellikle  $Y$  biyobelirtecinin test değerleri  $c$  eşik değeriyle karşılaştırılarak yapılır. Yüksek değerlerin hastalığı gösterdiği durumlarda, eğer sonuç eşik değeri olan  $c'$  ye eşit veya  $c'$  den büyükse ( $Y \geq c$ ) o kişi hastalıklı olarak kabul edilir. Diğer yandan, test sonucu eşik değerinin altındaysa ( $Y < c$ ) kişi sağlıklı olarak sınıflandırılır.  $D_1$  ve  $D_0$  sırasıyla hastalıklı ve sağlıklı popülasyonları temsil etsin. ROC eğrisi,  $c$  değeri değiştirilerek elde edilebilen tüm olası YPO ve GPO değerlerinin kümesi olarak tanımlanır.

$$YPO(c) = P(Y \geq c | D_0) = P(Y_0 \geq c)$$

$$GPO(c) = P(Y \geq c | D_1) = P(Y_1 \geq c)$$

$$\{(YPO(c), GPO(c)) : c \in \mathbb{R}\}$$

ROC eğrisi genellikle  $t = YPO(c) = 1 - F_0(c)$  ,  $\{(t, ROC(t)) : t \in [0,1]\}$  şeklinde tanımlanır.

ROC(t),  $Y$  biyobelirtecinin, hastalıklı ve sağlıklı gruplardaki kümülatif dağılım fonksiyonlarını sırasıyla  $F_1(y) = P(Y_1 \leq y)$  ve  $F_0(y) = P(Y_0 \leq y)$  olmak üzere gösteren bir fonksiyondur. Bu fonksiyon, belirli bir eşik değeri için

$$ROC(t) = 1 - F_1\{F_0^{-1}(1 - t)\} \quad (2.1)$$

şeklinde ifade edilir ve YPO ile GPO arasındaki ilişkiyi gösterir.

Bir testin doğruluğunun belirlendiği birçok ölçüt vardır. En yaygın olarak kullanılan ölçütlerden biri olan ROC eğrisi altında kalan alan

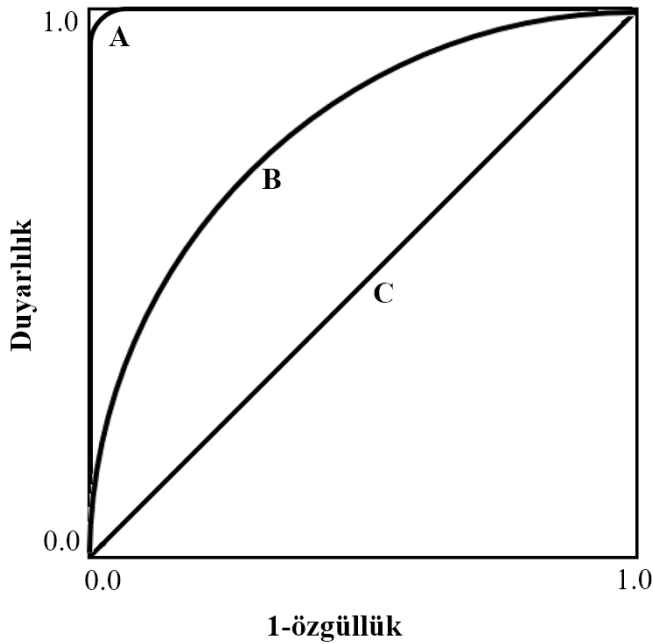
$$AUC = \int_0^1 ROC(t)dt \quad (2.2)$$

olacak şekilde hesaplanır.

### 2.3. ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC)

ROC eğrisi ve ROC eğrisinin altındaki alanı ifade eden AUC değeri, tıbbi testlerin performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ölçütlerdir.

AUC, hasta popülasyondan rasgele alınan bir bireyin test değerinin sağlıklı popülasyondan rasgele alınan bir bireyin test değerinden yüksek olma olasılığına eşittir. Şekil 2.1’ de görüldüğü gibi altın standart için ROC eğrisi (A eğrisi), (0,0) ile (0,1) ve (0,1) ile (1,1) arasındaki eğri ile belirtilir. Dolayısıyla AUC değeri 1’ e yaklaştıkça testin doğruluğu artar. Yani test sonuçları gerçek durumla (altın standart sonuçları ile) daha fazla uyumlu olur. AUC değeri 1 değerinden azaldıkça, testin geçerliliği ve güvenilirliği azalır.



Şekil 2.1. Olası ROC Eğrisi Senaryoları

Diğer yönden ROC eğrisi (0,0) ve (1,1) arasında yer alan 45° eğimli doğru (C doğrusu) olduğunda yani AUC değeri 0.5 olduğunda, bu tür bir test rastgele şans seviyesine karşılık gelen ROC eğrisine sahip olduğu için rastgele tahmin yapar (Zou vd., 2007; Çolak vd., 2012; Erkorkmaz 2008; Nahm 2022).

Genellikle ROC eğrileri A ve C gibi iki uç arasında yer alır (B eğrisi). ROC eğrisi C'den A'ya yaklaştıkça, dolayısıyla AUC değeri arttıkça tanı testinin doğruluğunun arttığı kabul edilir (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Eğri altında kalan alanın yorumlanması

AUC değerinin aralığı	Yorum
$0.9 \leq AUC$	Harika
$0.8 \leq AUC < 0.9$	İyi
$0.7 \leq AUC < 0.8$	Orta
$0.6 \leq AUC < 0.7$	Zayıf
$0.5 \leq AUC < 0.6$	Kötü

Tablo 2.2' de görüldüğü gibi bir teşhis testinin anlamlı olabilmesi için AUC' nin 0,5'ten büyük olması gerekir. Genel olarak,  $AUC \geq 0,8$  kabul edilebilir düzeydir (Nahm 2022).

ROC eğrilerinin oluşturulmasında parametrik ROC, yarı parametrik ROC ve parametrik olmayan ROC olmak üzere üç farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar arasındaki farklılıkların anlaşılması, ROC eğrisi analizinin doğru bir şekilde yorumlanmasına yardımcı olabilir. Her bir yaklaşımda AUC değerleri farklı fonksiyonlar kullanılarak hesaplanır. Dolayısıyla ROC eğrisi altındaki alanı hesaplamak için kullanılacak yöntem, veri setinin dağılım özelliklerine göre seçilmelidir. Eğer veri normal bir dağılım gösteriyorsa, parametrik ROC eğrisi yöntemi kullanılabilir. Ancak veri normal bir dağılım göstermiyorsa parametrik olmayan veya yarı parametrik yöntemler kullanılabilir. Parametrik olmayan ROC eğrisi verinin dağılımı hakkında herhangi bir varsayım yapmadan çalışırken, yarı-parametrik yöntemler bazı varsayımlar yaparlar. Ancak normal dağılım varsayımı kadar katı değildirler. Bu nedenle, ROC eğrisi altındaki alanı hesaplamak için en uygun yöntem, veri setinin özelliklerine göre belirlenmelidir.

## 2.4. ROC Analizinde Ortak Değişken Etkisi

Birçok durumda, bir biyobelirtecin sonucunun ve ayırt etme kapasitesinin ortak değişkenlerden etkilenebileceği bilinmektedir. Pepe (2003), çalışmasında bir biyobelirteç sonucunu etkileyebilecek birkaç ortak değişken örneği sunmuştur. Örneğin, yaş ve cinsiyet gibi hasta karakteristikleri önemli ortak değişkenler olarak düşünülebilir. Çünkü tanısal doğruluk oranlarının bu değişkenlere göre değişiklik gösterme olasılıkları yüksektir. Ortak değişken bilgisinin göz ardı edilmesi ve sadece biyobelirteç değerlerinin kullanılması hatalı ve aşırı basitleştirilmiş sonuçlara ve kararlara ulaşmaya yol açabilir. Bu nedenle testin doğruluğu değerlendirilirken ortak değişken bilgisini de hesaba katan ROC eğrisi gibi bilgiye özgü doğruluk ölçümlerine ihtiyaç vardır.

Ortak değişken bilgileri içeren iki farklı ROC eğrisi yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemler ortak değişkene özgü veya koşullu ROC eğrisi yöntemi ile ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi yöntemidir. Ortak değişkene özgü ROC eğrisi, belirli bir ortak değişken değeri üzerinde koşullu olarak elde edilen bir ROC eğrisidir. Dolayısıyla bu ortak değişken değeriyle tanımlanan "alt popülasyondaki" testin doğruluğu açıklanır. Öte yandan, ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi, ortak değişkene özgü ROC eğrilerinin ağırlıklı ortalamasıdır (Pepe, 2003; Janes ve Pepe, 2009).

### 2.4.1. Ortak değişkene özgü ROC eğrisi

X ile gösterilen bir ortak değişken olduğunda koşullu veya ortak değişkene özgü ROC analizinde hastalıklı ve sağlıklı gruplardaki kümülatif dağılım fonksiyonları sırasıyla

$$F_1(y|x) = P(Y_1 \leq y|X_1 = x) \text{ ve } F_0(y|x) = P(Y_0 \leq y|X_0 = x)$$

olmak üzere ROC fonksiyonu aşağıdaki gibi gösterilir.

$$ROC(t|x) = 1 - F_1\{F_0^{-1}(1 - t|x)|x\} \quad (2.3)$$

Buradan ortak değişkene özgü ROC eğrisinin AUC değeri hesaplanırken

$$AUC(x) = \int_0^1 ROC(t|x)dt \quad (2.4)$$

eşitliği kullanılır.

Bu durumda, farklı  $x$  değerleri için birçok olası ROC eğrileri ve dolayısıyla farklı doğruluk oranları elde edilebilir. Bu nedenle, ortak değişkene özgü ROC eğrisi, testin uygulanacağı optimal ve alt optimal popülasyonları anlamaya ve belirlemeye yardımcı olan önemli bir araçtır.

#### 2.4.2. Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi

Belirlenen bir ortak değişkene ait değerler için testin doğruluğunu gösteren ROC eğrisi ve bundan elde edilen AUC bir önceki bölümde (Formül 2.3 ve 2.4' te) verilmiştir.

Bununla birlikte ortak değişken bilgisini de dikkate alan genel bir özet ölçümün de olması kesinlikle yararlı olacaktır.

Janes ve Pepe (2009) tarafından geliştirilen ve ortak değişken bilgisini de dikkate alan bir özet ölçü olan, ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi AROC olarak tanımlanır ve aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$AROC(t) = \int ROC(t|x)dH_1(x) \quad (2.5)$$

Bu formülde,  $H_1(x) = P(X_1 \leq x)$ , hasta gruptaki ortak değişken olan  $X_1$ 'in kümülatif dağılım fonksiyonudur.

Yani, AROC eğrisi, ortak değişkenlerin hastalıklı gruptaki dağılımına göre ağırlıklandırılmış, ortak değişkene özgü ROC eğrilerinin ağırlıklı ortalamasıdır.

Janes ve Pepe (2009) tarafından önerildiği gibi, AROC eğrisi ayrıca

$$AROC(t) = P\{Y_1 > F_0^{-1}(1 - t|X_1)\}$$
$$AROC(t) = P\{1 - F_0(Y_1|X_1) \leq t\}. \quad (2.6)$$

olarak da ifade edilebilir.

Elde edilen bu eşitlik tez kapsamında karşılaştırılan yöntemlerde kullanılacak olan AROC formülüdür.

Böylece, AROC eğrisi için, AROC altındaki alan aşağıdaki gibi ifade edilir

$$AAUC = \int_0^1 AROC(t)dt \quad (2.7)$$

## 2.5. Tez Çalışması Kapsamında Kullanılan Yöntemler

Tez çalışması kapsamında kullanılan ortak değişkene göre düzeltilmiş ve düzeltilmemiş ROC eğrisi çıkarımları için  $n_1$  hastalıklı grubun ve  $n_0$  sağlıklı grubun birim sayısı olmak üzere sırasıyla  $\{y_{1j}\}_{j=1}^{n_1}$  hastalıklı gruptan ve  $\{y_{0i}\}_{i=1}^{n_0}$  sağlıklı gruptan rasgele alınan bağımsız örneklere ait test sonuçları olsun. Bu varsayımlar doğrultusunda tez çalışmasında kullanılan yöntemler şu şekilde açıklanabilir.

### 2.5.1. Ampirik ROC eğrisi yöntemi

Hsieh ve Turnbull (1996) tarafından önerilen ampirik ROC eğrisi yönteminde, kümülatif dağılımların tahmincileri  $\hat{F}_1(y)$  ve  $\hat{F}_0(y)$  aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$\hat{F}_1(y) = \frac{1}{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} I(y_{1j} \leq y),$$

$$\hat{F}_0(y) = \frac{1}{n_0} \sum_{i=1}^{n_0} I(y_{0i} \leq y)$$

Bu tahminler daha sonra ROC eğrisinin tahminini elde etmek için (2.1) numaralı formüle eklenir ve AUC' nin tahmini, Mann-Whitney U istatistiği aracılığıyla hesaplanır.

### 2.5.2. Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi yöntemleri

Ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı ROC eğrisi için tüm tahminciler, Formül 2.6. kullanılarak ve aşağıdaki üç adıma dayanılarak yapılır.

1.  $F_0(y_{0i}|x_{0i})$  sağlıklı grupta test sonuçlarının koşullu dağılımının tahminidir.
2. Gösterimlerde kolaylık sağlaması açısından  $U_1 = 1 - F_0(Y_1|X_1)$  olsun.
3.  $U_1$ ' in kümülatif dağılım fonksiyonu tahmin edilir.

#### 2.5.2.1. Klasik yöntemler (frekansçı yaklaşım)

Janes ve Pepe (2009) tarafından önerilen yarı parametrik yaklaşımı kullanan AROC eğrisi yöntemi ile Rodríguez-Álvarez vd., (2011) tarafından önerilen parametrik olmayan kernel tabanlı yaklaşımı kullanan AROC eğrisi yönteminin tahmin edilmesi için kullanılan yaklaşımlar sadece Adım 1'de farklılık gösterir.

Özellikle, sağlıklı gruptaki koşullu kümülatif dağılım fonksiyonu,  $\hat{F}_0(\cdot|x)$  tahmin edildikten sonra 2. adımda belirtilen  $U_1$ ' in tahmincisi aşağıdaki şekilde

$$\hat{U}_{1j} = 1 - \hat{F}_0(y_{1j}|x_{1j}), j = 1, \dots, n_1 \text{ olarak ifade edilir.}$$

Adım 3' te, önceki adımda tahmin edilen  $\hat{U}_{1j}$  değerleri  $\{\hat{U}_{1j}\}_{j=1}^{n_1}$  kullanılarak AROC fonksiyonu aşağıdaki şekilde tahmin edilir.

$$\widehat{AROC}(t) = \frac{1}{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} I(\hat{U}_{1j} \leq t) \quad (2.8)$$

Adım 1 ile ilgili olarak, her iki yöntemde de sağlıklı gruptaki test sonuçları için bir konum-ölçek regresyon (location-scale regression) modeli varsayılır ve bu nedenle önceki bölümde açıklandığı gibi, test sonuçlarının koşullu kümülatif dağılım fonksiyonu, regresyon hatalarının kümülatif dağılım fonksiyonu kullanılarak aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$F_0(y|x) = F_{\varepsilon_0} \left( \frac{y - \mu_0(x)}{\sigma_0(x)} \right)$$

Burada  $\mu_0$  sağlıklı popülasyondaki biyobelirtecin ortalaması,  $\sigma_0$  ise standart sapmasıdır. Benzer şekilde hasta popülasyona ait biyobelirtecin ortalaması ve standart sapması ise sırasıyla  $\mu_1$  ve  $\sigma_1$  olarak gösterilir.

$$F_1(y|x) = F_{\varepsilon_1} \left( \frac{y - \mu_1(x)}{\sigma_1(x)} \right)$$

Janes ve Pepe (2009) önerdikleri yarı parametrik yöntemde, Faraggi (2003) ve Pepe (1998)' nin önerdikleri gibi, hasta ve sağlıklı gruptaki test sonuçları için aşağıdaki formun konum ölçekli bir regresyon modelini varsayarlar:

$$Y_1 = \tilde{X}_1^T \beta_1 + \sigma_1 \varepsilon_1, \quad Y_0 = \tilde{X}_0^T \beta_0 + \sigma_0 \varepsilon_0$$

Burada  $\tilde{X}_1$  ve  $\tilde{\beta}_1$  benzer şekilde tanımlanır.  $\tilde{X}_0^T = (1, X_0^T)$  ve  $\beta_0 = (\beta_{0_0}, \dots, \beta_{0_q})^T$  ise bilinmeyen regresyon katsayılarının  $(q+1)$  boyutlu bir vektörüdür.  $\varepsilon_1$  ve  $\varepsilon_0$  ise ortalaması 0, standart sapması 1 ve dağılım fonksiyonları sırasıyla  $F_{\varepsilon_1}$  ve  $F_{\varepsilon_0}$  olan ve ortak değişkenden ve birbirinden bağımsız hata terimleridir.

Rodríguez-Álvarez vd., (2011) ise önerdikleri kernel tabanlı parametrik olmayan yöntemde sadece bir sürekli ortak değişken kullanılabilir. Pepe (1998) ve Faraggi' nin (2003) yaklaşımlarına benzer şekilde, bu yaklaşım da her bir gruptaki test sonuçları için bir konum ölçeği regresyon modeli varsayar, ancak ortak değişkenin etkisinin

doğrusal olması varsayılmaz ve varyansın ortak değişkene bağlı olmasına izin verilir. Dolayısıyla her bir grupta varsayılan modeller aşağıdaki gibidir.

$$Y_1 = \mu_1(X_1) + \sigma_1(X_1)\varepsilon_1, Y_0 = \mu_0(X_0) + \sigma_0(X_0)\varepsilon_0$$

Burada sağlıklı gruba ait  $\mu_0(x)$  ve  $\sigma_0^2(x)$  nin de benzer şekilde tanımlanabildiği ve hasta gruba ait  $\mu_1(x) = E(Y_1|X_1 = x)$  regresyon fonksiyonudur ve  $\sigma_1^2(x) = VAR(Y_1|X_1 = x)$  ise varyans fonksiyonudur. Yarı parametrik yöntemdekine benzer şekilde  $\varepsilon_1$  ve  $\varepsilon_0$  ise ortalaması 0, standart sapması 1 ve dağılım fonksiyonları sırasıyla  $F_{\varepsilon_1}$  ve  $F_{\varepsilon_0}$  olan ve ortak değişkenden ve birbirinden bağımsız hata terimleridir.

Ortalama ve varyans fonksiyonlarının tahmini, yarı parametrik lineer modelde ve kernel tabanlı parametrik olmayan yaklaşımda, ortak değişkene özgü ROC eğrisi ile yaklaşık olarak aynı prosedürü izler. Tek fark ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisinde sadece sağlıklı grup için tahminde bulunulması gerektiğidir. Ayrıca ortak değişkene özgü ROC eğrisi için tahmin edicilerde olduğu gibi,  $F_{\varepsilon_0}$  ya standart normal dağılım olarak kabul edilebilir ya da belirtilmeden bırakılabilir ve standartlaştırılmış artıklar temelinde tahmin edilebilir (Rodríguez-Álvarez ve Inácio, 2021).

Her iki durumda da AAUC aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$\widehat{AAUC} = \int_0^1 AROC(t)dt = 1 - \frac{1}{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} \hat{U}_{1j} \quad (2.9)$$

### 2.5.2.2. Bayesçi yöntemler

Inácio de Carvalho ve Rodríguez-Álvarez (2018), AROC eğrisi için bağımlı bir dirichlet işlem karışımı ve bayes bootstrap modelini birleştiren bir bayes parametrik olmayan tahmin ediciyi önermişlerdir. Bayesci parametrik olmayan yaklaşımda, Adım 1'de, sağlıklı gruptaki test sonuçları için bir konum ölçekli regresyon modeli varsaymak yerine, koşullu dağılımın tamamı, normal dağılımların tek ağırlıklara bağlı dirichlet işlem karışımı kullanılarak modellenir.

Bundan sonraki gösterimlerin anlaşılması adına Inácio de Carvalho vd., (2013) tarafından önerilen, normal dağılımların tek ağırlık bağımlı dirichlet işlemi karışımına dayalı ortak değişkene özgü ROC eğrisi hakkında çıkarım yapmak için kullanılan bayes parametrik olmayan yaklaşımı, ROC regresyon yaklaşımlarının aksine, test

sonuçlarının kümülatif dağılım fonksiyonunu hastalıklı ve sağlıklı gruplarda ayrı ayrı doğrudan modellemeye dayanır.

Tek ağırlığa bağımlı dirichlet süreci (Dirichlet Process (DP)) normaller karışımı modelinde (De Iorio vd. 2009), hastalıklı gruptaki koşullu kümülatif dağılım fonksiyonu aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$F_1(y_{1j}|X_1 = x_{1j}) = \int \Phi(y_{1j}|\mu_1(x_{1j}, \beta), \sigma^2) dG_1(\beta, \sigma^2)$$

$$G_1 \sim DP((\alpha_1, G_1^*(\beta, \sigma^2)))$$

Sağlıklı grup modelindeki koşullu kümülatif dağılım fonksiyonu da benzer şekilde hesaplanabilir. Ortak değişkensiz durumda olduğu gibi, DP' nin sınırlandırılmış (truncated) gösteriminden yararlanılarak, koşullu kümülatif dağılım fonksiyonu aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$F_1(y_{1j}|x_{1j}) = \sum_{l=1}^{L_1} \omega_{1l} \Phi(y_{1j}|\mu_1(x_{1j}, \beta_{1l}), \sigma_{1l}^2)$$

$$\omega_{11} = v_{11}, \quad \omega_{1l} = v_{1l} \prod_{r<l} (1 - v_{1r}), \quad l = 2, \dots, L_1,$$

$$v_{1l} \sim^{iid} \text{Beta}(1, \alpha_1), \quad l = 1, \dots, L_1 - 1, \quad v_{1L_1} = 1.$$

$$\text{var}(y_{1j}|x_{1j}) = \sum_{l=1}^{L_1} \omega_{1l} \sigma_{1l}^2 + \sum_{l=1}^{L_1} \omega_{1l} \left\{ \mu_1(x_{1j}, \beta_{1l}) - \left( \sum_{l=1}^{L_1} \omega_{1l} \mu_1(x_{1j}, \beta_{1l}) \right)^2 \right\}$$

Burada sürekli değişkenlerin tümünün kübik B-spline dönüşümlerinin kullanılması önerilmiştir. Önceki gösterimle benzer gösterim kullanılarak, koşullu yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi modellenir.

$$F_0(y_{0i}|x_{0i}) = \sum_{l=1}^{L_0} \omega_{0l} \Phi(y_{0i}|z_{0i}^\top \beta_{0l}, \sigma_{0l}^2)$$

Burada  $z_{0i}^\top$  sabit ve sürekli değişkeni içeren matrisin sağlıklı gruptaki i. sırasını göstermektedir.

$\beta_{0l}$  ve  $\sigma_{0l}^2$  için Rodríguez-Álvarez ve Inácio (2021) tarafından yayınlanan çalışmada belirtilen ortak değişkene özgü ROC modelinde kullanılan önsel dağılımlar

ve varsayılan değerler seçilir. Adım 1 tamamlandığında ve ilgili parametrelerden elde edilen sonsal örnek verildiğinde, 2. adımda tanımlanan ve hastalıklı bir bireyin sağlıklı popülasyondaki yoğunluk fonksiyon değerinin 1' den çıkartılmasıyla elde edilen

$U_1 = 1 - F_0(Y_1|X_1)$  değeri aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$U_{1j}^{(s)} = 1 - F_0^{(s)}(y_{1j}|x_{1j}) = \sum_{l=1}^{L_0} \omega_{0l}^{(s)} \Phi(y_{1j}|z_{1j}^\top \beta_{0l}^{(s)}, \sigma_{0l}^{(s)}), j = 1, \dots, n_1, s = 1, \dots, S.$$

burada S, yanma sonrası sonsal örneklerin sayısını belirtir.

Son olarak, Adım 3'te,  $\{U_{1j}^{(s)}\}_{j=1}^{n_1}$ 'in kümülatif dağılım fonksiyonu, bayesçi bootstrap yoluyla tahmin edilir.

$$AROC^{(s)}(t) = \sum_{j=1}^{n_1} q_j^{(s)} I(U_{1j}^{(s)} \leq t), (q_1^{(s)}, \dots, q_{n_1}^{(s)}) \sim \text{Dirichlet}(n_1; 1, \dots, 1).$$

Buradan, AROC eğrisi altındaki alan için açık çözüm integralle elde edilemediğinden AAUC değeri aşağıdaki gibi elde edilir.

$$AAUC^{(s)} = \int_0^1 AROC^{(s)}(t) dt = 1 - \sum_{j=1}^{n_1} q_j^{(s)} U_{1j}^{(s)}.$$

Böylece, S tane  $\{AROC^{(1)}(t), \dots, AROC^{(s)}(t)\}$  AROC(t) değeri elde edilir. AROC(t)'nin nokta tahmincisi,  $\{AROC^{(1)}(t), \dots, AROC^{(s)}(t)\}$  grubunun ortalaması veya medyanı hesaplanarak elde edilir ve aşağıdaki şekilde gösterilir.

$$\widehat{AROC}(t) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S AROC^{(s)}(t), \quad 0 \leq t \leq 1. \quad (2.10)$$

Inacio de Carvalho ve Rodriguez-Alvarez (2018) tarafından geliştirilen ve sağlıklı grup için koşullu dağılımın normal bir doğrusal regresyon modeli kullanılarak modellendiği Bayesçi yarı parametrik yaklaşımında AROC (t) aşağıdaki şekilde ifade edilir ve tanımlanan ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi elde edilmiş olur.

$$AROC(t) = P\{1 - F_0(Y_1|X_1) \leq t\} \quad (2.11)$$

Burada  $F_0(\cdot |X_0)$ ,  $X_0$  ortak değişkenine bağlı olarak  $Y_0$  değişkeninin koşullu dağılım fonksiyonunu ifade eder. Bu fonksiyonda uygulanan yöntem,  $F_0(\cdot |X_0)$ 'i

tahmin etmek için Bayes lineer regresyon modelini ve geriye kalan dış olasılığı tahmin etmek için de Bayesian bootstrap yöntemini (Rubin, 1981) birleştirir.

Daha doğrusu,  $\{(x_{0_i}, y_{0_i})\}_{i=1}^{n_0}$  'in sağlıklı popülasyondan rastgele bir örneklem olduğu varsayılırsa koşullu kümülatif yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibidir.

$$F_0(y_{0_i}|X_0 = x_{0_i}) = \Phi(y_{0_i}|x_{0_i}^{*T}\beta^*, \sigma^2), i = 1, \dots, n_0$$

Burada  $x_{0_i}^{*T} = (1, x_{0_i}^T)$  ortak değişken matrisi ve  $\beta^* = (\beta_0^*, \beta_1^*, \dots, \beta_t^*)^T$  da regresyon katsayılarıdır.  $U_1$  'in kümülatif dağılım fonksiyonu, bayesçi parametrik olmayan yöntemde olduğu gibi, Bayesçi bootstrap kullanılarak modellenir. Böylece iki yaklaşım yalnızca Adım 1'de farklılık gösterir.  $\beta^*$ ,  $\sigma^{-2*}$ ,  $m^*$  ve  $S^{*-1}$  için aşağıdaki önsel dağılımlar kullanılır.

$$\beta^* \sim N_{p+1}(m^*, S^*), \sigma^{-2*} \sim \Gamma(a^*, b^*), m^* \sim N_{p+1}(m_0^*, S_0^*), S^{*-1} \sim W_{p+1}(v^*, (v^*\Psi^*)^{-1})$$

Burada

$$m_0^* = 0_{p+1}, S_0^* = 100I_{p+1}, v^* = p + 3, (\Psi^*)^{-1} = I_{p+1}, a^* = 2, b^* = 0.5$$

olup p modele katılan ortak değişken sayısını,  $W(v^*, (v^*\Psi^*)^{-1})$  ise  $v$  serbestlik derecesine ve  $\Psi^{-1}$  beklenen değerine sahip bir Wishart dağılımını göstermektedir. Böylelikle bayesçi parametrik olmayan analizdekilerle uyumlu bu model, Janes ve Pepe (2009) 'nin yarı parametrik modelinin Bayesçi karşılığı olarak kabul edilebilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Simülasyonda Kullanılan Senaryolar ve Veri Türetimi

Ortak değişkene göre düzeltilmiş BNP, KERNEL, BSP ve SP ROC yöntemleri ile kullanılacak olan biyobelirteç değişkeni için iki dağılım yapısı planlanmıştır. Birinci planlanan dağılım yapısı normal dağılım, diğeri ise çarpık bir dağılımdır. Ayrıca biyobelirteçlere ait standart sapma için farklı değerler atanmış olup değişik dağılım yapıları oluşturulmuştur. Örneklem büyüklüğü hem hasta hem de sağlıklı grup için 25, 50, 100, 200 ve 500 olarak belirlenip modellerin farklı büyüklükteki örneklerde performans değerlendirmeleri yapılmıştır. Ayrıca bu örnekler için ortak değişkene göre düzeltme yapılmadan da AUC değerleri hesaplanmış olup bu yöntem de diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

Modellerin performans karşılaştırmalarında, AUC değeri ve bu değerden elde edilen hata kareler ortalaması (MSE) kullanılmıştır. Diğer modellere göre üstünlüğün belirlenmesinde, modelin en yüksek AUC değerini vermesinden çok, daha önce belirlenmiş AUC değerine en yakın değeri hesaplayabilmesi dikkate alınmış olup bu yakınsaklığın fazla olması modeller arasında üstünlük belirtisi olarak belirlenmiştir.

Simülasyon çalışmasında kullanılması planlanan normal ve çarpık dağılımlara sahip biyobelirteç değerlerine ait eşitlikler Stanley ve Tubbs (2018) tarafından yapılan çalışmadan yararlanılarak belirlenmiş olup kullanılan dağılım yapılarının ve senaryoların detayları aşağıda verilmiştir.

##### 3.1.1. Binormal dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryosu

Binormal dağılıma sahip Y biyobelirteci ile tekdüze dağılıma sahip X ortak değişkeninin ilişkili olarak türetilebilmesi için aşağıdaki adımlar uygulanmıştır.

- 1- Ortak değişken X, 0-1 aralığında sürekli tekdüze dağılımdan ( $X \sim U(0, 1)$ ) türetilmiştir.
- 2- Hata terimleri 0 ortalamalı,  $\sigma$  standart sapmalı normal dağılımdan ( $\varepsilon_1, \varepsilon_0 \sim N(0, \sigma^2)$ ) türetilmiştir. Burada  $\sigma = (0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5, 10)$  olacak şekilde farklı dağılımlar kullanılarak değişik senaryolar oluşturulmuştur.

3- Hasta grubu için biyobelirteç değerleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak türetilmiştir.  $Y_1 = 2 + 4X + \varepsilon_1$

4- Sağlıklı grubu için biyobelirteç değerleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak türetilmiştir.  $Y_0 = 1.5 + 3X + \varepsilon_0$

Dolayısıyla 3. ve 4. adımlardan elde edilen  $Y_1 = 2 + 4X + \varepsilon_1$  ve  $Y_0 = 1.5 + 3X + \varepsilon_0$  biyobelirteçleri göz önüne alındığında,  $X = x_0$  ortak değişken noktasında hasta grubu için biyobelirteç değişkeninin beklenen değeri aşağıdaki şekilde elde edilmiş olur.

$$E(Y_1) = 2 + 4x_0 + 0 = 2 + 4x_0 = \mu_1$$

Benzer şekilde  $X = x_0$  ortak değişken noktasında sağlıklı grubu için biyobelirteç değişkeninin beklenen değeri de aşağıdaki şekilde elde edilmiş olur.

$$E(Y_0) = 1.5 + 3x_0 + 0 = 1.5 + 3x_0 = \mu_0$$

$X = x_0$  ortak değişken noktasında hasta ve sağlıklı grupları için biyobelirteç değişkeninin varyansları aşağıdaki şekilde elde edilmiş olur.

$$VAR(Y_1) = 0 + 0 + \sigma^2 \rightarrow \sigma_1 = \sigma \text{ ve } VAR(Y_0) = 0 + 0 + \sigma^2 \rightarrow \sigma_0 = \sigma .$$

Bu durumda genel ROC fonksiyonu  $ROC(t) = 1 - F_1\{F_0^{-1}(1 - t)\}$  kullanılarak binormal dağılım için ROC eğrisinin fonksiyonu aşağıda gösterilen şekilde tanımlanmış olur.

$$ROC(t) = \Phi[a + b\Phi^{-1}(t)].$$

Eşitlikte yer alan a ve b parametreleri şu şekilde hesaplanır:

$$a = \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma_1} \text{ ve } b = \frac{\sigma_0}{\sigma_1}$$

a ve b parametrelerinden yararlanılarak AUC değeri

$$AUC = \Phi \left[ \frac{a}{\sqrt{1 + b^2}} \right]$$

eşitliği ile hesaplanır.

Burada  $\mu_1$  hasta grubundaki biyobelirtecın ortalaması,  $\mu_0$  sağlıklı grubundaki biyobelirtecın ortalaması,  $\sigma_1$  hasta grubundaki biyobelirtecın standart sapması,  $\sigma_0$  da sağlıklı grubundaki biyobelirtecın standart sapmasıdır. Bu tanımlamalar ışığında binormal dağılım senaryosu için a ve b değerleri aşağıdaki şekilde hesaplanmış olur.

$$a = \frac{2 + 4X_0 - 1,5 - 3X_0}{\sigma} = \frac{0,5 + X_0}{\sigma} \text{ ve } b = \frac{\sigma_0}{\sigma_1} = 1$$

Buradan

$$ROC(t) = \Phi \left[ \frac{0,5 + X_0}{\sigma} + \Phi^{-1}(t) \right] \text{ ve}$$

$$AUC = \Phi \left[ \frac{\frac{0,5 + X_0}{\sigma}}{\frac{1}{\sqrt{2}}} \right] = \Phi \left[ \frac{0,5 + X_0}{\sigma\sqrt{2}} \right] = \Phi \left[ \frac{0,5 + X_0}{\sqrt{2}\sigma} \right]$$

olarak bulunur.

5- Burada  $X \sim U(0, 1)$ ' den  $x_0$  için beklenen değer 0,5 olduğundan

$$AUC = \Phi \left[ \frac{0,5 + X_0}{\sqrt{2}\sigma} \right] = \Phi \left[ \frac{0,5 + 0,5}{\sqrt{2}\sigma} \right] = \Phi \left[ \frac{1}{\sqrt{2}\sigma} \right]$$

olarak belirlenir.

Belirlenen bu AUC değeri, modellerin karşılaştırılmasında kullanılan hedef AUC değeridir. Kriter AUC değeri, Tablo 3.1' de görüldüğü gibi, biyobelirtece ait standart sapmaya verilen 0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5 ve 10 gibi değerlere göre 0.5 – 1 arasında farklı değerler almaktadır.

**Tablo 3.1.** Farklı standart sapmalı normal dağılımlardan hesaplanan kriter AUC değerleri

$\sigma$	AUC
0.5	0.9213504
0.75	0.8271107
1.05	0.7499079
1.5	0.6813240
5	0.5562315
10	0.5281860

6- Hasta ve sağlıklı gruplar için  $n_1 = n_0 = 25, 50, 100, 200, 500$  olacak şekilde belirlenmiştir. Yukarıdaki ilk 5 adım bu örneklem sayıları için tekrarlanmıştır.

7- İlk 6 adım 1000 döngüde modellere uygulanarak AUC değerleri hesaplanmıştır.

8- Döngüler sonucunda her bir modelden elde edilen AUC değerlerinin ortalamaları ve bu ortalamaların daha önce belirlenmiş olan kriter AUC değerine göre hata kareler ortalamaları hesaplanmıştır.

### 3.1.2. Çarpık dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryosu

Çarpık dağılıma sahip Y biyobelirteci ile tekdüze dağılıma sahip ortak değişkenin ilişkili olarak türetilmesi için aşağıdaki adımlar uygulanmıştır.

- 1- Ortak değişken X, 0-1 aralığında sürekli tekdüze dağılımdan ( $X \sim U(0, 1)$ ) türetilmiştir.
- 2- Hata terimleri  $\varepsilon_1$  ve  $\varepsilon_0$  olan,  $\mu = 0$  ve standart sapması  $\beta$  olan çarpık dağılımdan türetilmiştir. Burada  $\beta = (0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5, 10)$  olacak şekilde farklı çarpık dağılımlar kullanılarak değişik senaryolar oluşturulmuştur.
- 3- Hasta grubu için biyobelirteç değerleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak türetilmiştir.  
$$Y_1 = 2 + 2.5X + \varepsilon_1$$
- 4- Sağlıklı grubu için biyobelirteç değerleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak türetilmiştir.  $Y_0 = 1 + 2X + \varepsilon_0$
- 5- Burada  $X \sim U(0,1)$  ' den  $x_0 = 0.5$  olarak kabul edildiğinde ROC değeri aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$ROC_x(t) = 1 - \exp \left[ -\exp \left\{ \ln[-\ln(1-t)] - \frac{1 + 0.5x_0}{\beta} \right\} \right]$$

Dolayısıyla AUC' yi bulabilmek için  $ROC_x(t)$ ' nin 0-1 aralığında numerik integrali alınır. Belirlenen bu AUC değeri modellerin karşılaştırılmasında kullanılan hedef AUC değeridir. Kriter AUC değeri, standart sapmaya ( $\beta$ ) verilen 0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5 ve 10 gibi değerlere göre 0.5 – 1 arasında farklı değerler almaktadır (Tablo 3.2).

**Tablo 3.2.** Farklı standart sapmalı çarpık dağılımlardan hesaplanan kriter AUC değerleri

$\beta$	AUC
0.5	0.9241418
0.75	0.8411309
1.14	0.7496021
1.5	0.6970593
5	0.5621760
10	0.5312094

- 6- Hasta ve sağlıklı grupları için  $n_1 = n_0 = 25, 50, 100, 200, 500$  olacak şekilde belirlenmiştir. Yukarıdaki ilk 5 adım bu örneklem sayıları için tekrarlanmıştır.

- 7- İlk 6 adım 1000 döngüde tüm modellere uygulanarak AUC değerleri hesaplanmıştır.
- 8- 1000 döngü sonucunda her bir modelden elde edilen AUC değerlerinin ve bu ortalamaların daha önce belirlenmiş olan kriter AUC değerine göre hata kareler ortalamaları hesaplanmıştır.

### 3.2. Uygulama Veri Seti

Erken teşhis, bir hastalığın başlangıç evrelerinde tanının konulabilmesini sağlayarak hastalığa bağlı riskleri ve ölüm oranlarını azaltma potansiyeli taşır. Biyobelirteçler ise, hastalığın klinik belirtileri henüz ortaya çıkmadan tespit edilebilmesinde önemli yere sahiptir. PSA, prostat kanseri için önemli bir biyobelirteç olup, prostat kanserinin başlangıç evrelerinde artış gösterebilen bir protein olarak bilinir. Yüksek PSA düzeyleri, prostat kanseri riskini gösterme potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla PSA, prostat kanseri hastalığı klinik olarak belirgin hale gelmeden önce hastalığın erken evrelerde saptanmasında faydalı olabilen bir belirteçtir (Stanley ve Tubbs, 2018).

Ortak değişken, biyobelirtecin performansını etkileyebilen diğer faktörleri temsil ederek biyobelirtecin gerçek performansının daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmesini sağlar. Hasta ve sağlıklı gruptaki biyobelirteç gözlemleri, ortak değişken tarafından etkilenebilir ve bu da değişen YPO değerleri üretebilir. Örneğin, PSA değeri yaşla birlikte arttığından, aynı eşik değeri farklı yaş grupları için değişen YPO' lara neden olabilir. Dolayısıyla ortak değişken, biyobelirteç doğruluğunu veya ROC eğrisini etkileyebilir (Janes ve Pepe, 2008).

Bu tez çalışmasında 2015-2023 yılları arasında Hakkari Devlet Hastanesi üroloji kliniğine başvuran ve PSA test sonucuna sahip olan 5886 kişi arasından prostat kanseri bakımından sağlıklı ve hastalıklı grupları oluşturmak üzere rasgele örnekler alınmıştır. Hasta ve sağlıklı gruplara ait verilerden biyobelirteç olarak toplam PSA ve ortak değişken olarak yaş değişkeni kullanılmıştır. Hasta grubuna ait veri setinin oluşturulması için, patolojik ve klinik muayene sonucunda kanserli olduğu tanısı konan 103 hastaya ait veriden tekrarlı ve uç değerler dışlanarak 30 hasta belirlenmiştir. Benzer şekilde sağlıklı gruba ait veri setinin oluşturulmasında ise kliniğe genel tıbbi

muayene için başvuran 200 kişi arasından rasgele 30 sağlıklı kişi belirlenmiştir. Hasta ve sağlıklı grupları oluşturan uygulama veri seti tablo 3.3' te verilmiştir.

**Tablo 3.3.** Uygulama veri seti

Hasta Grup				Sağlıklı Grup			
Yaş	PSA	Yaş	PSA	Yaş	PSA	Yaş	PSA
45	4.590	66	4.541	34	1.935	54	1.494
48	1.919	67	10.272	40	0.544	54	4.146
48	4.599	68	16.076	43	0.358	55	0.812
48	6.464	68	32.746	43	0.775	55	1.348
49	3.993	69	100.000	43	1.040	58	1.735
49	6.205	70	36.200	43	3.212	59	1.856
50	1.082	71	28.347	44	0.663	61	0.815
51	12.956	72	98.297	46	0.680	64	1.057
53	4.931	72	100.000	46	1.074	64	1.476
56	9.048	74	26.409	47	0.811	65	1.324
57	11.181	76	44.594	49	0.498	72	1.052
58	39.329	76	61.158	50	0.812	77	3.065
60	4.829	76	100.000	53	0.340	78	4.421
60	100.000	77	49.156	53	2.945	80	6.705
65	4.901	79	26.317	54	0.800	85	8.283

### 3.3. Yöntemlerin R' daki Algoritmaları

AROC eğrisinin elde edildiği yöntemler ve bu yöntemlerin R paket programındaki algoritmalarının tanıtımı aşağıda verilmiştir.

#### 3.3.1. AROC.BNP yönteminin R' daki kullanımı

AROC.bnp yöntemi, Inacio de Carvalho ve Rodriguez-Alvarez (2018) tarafından önerilen parametrik olmayan bayes yaklaşımını kullanarak AROC eğrisini tahmin eder. Yöntemin R' daki kullanımı şu şekildedir:

```
“AROC.bnp(formula.healthy, group, tag.healthy, data, scale = TRUE,
```

```
p = seq(0, 1, l = 101), paauc = paauccontrol(),
```

```
compute.lpml = FALSE, compute.WAIC = FALSE,
```

```
m0, S0, nu, Psi, alpha = 1, a = 2, b = 0.5, L = 10, nsim = 5000, nburn = 1000)”
```

***Yöntemde kullanılan araçlar:***

***formula.healthy:*** Sağlıklı popülasyonda tanısal test sonucu için koşullu dağılım fonksiyonunun tahmini için B-splines bağımlı dirichlet işlem karışım modelini belirten bir formül nesnesi.

***group:*** Sağlıklı bireyleri hastalıklı bireylerden ayıran değişkenin adını içeren bir karakter dizisi.

***tag.healthy:*** Değişken grubundaki sağlıklı bireyleri kodlayan değer.

***data:*** Verileri temsil eden ve gerekli tüm değişkenleri içeren veri seti.

***scale:*** Mantıksal bir değer. TRUE ise, test sonuçları ölçeklenir, yani test sonuçları standart sapmaya bölünür. Varsayılan TRUE' dur.

***p:*** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisinin tahmin edildiği yanlış pozitif oranının (YPO) kümesi.

***paauc:*** Bu araç, ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altındaki kısmi alanın (pAAUC) hesaplanıp hesaplanmayacağını ve hangi yanlış pozitif oranda (YPO) hesaplanacağını belirtmek için kullanılır.

***compute.lpml:*** TRUE ise, logaritmik pseudo (yanlış-sahte) marjinal olabilirlik fonksiyonunu hesaplamak için kullanılan Mantıksal bir değer. (LPML, Geisser ve Eddy, 1979).

***compute.WAIC:*** TRUE ise, yaygın olarak uygulanan, bilgi kriteri hesaplayan Mantıksal bir değerdir. (WAIC, Gelman vd., 2014).

***m0:*** Hiperparametre; çok değişkenli önsel normal dağılımın ortalama sayısal vektörü. Tanımlanmamışsa, sıfırlardan oluşan bir vektördür.

***S0:*** Sayısal bir matris. Hiperparametre; çok değişkenli önsel normal dağılımın kovaryans matrisidir. Tanımlanmamışsa, köşegen değerleri 100 olan bir diyagonal matristir.

***nu:*** Sayısal bir değer. Hiperparametre; kesinlik matrisi için Wishart ön dağılımının serbestlik derecesi.

***Psi:*** Sayısal bir matris. Hiperparametre; kesinlik matrisi için Wishart dağılımının ölçek matrisi.

**Alpha:** Sayısal bir değer. Dirichlet Sürecinin kesinlik parametresi. Varsayılan değer 1'dir.

**a:** Sayısal bir değer. Hiperparametre; kesinlik için gama önsel dağılımının şekil parametresi Varsayılan 2'dir.

**b:** Sayısal bir değer. Hiperparametre; kesinlik için gama önsel dağılımının oran parametresi (ters varyans). Varsayılan 0,5' tir.

**L:** Sayısal bir değer. B-splines bağımlı Dirichlet işlem karışım modeli için maksimum karışım bileşeni sayısı. Varsayılan 10' dur.

**nsim:** Sayısal bir değer. Gibbs örnekleyici yinelemelerinin toplam sayısı (yanma-yineleme sayısı dahil) Varsayılan değer 5000' dir.

**nburn:** Sayısal bir değer. Yanma yineleme sayısı. Varsayılan 1000'dir.

**Sonuç olarak, fonksiyon aşağıdaki bileşenleri içeren bir liste sağlar:**

**call:** Eşleşen arama.

**p:** Yanlış pozitif oranların (YPO) kümesi.

**ROC:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi tahmini ve %95 noktasal sonsal güvenilir bant genişliği.

**AUC:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 noktasal sonsal güvenilir bant genişliği.

**pAUC:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altında kalan kısmi alan ve %95 noktasal sonsal güvenilir bant genişliği.

**lpml:** Logaritmik pseudo (yanlış) marjinal olabilirlik (LPML) tahmini ve koşullu tahmin koordinatlarını (CPO) verir.

**WAIC:** Yaygın olarak uygulanabilir bilgi kriteri (WAIC).

**Fit:** Modelin uygunluğu süreci sonuçları. Aşağıdaki bileşenleri içeren bir listedir:

(1) **mm:** B-splines bağımlı dirichlet işlem karışım modeliyle ilişkili model matrisini oluşturmak için gereken bilgiler.

(2) **beta:** ile  $N \times L \times Q$  boyutlu örneklenmiş regresyon katsayıları dizisi. Burada  $N$ , yanmadan sonra yinelenen Gibbs örnekleyici sayısıdır;  $L$ , karışım bileşenlerinin maksimum sayısıdır ve  $Q$ ,  $ZD^-$  vektörünün boyutudur.

(3) **sd:** örneklenmiş varyanslarla birlikte  $N \times L$  boyutunun matrisi. Burada  $N$ , yanmadan sonra yinelenen Gibbs örnekleyici sayısıdır ve  $L$ , karışım bileşenlerinin maksimum sayısıdır.

(4) **probs:** örneklenen bileşenlerin ağırlıkları ile  $N \times L$  boyut matrisi. Burada  $N$ , yanmadan sonra yinelenen Gibbs örnekleyici sayısıdır ve  $L$ , maksimum karışım bileşeni sayısıdır.

**data\_model:** Fit'te kullanılan verileri içeren liste: sağlıklı ve hastalıklı gruplar için ayrı ayrı gözlemlenen tanısal test sonucu ve B-spline model matrisleri.

### 3.3.2. AROC.BSP Yönteminin R' daki Kullanımı

AROC.bsp yöntemi, Inacio de Carvalho ve Rodriguez-Alvarez (2018) tarafından yapılan çalışmada tartışılan yarı parametrik Bayes normal lineer regresyon modelini Rubin (1981) kullanarak AROC eğrisini tahmin eder. Yöntemin R' daki kullanımını şu şekildedir:

```
“AROC.bsp(formula.healthy, group, tag.healthy, data, scale = TRUE,
```

```
p = seq(0, 1, l = 101), paauc = paauccontrol(),
```

```
compute.lpml = FALSE, compute.WAIC = FALSE,
```

```
m0, S0, nu, Psi, a = 2, b = 0.5, nsim = 5000, nburn = 1500)”
```

#### **Yöntemde kullanılan araçlar:**

**formula.healthy:** Sağlıklı popülasyonda tanısal test sonucu için koşullu dağılım fonksiyonunun tahmini için bayes normal doğrusal regresyon modelini belirten bir formül nesnesi.

**group:** Sağlıklı bireyleri hastalıklı bireylerden ayıran değişkenin adını içeren bir karakter dizisi.

**tag.healthy:** Değişken grubundaki sağlıklı bireyleri kodlayan değer.

**Data:** Verileri temsil eden ve gerekli tüm değişkenleri içeren veri seti.

**scale:** Mantıksal bir değer. TRUE ise, test sonuçları ölçeklenir, yani test sonuçları standart sapmaya bölünür. Varsayılan TRUE' dir.

**p:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisinin tahmin edildiği yanlış pozitif oranının (YPO) kümesi.

**compute.lpml:** TRUE ise, logaritmik pseudo (yanlış-sahte) marjinal olabilirlik fonksiyonunu hesaplamak için kullanılan Mantıksal bir değer. (LPML, Geisser ve Eddy, 1979).

**paauc:** Bu araç, ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altındaki kısmi alanın (pAAUC) hesaplanıp hesaplanmayacağını ve hangi yanlış pozitif oranda (YPO) hesaplanacağını belirtmek için kullanılır.

**compute.WAIC:** TRUE ise, yaygın olarak uygulanan, bilgi kriteri hesaplayan Mantıksal bir değerdir. (WAIC, Gelman vd., 2014).

**m0:** Sayısal bir vektör. Hiperparametre; regresyon katsayılarının ortalaması için normal dağılımın ortalama vektörü. Tanımlanmamışsa, p+1 uzunluğunda sıfırlardan oluşan bir vektöre ayarlanır.

**S0:** Sayısal bir matris. Öncelikli. Tanımlanmamışsa, köşegende 100 olan (p+1)x(p+1) boyutunda bir diyagonal matrise ayarlanır.

**nu:** Sayısal bir değer. Hiperparametre; regresyon katsayılarının kesinlik matrisi için Wishart dağılımının serbestlik dereceleri. Eksik ise p+3 olarak ayarlanır.

**Psi:** Sayısal bir matris. Hiperparametre; regresyon katsayılarının kesinlik matrisi için Wishart dağılımının ölçek matrisi. Tanımlanmamışsa, (p+1)x(p+1) boyutunda birim matrisine ayarlanır.

**a:** Sayısal bir değer. Hiperparametre; kesinlik için gama dağılımının şekil parametresi. Varsayılan, 2' dir (ölçeklendirilmiş veri).

**b:** Sayısal bir değer. Hiperparametre; kesinlik için gama önsel dağılımının oran parametresi (ters varyans). Varsayılan 0,5' tir.

**nsim:** Sayısal bir değer. Gibbs örnekleyici yinelemelerinin toplam sayısı (yanma-yineleme sayısı dahil). Varsayılan değer 5000' dir.

**nburn:** Sayısal bir değer. Yanma yineleme sayısı. Varsayılan değer 1500' dür.

**Sonuç olarak, fonksiyon aşağıdaki bileşenleri içeren bir liste sağlar:**

**call:** Eşleşen arama.

**p:** Yanlış pozitif oranlarının (YPO) kümesi.

**ROC:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi tahmini ve %95 noktasal sonsal güvenilir bant genişliği.

**AUC:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 noktasal sonsal güvenilir bant genişliği.

**pAUC:** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altında kalan kısmi alan ve %95 noktasal sonsal güvenilir bant genişliği.

**lpml:** Logaritmik pseudo (yanlış) marjinal olabilirlik (LPML) tahmini ve koşullu tahmin koordinatlarını (CPO) verir.

**WAIC:** Yaygın olarak uygulanabilir bilgi kriteri (WAIC).

**Fit:** Fit işleminin sonuçları. Aşağıdaki bileşenleri içeren bir listedir:

(1) **mm:** B-splines bağımlı Dirichlet işlem karışım modeliyle ilişkili model matrisini oluşturmak için gereken bilgiler.

(2) **beta:** örneklenmiş regresyon katsayıları ile  $N \times p+1$  boyutunun matrisi. Burada N, yanmadan sonra yinelenen Gibbs örnekleyici sayısıdır ve p+1 model matrisinin sütun sayısıdır.

(3) **sd:** örneklenmiş varyanslarla N uzunluk vektörü.

**data\_model:** Fit'te kullanılan verileri içeren liste: sağlıklı ve hastalıklı gruplar için ayrı ayrı gözlemlenen tanısal test sonucu ve B-spline model matrisleri.

### **3.3.3. AROC.KERNEL yönteminin R' daki kullanımı**

AROC.Kernel yöntemi, Rodriguez-Alvarez vd (2011) ve Hayfield (2008) tarafından önerilen parametrik olmayan çekirdek tabanlı yöntemi kullanarak AROC eğrisini tahmin eder. Yöntem yalnızca bir sürekli ortak değişkenle uygulanabilir. Yöntemin R' daki kullanımı şu şekildedir:

“AROC.kernel(marker, covariate, group, tag.healthy, data, p = seq(0, 1, l = 101), B=500)”

***Kullanılan araçlar:***

***marker:*** Tanı testi değişkeninin adını içeren bir karakter dizisi.

***covariate:*** Sürekli ortak değişkenin adını içeren bir karakter dizisi.

***group:*** Sağlıklı bireyleri hastalıklı bireylerden ayıran değişkenin adını içeren bir karakter dizisi.

***tag.healthy:*** Değişken grubundaki sağlıklı bireyleri kodlayan değer.

***data:*** Verileri temsil eden ve gerekli tüm değişkenleri içeren veri seti.

***P:*** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisinin tahmin edileceği yanlış pozitif oranlar (YPO) kümesi.

***B:*** Güven aralıklarının oluşturulması için bootstrap-yineleme örneklem sayısı. Varsayılan olarak 500.

***Sonuç olarak, fonksiyon aşağıdaki bileşenleri içeren bir liste sağlar:***

***call:*** Eşleşen arama.

***P:*** Toplanmış ROC eğrisinin tahmin edildiği yanlış pozitif oranlar (YPO) seti

***ROC:*** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi tahmini ve %95 noktasal güven aralığı.

***AUC:*** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 noktasal güven aralığı.

***bw.mean:*** Parametrik olmayan regresyon fonksiyonu için seçilen bant genişliği sınıf nesnesi.

***bw.var:*** Parametrik olmayan varyans fonksiyonu için seçilen bant genişliği sınıf nesnesi.

***fit.mean:*** Parametrik olmayan regresyon fonksiyon tahmini için sınıf nesnesi.

***fit.var:*** Parametrik olmayan varyans fonksiyonu tahmini için sınıf nesnesi.

### 3.3.4. AROC.SP yönteminin R' daki kullanımı

AROC.sp yöntemi, Janes ve Pepe (2009) tarafından önerilen yarı parametrik yaklaşımı kullanarak AROC eğrisini tahmin eder. Yöntemin R' daki kullanımı şu şekilde gösterilebilir:

```
“AROC.sp(formula.healthy, group, tag.healthy, data,  
est.surv.h = c("normal", "empirical"), p = seq(0, 1, l = 101), B = 500)”
```

#### ***Kullanılan araçlar:***

***formula.healthy:*** Sağlıklı popülasyona yerleştirilecek konum regresyon modelini belirten bir formül nesnesi.

***group:*** Sağlıklı bireyleri hastalıklı bireylerden ayıran değişkenin adını içeren bir karakter dizisi.

***tag.healthy:*** Değişken grubundaki sağlıklı bireyleri kodlayan değer.

***data:*** Verileri temsil eden ve gerekli tüm değişkenleri içeren veri seti.

***est.surv.h:*** Bir karakter dizisi. Sağlıklı popülasyonda tanı testinin koşullu dağılım fonksiyonunun nasıl tahmin edildiğini gösterir. Seçenekler "normal" ve "ampirik" tir. Varsayılan "normal" dir.

***p:*** Yanlış pozitif oranlar (YPO) kümesi.

***B:*** Güven aralıklarının oluşturulması için bootstrap-yineleme örneklem sayısı. Varsayılan olarak 500.

#### ***Sonuç olarak, fonksiyon aşağıdaki bileşenleri içeren bir liste sağlar:***

***call:*** Eşleşen arama.

***P:*** Yanlış pozitif oranların (YPO) kümesi.

***ROC:*** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi ve %95 noktasal güven aralığı.

***AUC:*** Ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 noktasal güven aralığı.

***fit.h:*** Sağlıklı popülasyonda uygun regresyon modeliyle lm sınıfının nesnesi.

***est.surv.h:*** est.surv.h de kullanılan dağılımı gösterir.

### 3.4. R Paket Program Kodları

#### 3.4.1. Normal dağılım için simülasyon kodları

```
### Normal Distribution ###
```

```
#Kriter AUC=  $\Phi \left[ \frac{1}{\sqrt{2\sigma^2}} \right]$  formülünde  $\sigma = (0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5, 10)$  değerleri  
verilerek belirlenir. Örneğin  $\sigma=1.05$  alındığında aşağıdaki gibi hesaplanır#  
pnorm(1/sqrt(2.205))
```

```
### Normal Distribution 1000 Döngü ###
```

```
library(AROC)
```

```
library(ROCit)
```

```
AUC_EMP <- 0
```

```
AUC_BNP <- 0
```

```
AUC_BSP <- 0
```

```
AUC_KERNEL <- 0
```

```
AUC_SP <- 0
```

```
#Bu aşamada  $n_1$  ve  $n_0$  için 25, 50, 100, 200 ve 500 değerleri sırasıyla yazılır.  
Dolayısıyla tüm senaryolar farklı örneklem büyüklüklerinde denenmiş olur. Örneğin  
 $n_1=n_0=200$  için...#
```

```
for (i in 1:1000)
```

```
{
```

```
  n1 <- 200
```

```
  n0 <- 200
```

```
  status1 <- rep(1,n1)
```

```
  status0 <- rep(0,n0)
```

```
  x1 <- runif(n = n1, min = 0, max = 1)
```

```
  x0 <- runif(n = n0, min = 0, max = 1)
```

```
#Bu aşamada  $sd = (0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5, 10)$  değerleri sırasıyla yazılır. Örneğin  $sd =$   
1.05#
```

```
  e1 <- rnorm(n = n1, mean = 0, sd = 1.05)
```

```
  e0 <- rnorm(n = n0, mean = 0, sd = 1.05)
```

```
  y1 <- 2 + 4*x1 + e1
```

```

y0 <- 1.5 + 3*x0 + e0
y <- c(y1,y0)
status <- c(status1,status0)
x <- c(x1,x0)
veri <- data.frame(y,x,status)

### ROCit NP Unadjusted ###
ROC_empirical <- ROCit(score = y, class = status,
                      negref = "0")
AUC_EMP[i] = ROC_empirical[["AUC"]]

###AROC BNP ###
BNP <- AROC.bnp(formula.healthy = y ~ f(x, K = 0),
                group = "status", tag.healthy = 0, data = veri, scale = TRUE,
                p = seq(0,1,l=101), compute.lpml = TRUE, compute.WAIC = TRUE,
                a = 2, b = 0.5, L = 10, nsim = 5000, nburn = 1000)
AUC_BNP[i] = BNP[["AUC"]][["est"]]

###AROC BSP ###
BSP <- AROC.bsp(formula.healthy = y ~ x,
                group = "status", tag.healthy = 0, data = veri, scale = TRUE,
                p = seq(0,1,l=101), compute.lpml = TRUE, compute.WAIC = TRUE,
                a = 2, b = 0.5, nsim = 5000, nburn = 1500)
AUC_BSP[i] = BSP[["AUC"]][["est"]]

###AROC KERNEL ###
KERNEL <- AROC.kernel(marker = "y", covariate = "x",
                     group = "status", tag.healthy = 0, data = veri,
                     p = seq(0,1,l=101), B = 500)
AUC_KERNEL[i] = KERNEL[["AUC"]][["est"]]

###AROC SP ###
SP <- AROC.sp(formula.healthy = y ~ x,
              group = "status", tag.healthy = 0, data = veri,
              p = seq(0,1,l=101), B = 500)
AUC_SP[i] = SP[["AUC"]][["est"]]
}

```

```
mean(AUC_EMP)
mean(AUC_BNP)
mean(AUC_BSP)
mean(AUC_KERNEL)
mean(AUC_SP)
```

# Bu aşamada sd = (0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5, 10) durumlarına göre elde edilen kriter AUC değerleri sırasıyla yazılarak kodlar çalıştırılır. Örneğin sd = 1.05 olduğunda elde edilen kriter AUC=0.7499079.#

```
MSE_AUC_EMP=mean((0.7499079-AUC_EMP)^2)
MSE_AUC_BNP=mean((0.7499079-AUC_BNP)^2)
MSE_AUC_BSP=mean((0.7499079-AUC_BSP)^2)
MSE_AUC_KERNEL=mean((0.7499079-AUC_KERNEL)^2)
MSE_AUC_SP=mean((0.7499079-AUC_SP)^2)
```

```
MSE_AUC_EMP
MSE_AUC_BNP
MSE_AUC_BSP
MSE_AUC_KERNEL
MSE_AUC_SP
```

### 3.4.2. Çarpık dağılım için simülasyon kodları

**### Extreme Value Distribution Integral###**

#Kriter AUC,  $ROC_x(t) = 1 - \exp \left[ -\exp \left\{ \ln[-\ln(1-t)] - \frac{1+0.5x_0}{\beta} \right\} \right]$  formülünde

$\beta = (0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5, 10)$  değerleri verilerek belirlenir. Örneğin  $\beta = 1.14$  alındığında aşağıdaki gibi hesaplanır #

```
integrand <- function(x) {1-exp(-exp(log(-log(1-x))+(1.25/1.14)))}
integrate(integrand, lower = 0, upper = 1)
```

**### Extreme Value Distribution 1000 Döngü ###**

```
library(AROC)
library(ROCit)
```

```

library(EnvStats)
AUC_EMP <- 0
AUC_BNP <- 0
AUC_BSP <- 0
AUC_KERNEL <- 0
AUC_SP <- 0
#Bu aşamada n1 ve n0 için 25, 50, 100, 200 ve 500 değerleri sırasıyla yazılır.
Dolayısıyla tüm senaryolar farklı örneklem büyüklüklerinde denenmiş olur. Örneğin
n1 = n0 = 200 için... #
for (i in 1:1000) {
  n1 <- 200
  n0 <- 200
  status1 <- rep(1,n1)
  status0 <- rep(0,n0)
  x1 <- runif(n = n1, min = 0, max = 1)
  x0 <- runif(n = n0, min = 0, max = 1)

#Bu aşamada scale = (0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5, 10) değerleri sırasıyla yazılır. Örneğin
scale = 1.14)#
  e1 <- revd(n=n1, location = 0, scale = 1.14)
  e0 <- revd(n=n0, location = 0, scale = 1.14)
  y1 <- 2 + 2.5*x1 + e1
  y0 <- 1 + 2*x0 + e0

  y <- c(y1,y0)
  status <- c(status1,status0)
  x <- c(x1,x0)
  veri <- data.frame(y,x,status)

### ROCit NP Unadjusted ###
  ROC_empirical <- ROCit(score = y, class = status,
                        negref = "0")
  AUC_EMP[i] = ROC_empirical[["AUC"]]

```

```

####AROC BNP ####
BNP <- AROC.bnp(formula.healthy = y ~ f(x, K = 0),
  group = "status", tag.healthy = 0, data = veri, scale = TRUE,
  p = seq(0,1,l=101), compute.lpml = TRUE, compute.WAIC = TRUE,
  a = 2, b = 0.5, L = 10, nsim = 5000, nburn = 1000)
AUC_BNP[i] = BNP[["AUC"]][["est"]]
####AROC BSP ####
BSP <- AROC.bsp(formula.healthy = y ~ x,
  group = "status", tag.healthy = 0, data = veri, scale = TRUE,
  p = seq(0,1,l=101), compute.lpml = TRUE, compute.WAIC = TRUE,
  a = 2, b = 0.5, nsim = 5000, nburn = 1500)
AUC_BSP[i] = BSP[["AUC"]][["est"]]
####AROC KERNEL ####
KERNEL <- AROC.kernel(marker = "y", covariate = "x",
  group = "status", tag.healthy = 0, data = veri,
  p = seq(0,1,l=101), B = 500)
AUC_KERNEL[i] = KERNEL[["AUC"]][["est"]]
#### AROC SP ####
SP <- AROC.sp(formula.healthy = y ~ x,
  group = "status", tag.healthy = 0, data = veri,
  p = seq(0,1,l=101), B = 500)
AUC_SP[i] = SP[["AUC"]][["est"]]
}

mean(AUC_EMP)
mean(AUC_BNP)
mean(AUC_BSP)
mean(AUC_KERNEL)
mean(AUC_SP)

```

# Bu aşamada scale = (0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5, 10) durumlarına göre elde edilen kriter AUC değerleri sırasıyla yazılarak kodlar çalıştırılır. Örneğin scale = 1.14 olduğunda elde edilen kriter AUC=0.7496021. #

```
MSE_AUC_EMP=mean((0.7496021-AUC_EMP)^2)
MSE_AUC_BNP=mean((0.7496021-AUC_BNP)^2)
MSE_AUC_BSP=mean((0.7496021-AUC_BSP)^2)
MSE_AUC_KERNEL=mean((0.7496021-AUC_KERNEL)^2)
MSE_AUC_SP=mean((0.7496021-AUC_SP)^2)
```

```
MSE_AUC_EMP
MSE_AUC_BNP
MSE_AUC_BSP
MSE_AUC_KERNEL
MSE_AUC_SP
```

### 3.4.3. Uygulama veri seti için kodlar

```
veri<-as.data.frame(veri)
x<-veri$x
y<-veri$y
status<-veri$status

###ROCit NP Unadjusted ###

library(ROCit)

ROC_empirical <- ROCit(score = y, class = status,
                        negref = "0")

AUC_EMP = ROC_empirical[["AUC"]]

### AROC BNP ###

BNP <- AROC.bnp(formula.healthy = y ~ f(x, K = 0),
                 group = "status", tag.healthy = 0, data = veri, scale = TRUE,
                 p = seq(0,1,l=101), compute.lpml = TRUE, compute.WAIC = TRUE,
                 a = 2, b = 0.5, L = 10, nsim = 5000, nburn = 1000)

AUC_BNP = BNP[["AUC"]][["est"]]
```

```

### AROC BSP ###

BSP <- AROC.bsp(formula.healthy = y ~ x,
                group = "status", tag.healthy = 0, data = veri, scale = TRUE,
                p = seq(0,1,l=101), compute.lpml = TRUE, compute.WAIC = TRUE,
                a = 2, b = 0.5, nsim = 5000, nburn = 1500)

AUC_BSP = BSP[["AUC"]][["est"]]

### AROC KERNEL ###

KERNEL <- AROC.kernel(marker = "y", covariate = "x",
                      group = "status", tag.healthy = 0, data = veri,
                      p = seq(0,1,l=101), B = 500)

AUC_KERNEL = KERNEL[["AUC"]][["est"]]

### AROC SP ###

SP <- AROC.sp(formula.healthy = y ~ x,
              group = "status", tag.healthy = 0, data = veri,
              p = seq(0,1,l=101), B = 500)

AUC_SP = SP[["AUC"]][["est"]]

}

```

## 4. BULGULAR

### 4.1. Simülasyon Çalışmasına Ait Bulgular

Çalışma kapsamında performanslarının karşılaştırılması planlanan yöntemlerin değerlendirilmesinde kullanılan biyobelirteç için çeşitli standart sapma  $\sigma = (0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5, 10)$  ve  $\beta = (0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5, 10)$  değerlerine sahip hem normal hem de çarpık dağılımdan türetilen senaryolar oluşturulmuş, ayrıca yöntemlerin farklı örneklem büyüklüklerindeki performanslarının değerlendirilebilmesi için simülasyon çalışmasında her defasında  $n_1 = n_0 = (25, 50, 100, 200, 500)$  olacak şekilde veriler türetilmiş olup her bir kombinasyona ait 1000'er döngülü simülasyon bulguları aşağıda verilmiştir.

#### 4.1.1. Binormal dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryo bulguları

Hem hasta hem de sağlıklı grubu için örneklem sayısının 25, 50, 100, 200 ve 500 olarak belirlendiği ve farklı standart sapma değerlerine sahip normal dağılım senaryolarında performansları karşılaştırılan yöntemlere ait AUC ortalamaları Tablo 4.1, Tablo 4.3, Tablo 4.5, Tablo 4.7 ve Tablo 4.9' da verilmiştir. Ayrıca yöntemlerin daha iyi değerlendirilmesi adına modellerin AUC değerlerinden elde edilen hata karelere ait ortalamalara ise Tablo 4.2, Tablo 4.4, Tablo 4.6, Tablo 4.8 ve Tablo 4.10' da yer verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=25$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

Kriter						
$\sigma$	AUC	AUC BNP	AUC BSP	AUC KERNEL	AUC SP	AUC EMP
0.5	<b>0.9213504</b>	0.8678352	0.8931959	0.8949284	*0.8994169	0.7226480
0.75	<b>0.8271107</b>	0.7892761	0.8116449	0.8150725	*0.8154373	0.7052800
1.05	<b>0.7499079</b>	0.7224323	0.7387391	*0.7445864	0.7406147	0.6809504
1.5	<b>0.6813240</b>	0.6635881	0.6756137	*0.6803583	0.6765296	0.6493264
5	<b>0.5562315</b>	0.5509783	0.5567227	*0.5593905	0.5568168	0.5553728
10	<b>0.5281860</b>	0.5266881	0.5270187	*0.5315944	0.5270800	0.5275696

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.2.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=25$  olduğunda normal dağılıma Uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0,0049369	0,0027214	0,0035378	*0,0024564	0,0448482
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0,0048798	0,0036193	0,0044585	*0,0036022	0,0201169
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0,0054362	*0,0051531	0,0062587	0,0052056	0,0108877
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	*0,0055693	0,0056842	0,0063454	0,0057378	0,0070403
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0,0067695	0,0071367	0,0079050	0,0071841	*0,0071289
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	*0,0063448	0,0066904	0,0076451	0,0067169	0,0067152

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.3.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=50$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.8876810	0.8991209	0.8997993	*0.9020359	0.7222904
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0.8053858	0.8159254	0.8177614	*0.8177703	0.7034640
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.7329290	0.7418151	*0.7443168	0.7427335	0.6816556
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.6683539	0.6749519	*0.6776127	0.6753345	0.6467660
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0.5562520	0.5579250	*0.5605436	0.5579649	0.5559660
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	0.5272159	0.5282155	*0.5315569	0.5282731	0.5284876

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.4.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=50$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.0020601	0.0013834	0.0016792	*0.0012695	0.0422662
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0.0022294	0.0018694	0.0020841	*0.0018523	0.0178839
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.0027368	0.0025027	0.0027173	*0.0025137	0.0073464
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.0027907	*0.0027523	0.0030030	0.0027668	0.0040701
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	*0.0033583	0.0033886	0.0037557	0.0033924	0.0035178
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	*0.0028163	0.0028411	0.0030920	0.0028466	0.0029191

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.5.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=100$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.8964732	0.9024449	0.9011059	*0.9036319	0.7227027
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0.8131233	0.8182575	0.8179082	*0.8191212	0.7040694
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.7409972	0.7453010	*0.7463132	0.7457310	0.6821821
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.6752815	0.6782356	*0.6802424	0.6784447	0.6497861
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0.5560402	0.5566203	*0.5601132	0.5566389	0.5563172
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	0.527002	0.5269928	*0.5302181	0.5270269	0.5270952

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.6.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=100$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.0010808	0.0008100	0.0009404	*0.0007653	0.0407264
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0.0010569	0.0009569	0.0010347	*0.0009463	0.0164890
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.0013226	*0.0012469	0.0013487	0.0012494	0.0060206
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.0014436	*0.0014243	0.0014812	0.0014266	0.0025222
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	*0.0016288	0.0016493	0.0017091	0.0016475	0.0016767
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	*0.0016142	0.0016392	0.0016872	0.0016425	0.0016543

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.7.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=200$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.9016290	0.9043187	0.9028466	*0.9046574	0.7224049
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0.8153926	0.8177552	0.8169030	*0.8181036	0.7044966
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.7422357	0.7442877	0.7442828	*0.7444809	0.6811626
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.6786103	0.6801902	*0.6813024	0.6802733	0.6521242
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0.5547681	0.5551537	*0.5566485	0.5551682	0.5540680
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	0.5280209	0.5284640	*0.5299556	0.5284662	0.5282518

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.8.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=200$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.0006149	0.0005158	0.0005866	*0.0005027	0.0402112
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0.0005691	0.0005193	0.0005674	*0.0005130	0.0157112
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.0006245	0.0005974	0.0006249	*0.0005950	0.0053804
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.0007385	*0.0007294	0.0007602	0.0007317	0.0016158
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0.0008560	0.0008523	0.0008704	*0.0008517	0.0008591
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	0.0007998	*0.0007948	0.0008203	0.0007952	0.0008092

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.9.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=500$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.9030812	*0.9041580	0.9027080	0.9039840	0.7214380
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0,8125282	0,8176413	0,8177755	*0,8184583	0,7050774
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.7450601	0.7457555	0.7454671	*0.7458179	0.6819460
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.6778472	0.6783087	*0.6785331	0.6783438	0.6497182
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0.5561733	0.5562113	*0.5569765	0.5562129	0.5553165
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	0.5270159	0.5270329	*0.5277899	0.5270400	0.5269541

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.10.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=500$  olduğunda normal dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\sigma$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9213504</b>	0.0004236	*0.0003856	0.0004474	0.0003908	0.0402101
<b>0.75</b>	<b>0.8271107</b>	0,0002415	0,0002396	0,0002528	*0,0002395	0,0061803
<b>1.05</b>	<b>0.7499079</b>	0.0002614	0.0002554	0.0002655	*0.0002552	0.0049084
<b>1.5</b>	<b>0.6813240</b>	0.0002870	0.0002828	0.0002887	*0.0002825	0.0012939
<b>5</b>	<b>0.5562315</b>	0.0003074	*0.0003018	0.0003148	0.0003023	0.0003159
<b>10</b>	<b>0.5281860</b>	0.0003272	*0.0003225	0.0003338	0.0003231	0.0003324

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

Modellerden elde edilen AUC ortalamalarının yer aldığı, farklı örneklem büyüklüklerinden elde edilen Tablo 4.1, Tablo 4.3, Tablo 4.5, Tablo 4.7 ve Tablo 4.9'

daki bulgular birlikte incelendiğinde, normal dağılımlı veri seti için ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı modellerde her koşulda kriter AUC değerine yakınsama görülmektedir. AUC\_EMP değerinde ise biyobelirteç verilerine ait standart sapma değeri küçüldükçe ve dolayısıyla kriter AUC değeri 1' e yaklaştıkça, kriter AUC değerinden uzaklaşma eğilimi görülmektedir. Diğer yandan kriter AUC değeri küçüldükçe yani 0.5' e yaklaştıkça tüm modellerin benzer değerlerde AUC ürettiği görülmüştür. Ayrıca modellerden elde edilen AUC değerleri büyüklük bakımından değerlendirildiğinde genel olarak klasik yöntemlerden elde edilen AUC değerlerinin bayesçi yöntemlerinkinden daha büyük olduğu görülmektedir.

AUC Bulgularının daha iyi değerlendirilmesi adına modellerin AUC değerlerinden elde edilen hata karelere ait ortalamaların yer aldığı Tablo 4.2, Tablo 4.4, Tablo 4.6, Tablo 4.8 ve Tablo 4.10 incelendiğinde, normal dağılımlı veri seti için en küçük hata kareler ortalaması değerinin tüm AROC modellerinde oldukça düşük olduğu görülmektedir. Genel olarak binormal dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren veri setlerinde, kriter AUC değerine en çok yakınsayan başta AROC\_SP ve AROC\_BSP modelleri olmak üzere tüm AROC modellerinin benzer şekilde yakınsadığı görülmektedir. Özellikle standart sapma küçüldükçe yarı parametrik modellerin parametrik olmayan modellere kıyasla daha fazla yakınsadığı görülmektedir. Ortak değişkene göre düzeltmenin yapılmadığı ampirik modelde ise kriter AUC değeri büyüdükçe yakınsamanın daha az olduğu, aksi durumda ise diğer modellere benzer şekilde yakınsamanın çok olduğu görülmüştür.

#### **4.1.2. Çarpık dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren simülasyon senaryo bulguları**

Hem hasta hem de sağlıklı grubu için örneklem sayısının 25, 50, 100, 200 ve 500 olarak belirlendiği ve farklı standart sapma değerlerine sahip çarpık dağılım senaryolarında performansları karşılaştırılan yöntemlere ait AUC ortalamaları Tablo 4.11, Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17 ve Tablo 4.19' da verilmiştir. Ayrıca yöntemlerin daha iyi değerlendirilmesi adına modellerin AUC değerlerinden elde edilen hata karelere ait ortalamalara ise Tablo 4.12, Tablo 4.14, Tablo 4.16, Tablo 4.18, ve Tablo 4.20' de yer verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=25$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\beta$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.8949897	0.9183195	*0.9229745	0.9209780	0.8373088
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.8122352	0.8250877	*0.8402489	0.8264611	0.7865056
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.7212534	0.7210210	*0.7470059	0.7216701	0.7227280
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.6736438	0.6676012	*0.6984987	0.6679583	0.6854128
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.5552034	0.5423828	*0.5683639	0.5425487	0.5681216
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.5210810	0.5068570	*0.5313804	0.5069859	0.5301824

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.12.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=25$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\beta$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.0028588	0.0022116	*0.0021515	0.0021889	0.0107505
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.0050805	0.0052635	*0.0046978	0.0053048	0.0072017
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.0062216	0.0072154	*0.0060918	0.0072241	0.0062954
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.0062173	0.0076016	0.0063584	0.0076125	*0.0058631
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.0071926	0.0077655	0.0080903	0.0077836	*0.0071797
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	*0.0060712	0.0067155	0.0073751	0.0067193	0.0063998

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.13.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=50$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\beta$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.9093480	0.9211415	0.9216200	*0.9224077	0.8322208
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.8253035	0.8243481	*0.8382219	0.8249808	0.7858840
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.7335352	0.7224654	*0.7467035	0.7226543	0.7221820
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.6807430	0.6645599	*0.6940549	0.6647105	0.6822780
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.5525815	0.5346318	*0.5617015	0.5347394	0.5613032
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.5197900	0.5041619	*0.5283512	0.5041907	0.5281036

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.14.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=50$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\beta$	AUC	MSE BNP	MSE BSP	MSE KERNEL	MSE SP	MSE EMP
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.0010939	0.0011249	*0.0009440	0.0011183	0.0100124
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.0020994	0.0027505	*0.0019349	0.0027442	0.0050937
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.0027752	0.0037956	*0.0025847	0.0037977	0.0032113
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.0031007	0.0044004	*0.0029906	0.0043917	0.0030342
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	*0.0032518	0.0039604	0.0034626	0.0039617	0.0032561
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.0033771	0.0038787	0.0034610	0.0038827	*0.0033224

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.15.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=100$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\beta$	AUC	AUC BNP	AUC BSP	AUC KERNEL	AUC SP	AUC EMP
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.9161193	0.9232993	0.9211384	*0.9237417	0.8340469
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.8320917	0.8237416	*0.8382636	0.8239521	0.7838039
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.7397775	0.7208108	*0.7476665	0.7208675	0.7230363
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.6892282	0.6673674	*0.6969926	0.6673952	0.6829829
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.5575982	0.5367791	*0.5658948	0.5368081	0.5630976
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.5244246	0.5054786	*0.5322832	0.5054920	0.5301222

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.16.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=100$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\beta$	AUC	MSE BNP	MSE BSP	MSE KERNEL	MSE SP	MSE EMP
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.0004934	0.0005567	*0.0004380	0.0005500	0.0089195
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.0010152	0.0015819	*0.0009366	0.0015760	0.0043798
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.0013274	0.0023808	*0.0012436	0.0023745	0.0019802
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.0013887	0.0023681	*0.0013351	0.0023655	0.0015364
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.0017046	0.0023130	0.0016929	0.0023110	*0.0016611
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.0017063	0.0022237	0.0016665	0.0022207	*0.0016489

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.17.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=200$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular

<b>Kriter</b>						
$\beta$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.9185081	0.9239831	0.9209517	*0.9240325	0.8328143
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.8345125	0.8214146	*0.8369907	0.8214482	0.7830767
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.7447107	0.7214378	*0.7482091	0.7214187	0.7233261
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.6916389	0.6653913	*0.6957578	0.6653714	0.6824253
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.5588712	0.5352763	*0.5634377	0.5352956	0.5623288
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.5278464	0.5063005	*0.5323520	0.5062735	0.5315305

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.18.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=200$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

<b>Kriter</b>						
$\beta$	<b>AUC</b>	<b>MSE BNP</b>	<b>MSE BSP</b>	<b>MSE KERNEL</b>	<b>MSE SP</b>	<b>MSE EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.0002382	0.0003004	*0.0002206	0.0002967	0.0087296
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.0004523	0.0010042	*0.0004384	0.0010016	0.0038985
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.0006963	0.0016275	*0.0006711	0.0016270	0.0013546
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.0007629	0.0018585	*0.0007307	0.0018600	0.0009441
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.0008796	0.0015653	0.0008715	0.0015631	*0.0008442
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.0008481	0.0013919	0.0008435	0.0013914	*0.0008346

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

**Tablo 4.19.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=500$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen AUC ortalamalarına ait bulgular.

<b>Kriter</b>						
$\beta$	<b>AUC</b>	<b>AUC BNP</b>	<b>AUC BSP</b>	<b>AUC KERNEL</b>	<b>AUC SP</b>	<b>AUC EMP</b>
<b>0.5</b>	<b>0.9241418</b>	0.9193595	*0.9236519	0.9204550	0.9234621	0.8332201
<b>0.75</b>	<b>0.8411309</b>	0.8382093	0.8244582	*0.8382764	0.8243909	0.7845693
<b>1.14</b>	<b>0.7496021</b>	0.7469192	0.7208126	*0.7480688	0.7207652	0.7227311
<b>1.5</b>	<b>0.6970593</b>	0.6950316	0.6661047	*0.6963839	0.6660628	0.6831397
<b>5</b>	<b>0.5621760</b>	0.5605584	0.5346634	*0.5627241	0.5346636	0.5620801
<b>10</b>	<b>0.5312094</b>	0.5300775	0.5065619	*0.5322995	0.5065497	0.5318808

\*Diğerlerine göre daha yüksek olan yöntemin AUC değeri.

**Tablo 4.20.** Örneklem büyüklüğü  $n_1=n_0=500$  olduğunda çarpık dağılıma uygulanan modellerden elde edilen MSE bulguları

$\beta$	Kriter					
	AUC	MSE BNP	MSE BSP	MSE KERNEL	MSE SP	MSE EMP
0.5	<b>0.9241418</b>	0.0001033	0.0001104	*0.0001020	0.0001093	0.0084149
0.75	<b>0.8411309</b>	*0.0001742	0.0005220	0.0001773	0.0005233	0.0033970
1.14	<b>0.7496021</b>	0.0002464	0.0011344	*0.0002420	0.0011372	0.0009684
1.5	<b>0.6970593</b>	0.0002911	0.0012901	*0.0002894	0.0012922	0.0004892
5	<b>0.5621760</b>	0.0003279	0.0010706	*0.0003217	0.0010706	0.0003218
10	<b>0.5312094</b>	0.0003383	0.0009204	0.0003346	0.0009206	*0.0003300

\*Kriter AUC değerine en çok yakınsayan yöntemin MSE değeri.

AUC ortalamalarının yer aldığı, farklı örneklem büyüklüklerinden elde edilen Tablo 4.11, Tablo 4.13, Tablo 4.15, Tablo 4.17 ve Tablo 4.19' daki bulgular birlikte incelendiğinde genel olarak tüm AROC modellerine ait AUC değerlerinin kriter AUC değerine yakınsadığı görülmektedir. Ortak değişkene göre düzeltilmemiş ROC modelinin AUC değerinin ise,  $\beta$  değeri büyüdükçe kriter AUC değerine yakınsadığı görülmektedir. Ayrıca modellerden elde edilen AUC değerleri büyüklük bakımından değerlendirildiğinde genel olarak kernel yönteminden elde edilen AUC değerlerinin diğer yöntemlerinkinden daha büyük olduğu görülmektedir.

AUC Bulgularının daha iyi değerlendirilmesi adına modellerin AUC değerlerinden elde edilen hata karelere ait ortalamaların yer aldığı Tablo 4.12, Tablo 4.14, Tablo 4.16, Tablo 4.18, ve Tablo 4.20 birlikte incelendiğinde çarpık dağılımlı veri seti için en küçük MSE değerlerinin AROC\_KERNEL başta olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerden elde edildiği görülmektedir. Dolayısıyla çarpık dağılımlı veri setindeki tüm senaryolarda AROC yöntemleri arasında AROC\_KERNEL ve AROC\_BNP yöntemlerinden elde edilen AUC değerlerinin, kriter AUC değerlerine diğer yöntemlere oranla daha yakınsak olduğu söylenebilir. Özellikle kriter AUC değerinin 0.75 civarında olduğu durumlarda yöntemler arası farklılaşmanın en yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca tüm AROC modelleri için  $\beta$  standart sapma değeri küçüldükçe elde edilen AUC değerinin kriter AUC değerine yakınsamasının en yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Diğer yandan  $\beta$  standart sapma değeri küçüldükçe ortak değişkene göre düzeltilmemiş ROC modelinden elde edilen AUC değerinin kriter AUC değerinden uzaklaştığı görülmektedir.

## 4.2. Uygulama Veri Setine Ait Bulgular

Üroloji kliniğinden alınan 30 hasta ve 30 sağlıklı kişiye ait verilerden elde edilen normallik testi sonuçlarına Tablo 4.21’ de yer verilmiştir.

**Tablo 4.21.** Uygulama veri setine ait normallik testi bulguları

Değişken	Grup	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	SD	p.	İstatistik	SD	p.
Yaş	Sağlıklı	.153	30	.071	.940	30	.091
	Hasta	.125	30	.200	.918	30	.024
PSA	Sağlıklı	.253	30	.000	.723	30	.000
	Hasta	.207	30	.002	.769	30	.000

Tablo 4.21 incelendiğinde ölçülen PSA düzeylerinin hem sağlıklı hem de hasta grubunda normal dağılmadığı görülmüştür.

PSA biyobelirteci ile ortak değişken olarak belirlenen Yaş değişkeni arasındaki ilişkiye ait bulgulara Tablo 4.22’ de ver verilmiştir.

**Tablo 4.22.** Veri setindeki PSA düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye ait bulgular

Sağlıklı Grup			Hasta Grup			Tüm Veri Seti		
n	Spearman's rho	p.	n	Spearman's rho	p.	n	Spearman's rho	p.
30	.738	0	30	.530	0.003	60	.624	.000

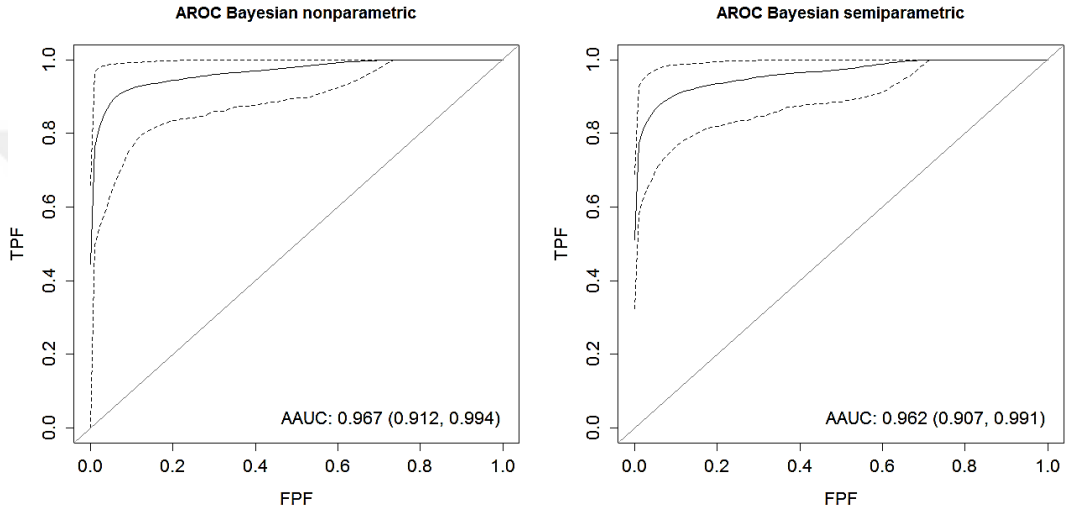
Tablo 4.22 incelendiğinde, uygulama veri setinden elde edilen hem hasta hem de sağlıklı gruptaki PSA biyobelirteci ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

R paket programında uygulama veri seti kullanılarak yöntemlerin performanslarının karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular Tablo 4.23’ te gösterilmiştir.

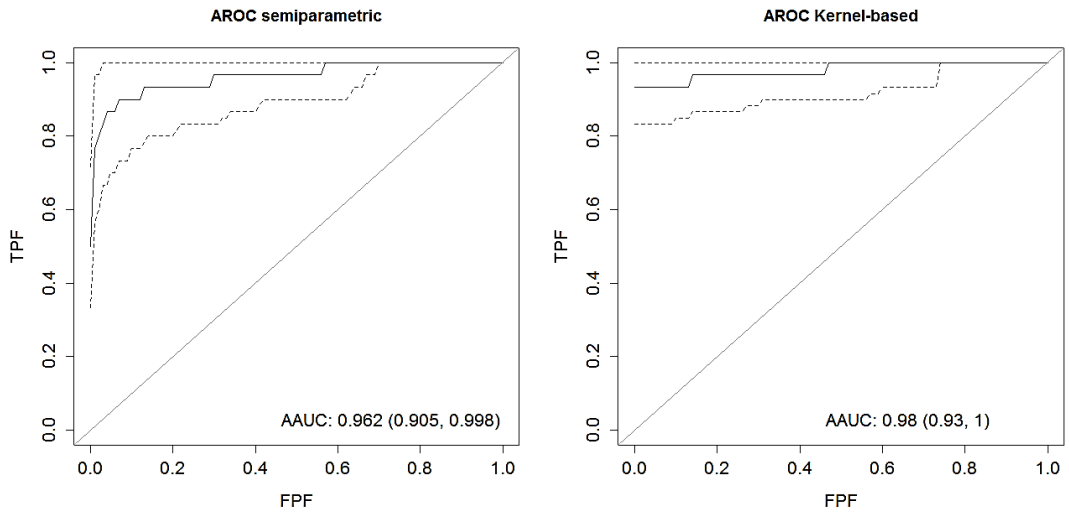
**Tablo 4.23.** Yöntemlerin uygulama veri seti için ürettikleri AUC değerleri.

Yöntem	AUC
AROC_BNP	0.9667872
AROC_BSP	0.9619823
AROC_KERNEL	0.9800000
AROC_SP	0.9616667
ROC_EMP	0.9533333

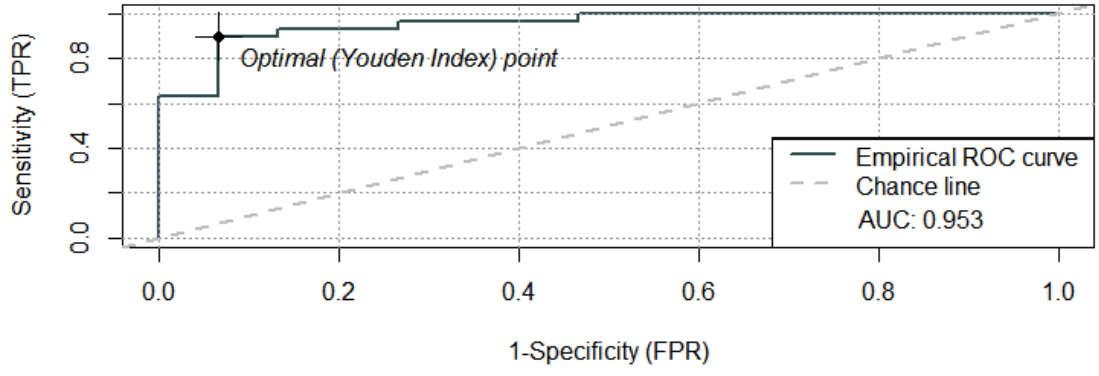
Tablo 4.23 incelendiğinde prostat kanseri tanısında PSA ile ilişkisi olduğu literatürde gösterilen yaş değişkeni, ortak değişken olarak modele dahil edildiği zaman, düzeltilmemiş AUC' ye göre düzeltilmiş AUC değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. AROC yöntemlerinden elde edilen AUC değerleri büyüklük bakımından incelendiğinde yöntemlerin büyükten küçüğe doğru sırasıyla KERNEL, BNP, BSP ve SP olduğu görülmektedir. Ayrıca yöntemlerden elde edilen ROC eğrileri ve AUC değerlerine ait grafikler Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te görülmektedir.



Şekil 4.1. Bayeşçi yöntemlere ait AROC eğrileri ve AAUC değerleri



Şekil 4.2. Klasik yöntemlere ait AROC eğrileri ve AAUC değerleri



**Şekil 4.3.** Ortak değişkene göre düzeltilmemiş ampirik ROC eğrisi ve AUC değeri



## 5. TARTIŞMA

Doğru tanı, tıbbi uygulama ve araştırmalarda büyük bir öneme sahiptir. Bir tıbbi teşhis testinin gerçek hayatta sürekli olarak kullanılmadan önce, hastalıklı ve sağlıklı durumları ayırt etme yeteneği dikkatlice değerlendirilmelidir. ROC eğrisi, özellikle sürekli sonuç testlerinde tanısal doğruluğu değerlendirmek için en yaygın kullanılan araçlardandır. Son zamanlarda, ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisi, ortak değişken bilgilerini hesaba katan teşhis doğruluğunun bir özet ölçüsü olarak önerilmiş ve başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Inácio ve Rodríguez-Álvarez, 2022).

Tıbbi karar ve tanı testlerinde önemli bir yere sahip olan biyobelirteçlerin etkinliğinin belirlenmesinde kullanılan ROC analizinde, ortak değişken etkisinin de değerlendirildiği AROC yöntemlerinden BNP, KERNEL, BSP ve SP ile ortak değişken etkisinin değerlendirilmediği EMP yöntemleri bu çalışma kapsamında karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda belirlenen yöntemlerin karşılaştırmalarında Monte Carlo simülasyon tekniği kullanılarak, tekdüze dağılıma sahip ortak değişkenle ilişkili olan biyobelirteç için çeşitli standart sapma  $\sigma = (0.5, 0.75, 1.05, 1.5, 5, 10)$   $\beta = (0.5, 0.75, 1.14, 1.5, 5, 10)$  değerlerine sahip normal ve çarpık dağılımdan türetilen senaryolar oluşturulmuştur. Oluşturulan senaryoların her biri için yöntemlerin yakınsaması beklenen kriter AUC değerleri belirlenmiştir. Yöntemlerin hasta ve sağlıklı gruplar için farklı örneklem büyüklüklerindeki performanslarının değerlendirilebilmesi için simülasyon çalışmasında her defasında  $n_1 = n_0 = (25, 50, 100, 200, 500)$  olacak şekilde veriler türetilmiş olup her bir kombinasyona ait 1000'er döngüli benzetim çalışmaları yapılmıştır. Erkorkmaz (2008) yaptığı çalışmada örneklem büyüklüklerinin hasta ve sağlıklı gruplarda aynı veya farklı olmasının AUC değerleri üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığını belirtmiştir. Bu nedenle bu çalışmada hasta ve sağlıklı gruplardaki örneklem büyüklükleri eşit alınmıştır. Modellerin performans karşılaştırmalarında AUC değerleri ile kriter AUC' ye yakınsamanın belirtisi olan MSE dikkate alınmış olup yöntemlerin farklı durumlardaki tutarlılıkları belirlenmiştir. Sewak ve Hothorn (2022) yaptıkları çalışmada ROC analizi için dönüşüm modellerinden üç yöntemi karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada, bu çalışmadakine benzer şekilde kriter AUC değerleri belirleyerek  $n_0=n_1 \in \{25, 50, 100\}$  örnek boyutlarına sahip dengeli veri setleri oluşturmuş olup 10000 döngüde simülasyon yapmışlardır.

Ayrıca Elde edilen sonuçların sağlık alanına uyarlanabilirliğinin değerlendirilmesi için gerçek hayattan alınan veri seti kullanılarak yöntemlerin gerçek veri setindeki performanslarına da bakılmıştır.

Benzetim çalışmalarından elde edilen bulgular incelendiğinde normal dağılıma sahip veri setlerinde başta yarı parametrik yöntemler olmak üzere tüm AROC yöntemlerinin benzer performansa sahip olduğu görülmüştür.

Yöntemlerden elde edilen AUC ortalamalarının yer aldığı tablolar birlikte incelendiğinde, normal dağılımlı veri seti için ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı yöntemlerde her koşulda AUC değerlerinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. AUC\_EMP değerinde ise biyobelirteç verilerine ait standart sapma değeri küçüldükçe, AUC değerinin AAUC değerlerinden çok daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer yandan kriter AUC değeri küçüldükçe yani 0.5' e yaklaştıkça AUC değerinin de AAUC değerleri ile benzer performans gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu durum zaten literatürle de desteklendiği gibi düşük AUC değerlerinde ayırsamanın rasgele yapıldığı sonucuyla paralellik göstermektedir. Nahm (2022) yaptığı çalışmada AUC değerinin 0.5 civarında olması durumunda teşhis testinin, hastalığı yazı tura atmak gibi tesadüfi bir şekilde belirlediğini, dolayısıyla böyle bir teşhis testinin hastalığı belirlemede hiçbir anlam ifade etmediğini belirtmiştir. Ayrıca bir teşhis testinin anlamlı olabilmesi için AUC' nin 0.5'ten büyük olması gerektiğini ve genel olarak,  $AUC \geq 0.8$  olarak kabul edildiğini vurgulamıştır.

Normal dağılım senaryolarında farklı standart sapma ve kriter AUC değerleri ile farklı örneklem büyüklüklerinden oluşan simülasyon senaryolarının her birinden elde edilen en yüksek AUC değerlerini veren yöntemler Tablo 5.1' de derlenmiştir.

**Tablo 5.1.** Normal dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en yüksek AUC değerini veren yöntemler

	AUC ( $\sigma$ )	0.9213504 (0.5)	0.8271107 (0.75)	0.7499079 (1.05)	0.681324 (1.5)	0.5562315 (5)	0.528186 (10)
<b>n</b>							
<b>25</b>		SP	SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
<b>50</b>		SP	SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
<b>100</b>		SP	SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
<b>200</b>		SP	SP	SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL
<b>500</b>		BSP	SP	SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL

Tablo 5.1 incelendiğinde her koşulda en yüksek AUC değerini SP ve KERNEL yöntemlerinin verdiği sonucuna ulaşılmıştır. Dolayısıyla normal dağılıma sahip veri setlerinde klasik yöntemlerin daha yüksek AUC değeri verdiği söylenebilir. Sonuçlar daha detaylı incelendiğinde genel olarak örneklem büyüklükleri fark etmeksizin kriter AUC değeri 1' e yaklaştıkça SP yönteminin, 0.5' e yaklaştıkça KERNEL yönteminin en yüksek AUC değerini verdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Normal dağılımdan elde edilen AUC bulgularının daha iyi değerlendirilmesi adına MSE değerlerinin yer aldığı tablolar birlikte incelendiğinde, en küçük MSE değerinin tüm AROC modellerinde oldukça düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Genel olarak binormal dağılıma sahip biyobelirteç ve tekdüze dağılıma sahip ortak değişken içeren veri setlerinde, kriter AUC değerine en çok yakınsayan başta SP ve BSP modelleri olmak üzere tüm AROC modellerinin benzer şekilde yakınsadığı görülmüştür. Normal dağılım senaryolarında farklı standart sapma ve kriter AUC değerleri ile farklı örneklem büyüklüklerinden oluşan simülasyon senaryolarının her birinden elde edilen en düşük MSE değerlerini veren yöntemler Tablo 5.2' de derlenmiştir.

**Tablo 5.2.** Normal dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en düşük MSE değerini veren yöntemler

n	AUC	0.9213504	0.8271107	0.7499079	0.681324	0.5562315	0.528186
	( $\sigma$ )	(0.5)	(0.75)	(1.05)	(1.5)	(5)	(10)
25		SP	SP	BSP	BNP	EMP	BNP
50		SP	SP	SP	BSP	BNP	BNP
100		SP	SP	BSP	BSP	BNP	BNP
200		SP	SP	SP	BSP	SP	BSP
500		BSP	SP	SP	SP	BSP	BSP

Tablo 5.2 incelendiğinde özellikle standart sapma küçüldükçe tüm örneklem büyüklükleri için yarı parametrik yöntemlerin parametrik olmayan yöntemlere kıyasla daha fazla yakınsadığı görülmektedir. Bu sonuca göre normal dağılımlı veri setleri için varsayımların bir kısmını sağlayan yarı parametrik yöntemlerin bu şekilde yüksek performans göstermesi literatürle de uyumlu olmuştur (Cai ve Pepe, 2002).

Ortak değişkene göre düzeltmenin yapılmadığı ampirik modelde ise kriter AUC değeri büyüdükçe yakınsamanın daha az olduğu, aksi durumda ise diğer modellere benzer şekilde yakınsamanın çok olduğu görülmüştür.

Benzetim çalışmalarından elde edilen bulgular incelendiğinde çarpık dağılıma sahip veri setlerinde başta KERNEL olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerin daha yüksek performansa sahip oldukları görülmüştür

Yöntemlerden elde edilen AUC ortalamalarının yer aldığı bulgular bölümündeki tablolar birlikte incelendiğinde, çarpık dağılımlı veri seti için ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı modellerde her koşulda AUC değerlerinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ortak değişkene göre düzeltilmemiş EMP yönteminin AUC değerinin ise,  $\beta$  değeri küçüldükçe, dolayısıyla kriter AUC değeri büyüdükçe, AROC yöntemlerinin aksine olarak düşük AUC değerleri verdiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, özellikle hasta ve sağlıklı grupları ayırmanın güç olduğu durumlarda AROC yöntemlerinin kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Çarpık dağılım senaryolarında farklı standart sapma ve kriter AUC değerleri ile farklı örneklem büyüklüklerinden oluşan simülasyon senaryolarının her birinden elde edilen en yüksek AUC değerlerini veren yöntemler Tablo 5.3' te derlenmiştir.

**Tablo 5.3.** Çarpık dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en yüksek AUC değerini veren yöntemler

n	AUC	0.9241418	0.8411309	0.7496021	0.6970593	0.5621760	0.5312094
	( $\beta$ )	(0.5)	(0.75)	(1.14)	(1.5)	(5)	(10)
25		KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
50		SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
100		SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
200		SP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL
500		BSP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL

Tablo 5.3 incelendiğinde genel olarak her koşulda en yüksek AUC değerini SP ve KERNEL yöntemlerinin verdiği sonucuna ulaşılmıştır. Dolayısıyla çarpık dağılıma sahip veri setlerinde klasik yöntemlerin daha yüksek AUC değeri verdiği söylenebilir. Sonuçlar daha detaylı incelendiğinde örneklem büyüklükleri fark etmeksizin kriter AUC değerinin 1' e en yakın olduğu AUC=0.9241418 senaryosu dışındaki tüm

senaryolarda KERNEL yönteminin en yüksek AUC değerini verdiği sonucuna ulaşılmıştır. Fakat örneklem büyüklükleri 500 ve standart sapma 0.5 olduğu durumda ise bayesçi yöntemlerden olan BSP en yüksek AUC değerini vermiştir.

Janes ve Pepe (2008) çalışmalarında, standart normal dağılım gösteren verilere dayalı olarak ortalama artışını benzetim denemeleriyle değerlendirmişler ve standart sapma sabit tutulduğunda, ortalama artışının AUC değerini önemli ölçüde artırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca, bu değişkenlere ortak değişken eklendiğinde AUC değerine önemli ölçüde katkı sağlandığını gözlemlemişlerdir.

Çarpık dağılımdan elde edilen AUC bulgularının daha iyi değerlendirilmesi adına MSE değerlerinin yer aldığı tablolar birlikte incelendiğinde, en küçük MSE değerinin AROC\_KERNEL başta olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerden elde edildiği görülmüştür. Özellikle kriter AUC değerinin 0.75 civarında olduğu durumlarda parametrik olmayan yöntemler ile diğer yöntemler arası farklılaşmanın en yüksek olduğu görülmektedir.

Ayrıca tüm AROC modelleri için  $\beta$  standart sapma değeri küçüldükçe elde edilen AAUC değerinin kriter AUC değerine yakınsamasının en yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Diğer yandan  $\beta$  standart sapma değeri küçüldükçe ortak değişkene göre düzeltmenin yapılmadığı EMP yönteminden elde edilen AUC değerinin kriter AUC değerinden uzaklaştığı görülmektedir.

Çarpık dağılım senaryolarında farklı standart sapma ve kriter AUC değerleri ile farklı örneklem büyüklüklerinden oluşan simülasyon senaryolarının her birinden elde edilen en düşük MSE değerlerini veren yöntemler Tablo 5.4' te derlenmiştir.

**Tablo 5.4.** Çarpık dağılım simülasyon senaryolarının her birinde en düşük MSE değerini veren yöntemler

	AUC ( $\beta$ )	0.9241418 (0.5)	0.8411309 (0.75)	0.7496021 (1.14)	0.6970593 (1.5)	0.5621760 (5)	0.5312094 (10)
<b>n</b>							
<b>25</b>		KERNEL	KERNEL	KERNEL	EMP	EMP	BNP
<b>50</b>		KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	BNP	EMP
<b>100</b>		KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	EMP	EMP
<b>200</b>		KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL	EMP	EMP
<b>500</b>		KERNEL	BNP	KERNEL	KERNEL	KERNEL	EMP

Tablo 5.4 incelendiğinde özellikle standart sapma küçüldükçe tüm örneklem büyüklükleri için başta KERNEL olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerin diğer yöntemlere kıyasla daha fazla yakınsadığı görülmektedir. Bu sonuca göre çarpık dağılımlı veri setleri için dağılım varsayımı içermeyen parametrik olmayan yöntemlerin bu şekilde yüksek performans göstermesi literatürle de uyumlu olmuştur (Zhou vd., 2005; Çolak vd., 2012; Gonçalves vd., 2014).

Ortak değişkene göre düzeltmenin yapılmadığı EMP yönteminde ise normal dağılım senaryolarındaki benzer şekilde kriter AUC değeri büyüdükçe yakınsamanın daha az olduğu, aksi durumda ise diğer modellere benzer şekilde yakınsamanın çok olduğu görülmüştür.

Simülasyon çalışmasından elde edilen tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde tüm senaryolar için genel olarak en yüksek AUC değerlerinin klasik yöntemlerden elde edilebileceği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde tüm senaryoların, kriter AUC değerine yakınsama bakımından incelendiği durumda, normal dağılımlı senaryolarda yarı parametrik yöntemlerin, çarpık dağılımlı senaryolarda ise başta kernel olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerin en düşük MSE değerlerini verdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmayla benzer şekilde Inácio ve Rodríguez-Álvarez (2022) yaptıkları çalışmada ortak değişken bilgilerini ROC analizine dahil etmenin önemini ve özellikle ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisinin bu bağlamda nasıl önemli bir araç olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca ortak değişkene özgü ROC eğrisi hakkında çıkarım yapmak için, kümülatif normal modellerin bir Dirichlet süreci karışımı ile Bayes önyüklemesinin kombinasyonuna dayanan oldukça esnek bir Bayes yöntemi geliştirmişlerdir. Farklı yöntemlerin performansını değerlendirmek için bir simülasyon çalışması yürütmüş olup önerdikleri Bayes modelinin ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC eğrisinin karmaşık senaryolarda başarılı bir şekilde çıkarımlar üretme yeteneğini test etmişlerdir.

Erkorkmaz, (2008) tarafından yapılan çalışmada, benzetim çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre hasta ve sağlıklı gruptaki biyobelirteç değerleri ile ortak değişkenler arasındaki korelasyonların AUC üzerinde önemli farklılaşmaya neden olduğu gözlenmiştir. Bu durumda biyobelirteç ile ortak değişken arasındaki

korelasyon hasta grupta yüksek ve AUC 0.75 civarında ise AAUC ile AUC arasındaki fark önemli bulunmuştur.

Çalışma kapsamında değerlendirilen uygulama veri setinden elde edilen bulgular incelendiğinde, normal dağılım göstermeyen ve yaş ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülen PSA biyobelirteci için yöntemlerden elde edilen sonuçlar simülasyon sonuçlarıyla tam benzerlik göstermiş olup en yüksek AUC değerini KERNEL yöntemi vermiştir. Düzeltmenin yapılmadığı EMP yöntemi ise en düşük AUC değerini vermiştir. Bu durum PSA biyobelirteci için yaş ortak değişkenine göre yapılan düzeltmenin önemini ortaya koymuştur.

Punglia vd. (2003) prostat kanseri tanı testi olan PSA' nın ayırt edici performansını değerlendirirken, yaşa göre düzeltme yapıldığında, düzeltilmemiş analizlere kıyasla ortak değişken olarak yaşa göre düzeltmenin PSA testinin ROC eğrisi altında kalan alanını önemli ölçüde artırdığını bulmuşlardır.

Benzer şekilde Janes ve Pepe (2006) yaptıkları çalışma ile PSA testinin sonuçlarının anlamlılığının yaşa ortak değişkenine bağlı olarak değişebileceğini belirtmişlerdir.

Erkorkmaz (2008)' da prostat kanseri tanısında PSA testiyle ilişkili olan yaş değişkenini, ortak bir değişken olarak modele dahil ettiğinde AAUC ve AUC arasında önemli bir fark bulmuştur. Prostat Kanseri tanısı koymada yararlanan bir biyobelirteç olan PSA' nın ayırt ediciliğinin yaşa göre düzeltmeli olarak incelendiği örnekte AAUC değerinin düzeltilmemiş AUC değerine göre daha yüksek olduğunu ve elde ettiği bu sonuçların, benzetim çalışmasından elde ettiği sonuçlarla benzer olduğunu vurgulamıştır.

Stanley ve Tubbs (2018) yaptıkları çalışmada ortak değişkene göre düzeltilmiş ROC modelinde Beta Regresyon yöntemini önermişlerdir. Yaptıkları simülasyon çalışmalarını normal ve çarpık dağılım senaryoları oluşturmuş olup parametrik, yarı parametrik ve beta yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Yöntemlerin karşılaştırmalarını yaparken MSE değerlerini dikkate almışlardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı AROC yöntemleri olan BNP, BSP, KERNEL ve SP yöntemleri ile ortak değişkene göre düzeltmenin yapılmadığı EMP yönteminin tahminlenmesi ve performans karşılaştırmalarının yapılması için simülasyon çalışması yapılmış olup çeşitli senaryoların sonuçları gerçek bir veri setinden elde edilen sonuçlarla da karşılaştırılmıştır.

Özellikle AUC değerlerinin 0.75'in üzerinde olduğu durumlarda ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı tüm AROC yöntemleri, düzeltmenin yapılmadığı EMP yöntemine göre çok yüksek performans göstermiştir. Bununla beraber normal dağılım gösteren veri setlerinde başta yarı parametrik yöntemler olmak üzere tüm AROC modellerinin benzer performansı gösterdiği belirlenmiştir. Diğer yandan normal dağılım göstermeyen veri setlerinde ise başta kernel yöntemi olmak üzere parametrik olmayan yöntemlerin daha iyi performans gösterdiği belirlenmiştir.

Benzer çalışmalar hasta ve sağlıklı gruplar için, eşit veya orantılı, daha farklı örneklem büyüklüklerine ve farklı dağılım türlerine sahip veri setleri kullanılarak yapılabilir. Ayrıca ortak değişken ve biyobelirteç arasındaki ilişki çeşitliliği de dikkate alınıp değişik senaryolarda yöntemlerin karşılaştırılması mümkündür. Ayrıca çalışma kapsamında değerlendirilen yöntemler için birden fazla ortak değişkene göre düzeltmenin yapıldığı senaryolar da oluşturulup bu şekilde performansları araştırılabilir.

## 7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Alonzo, T. A., & Pepe, M. S. (2002). Distribution-free ROC analysis using binary regression techniques. *Biostatistics*, 3(3), 421-432.
- Balogh, E. P., Miller, B. T., & Ball, J. R. (2015). Improving diagnosis in health care.
- Bilgin, M., Doğan A., Colak, E., (2020). Sürekli Yapıdaki Çoklu Tanı Testleri İçin Birleştirme Yöntemlerinin ROC Eğrisi Analizi Kullanarak Karşılaştırılması. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42 (5), 553-567. DOI: 10.20515/otd.673372
- Cai, T., & Pepe, M. S. (2002). Semiparametric receiver operating characteristic analysis to evaluate biomarkers for disease. *Journal of the American statistical Association*, 97(460), 1099-1107.
- Colak, E., Mutlu, F., Bal, C., Oner, S., Ozdamar, K., Gok, B., & Cavusoglu, Y. (2012). Comparison of semiparametric, parametric, and nonparametric ROC analysis for continuous diagnostic tests using a simulation study and acute coronary syndrome data. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2012.
- De Iorio, M., Johnson, W. O., Müller, P., & Rosner, G. L. (2009). Bayesian nonparametric nonproportional hazards survival modeling. *Biometrics*, 65(3), 762-771.
- Eisenhofer, G., Tischler, A. S., & de Krijger, R. R. (2012). Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification. *Endocrine pathology*, 23, 4-14.
- Erkorkmaz Ü. (2008) Ortak Değişkene Göre Düzeltilmiş ROC Eğrisi Yöntemi ve Bir Uygulama. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Eskişehir
- Faraggi D (2003). “Adjusting Receiver Operating Characteristic Curves and Related Indices for Covariates.” *Journal of the Royal Statistical Society D*, 52(2), 179–192.
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern recognition letters*, 27(8), 861-874.
- Geisser, S., & Eddy, W. F. (1979). A predictive approach to model selection. *Journal of the American Statistical Association*, 74(365), 153-160.
- Gelman, A., Hwang, J., & Vehtari, A. (2014). Understanding predictive information criteria for Bayesian models. *Statistics and computing*, 24(6), 997-1016.
- Gonçalves, L., Subtil, A., Oliveira, M. R., & Bermudez, P. D. (2014). ROC curve estimation: An overview. *REVSTAT–Statistical Journal*, 12(1), 1-20.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Goodman, R., Ford, T., Richards, H., Gatward, R., & Meltzer, H. (2000). The development and well-being assessment: Description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*, 41(5), 645-655.
- Hajian-Tilaki, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian journal of internal medicine*, 4(2), 627.
- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., Shahlari, M., & Sohraby, M. (2014). Summer savory: from the selection of traditional applications to the novel effect in relief, prevention, and treatment of a number of serious illnesses such as diabetes, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, and cancer. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(3), 140-144.
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29-36.
- Hayfield, T., and Racine, J. S. (2008). Nonparametric Econometrics: The np Package. *Journal of Statistical Software* 27(5). URL <http://www.jstatsoft.org/v27/i05/>.
- Hsieh, F., & Turnbull, B. W. (1996). Nonparametric and semiparametric estimation of the receiver operating characteristic curve. *The annals of statistics*, 24(1), 25-40.
- Inácio de Carvalho V, Jara A, Hanson TE, de Carvalho M (2013). "Bayesian Nonparametric ROC Regression Modeling." *Bayesian Analysis*, 8(3), 623–646.
- Inacio de Carvalho, V. & Rodriguez-Alvarez, M. X. (2018). Bayesian nonparametric inference for the covariate-adjusted ROC curve. *arXiv preprint arXiv:1806.00473*.
- Inácio de Carvalho, V., de Carvalho, M., & Branscum, A. J. (2017). Nonparametric Bayesian covariate-adjusted estimation of the Youden index. *Biometrics*, 73(4), 1279-1288.
- Inácio, V., & Rodríguez-Álvarez, M. X. (2022). The covariate-adjusted ROC curve: the concept and its importance, review of inferential methods, and a new Bayesian estimator. *Statistical Science*, 37(4), 541-561.
- Janes, H. and Pepe, M., 2007, Adjusting for Covariates in Studies of Diagnostic, Screening, or Prognostic Markers: An Old Concept in a New Setting, UW Biostatistics Working Paper Series University of Washington, Paper 310, 22 p.
- Janes, H., & Pepe, M. S. (2006). Adjusting for covariate effects on classification accuracy using the covariate-adjusted ROC curve.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Janes, H., & Pepe, M. S. (2008). Matching in studies of classification accuracy: implications for analysis, efficiency, and assessment of incremental value. *Biometrics*, 64(1), 1-9.
- Janes, H., & Pepe, M. S. (2009). Adjusting for covariate effects on classification accuracy using the covariate-adjusted receiver operating characteristic curve. *Biometrika*, 96(2), 371-382.
- Metz, C. E. (1978). Basic principles of ROC analysis. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 8, No. 4, pp. 283-298). WB Saunders.
- Nahm, F. S. (2022). Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean journal of anesthesiology*, 75(1), 25-36.
- Özdamar, K. (2013). Medikal testlerin değerlendirilmesi ve ROC eğrisi analizi. *SPSS ile biyoistatistik (9. baskı, ss. 421-436)*. Ankara: Nisan Kitabevi.
- Pepe MS (1998). "Three Approaches to Regression Analysis of Receiver Operating Characteristic Curves for Continuous Test Results." *Biometrics*, 54(1), 124–135.
- Pepe, M. S. (2000a). Receiver operating characteristic methodology. *Journal of the American Statistical Association*, 95(449), 308-311.
- Pepe, M. S. (2000b). An interpretation for the ROC curve and inference using GLM pROCedures. *Biometrics*, 56(2), 352-359.
- Pepe, M. S. (2003). *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*. Oxford University Press, USA.
- Punglia, R. S., D'Amico, A. V., Catalona, W. J., Roehl, K. A., & Kuntz, K. M. (2003). Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *New England Journal of Medicine*, 349(4), 335-342.
- Rapley, R., & Whitehouse, D. (Eds.). (2015). *Molecular biology and biotechnology*. Royal Society of Chemistry.
- Rodriguez-Álvarez, M. X., & Inacio, V. (2020). ROCnReg: An R package for receiver operating characteristic curve inference with and without covariate information. arXiv preprint arXiv:2003.13111.
- Rodriguez-Álvarez, M. X., ROCa-Pardiñas, J., & Cadarso-Suárez, C. (2011). ROC curve and covariates: extending induced methodology to the non-parametric framework. *Statistics and Computing*, 21, 483-499.
- Rodriguez-Álvarez, M. X., & Vanda, I. (2021). ROCnReg: an R package for receiver operating characteristic curve inference with and without covariates.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Rubin, D. B. (1981). The Bayesian bootstrap. *The Annals of Statistics*, 9(1), 130-134.
- Sewak, A., & Hothorn, T. (2022). Transformation models for ROC analysis. *arXiv preprint arXiv:2208.03679*.
- Shreffler, J., & Huecker, M. R. (2020). Diagnostic testing accuracy: Sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios.
- Stanley S, Tubbs J. (2018). Beta Regression for Modeling a Covariate Adjusted ROC. *Science Journal of Applied Mathematics and Statistics*. Vol. 6, No. 4, 2018, pp. 110-118. doi: 10.11648/j.sjams.20180604.11.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463.
- Swets, J. A. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 240(4857), 1285-1293.
- Xia, J., Broadhurst, D. I., Wilson, M., & Wishart, D. S. (2013). Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial. *Metabolomics*, 9, 280-299.
- Yin, J. (2014). Overview of inference about ROC curve in medical diagnosis. *Biometrics & Biostatistics International Journal* 1(3):61-62. DOI: 10.15406/bbij.2014.01.00013
- Zhou XH, McClish DK, Obuchowski NA (2011). *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. John Wiley & Sons, New York.
- Zhou, X. H., Castelluccio, P., & Zhou, C. (2005). Nonparametric estimation of ROC curves in the absence of a gold standard. *Biometrics*, 61(2), 600-609.
- Zou, K. H., O'Malley, A. J., & Mauri, L. (2007). Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 115(5), 654-657.
- Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry*, 39(4), 561-577.