

Laboratuvar Testlerinde Tanısal Doğruluk

Diagnostic Accuracy in Laboratory Tests

Mehmet H. Köseoğlu

Serap Çuhadar

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir

ÖZET

Günümüzde hastalık tanısı koymada laboratuvar verileri önemli bir paya sahiptir. Bu nedenle laboratuvar verilerini doğru yorumlamak klinisyene tanıyı koyarken veya tanıyı dışlarken büyük yarar sağlayacaktır. Laboratuvar testlerini doğru yorumlamak içinde laboratuvar testlerinin tanısal yeterliliğinin iyi bilinmesi gerekir. Klinik biyokimya uzmanlarının önemli sorumluluk alanlarından biri de, gerek testlerin istenmesinde, gerekse de test sonuçlarının yorumlanmasında klinisyenlere danışmanlık hizmetinin verilmesidir. Bu hizmeti sunarken de, sağlıklı toplumdaki kişilerin olası hastalık açısından taranmasında ve hastalığın tanısı ile takibinde testlerin performans karakteristikleri önem taşımaktadır. Mümkün olduğu kadar duyarlı ve özgül testlerin kullanımı, doğru tanı koymada büyük yarar sağlayacaktır. Bununla birlikte bir tanı testinin duyarlılığı ve özgüllüğü ne kadar yüksek olursa olsun, görülme sıklığı çok düşük olan hastalıklarda kullanıldığında getirmiş olacağı yarar sınırlı olacaktır. Bu nedenle kullanılan testlerin uygulandığı toplumdaki veya klinikteki hastalığın test öncesi bulunma olasılığı testin başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu derlemede tanısal testlerin performanslarının değerlendirilmesi konusundaki bilgiler gözden geçirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Tanısal doğruluk; tanısal duyarlılık; tanısal özgüllük; pozitif öngörü değeri; negatif öngörü değeri

ABSTRACT

Laboratory data are very important in the diagnosis of diseases. The correct interpretation of laboratory data would help clinician to rule in or rule out the diagnosis. For the appropriate interpretation of laboratory tests, the diagnostic accuracy of the tests should be known. One of the important responsibility of Clinical Biochemists is the consultation service to clinicians in requesting of tests or in the interpretation of the test results. Performance characteristics of the tests are important in screening of healthy people for a possible disease or diagnosis and monitoring of the disease. Using sensitive and specific tests would be very helpful in proper diagnosis. However, even though we use sensitive and specific tests, the benefit of these tests would be limited if they were used in low prevalence diseases. For this reason, pretest possibility of a disease would affect the success of a diagnostic test which is used in a given population. In this review, knowledge about the evaluation of the performance characteristics of the diagnostic tests were assessed.

Key Words: Diagnostic accuracy; diagnostic sensitivity; diagnostic specificity; positive predictive value; negative predictive value

GİRİŞ

20. yy'da bilimin ve teknolojinin gelişmesi ile birlikte hastalık tanısı koymada laboratuvar testleri ön plana çıkmıştır. Vücut sıvılarının

kimyasal analizler ile araştırılması 1920'li yıllarda başlamıştır. 1920'li yıllarda Folin ve Wu'nun çalışmaları sonucunda geliştirilen glukoz analizi tanıda kullanılan ilk test

olmuştur (1). 1970'lerde ise otomasyonun yavaş yavaş kullanılmaya başlaması ile birlikte laboratuvar testleri çok daha yaygınlık kazanmış ve artık klinik tanı koymada önemli bir yere sahip olmuştur. ABD de 1970-1990 yılları arasında otomasyon, bilgisayar teknolojisi ve immün ölçüm ve moleküler prob tekniklerinin gelişmesiyle birlikte laboratuvar test sayıları yıllık %12 oranında artmış ve toplam sağlık harcamalarının %10'unu oluşturduğu bildirilmiştir (2). Günümüzde büyük referans laboratuvarlarında yapılan test çeşitliliği 3000'e kadar çıkmıştır. Artık klinik laboratuvar testlerinin hastalık tanısı koymada önemli bir yeri vardır. Günümüz tıp uygulamasında laboratuvarın hastalık tanısında, hastaneye yatırma, hasta taburcu etmede ve ilaç tedavisi başlamaya karar vermede %70 etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. (1,3). Buna rağmen bu konuda yapılan çalışmalarda klinisyenler tarafından yapılan test isteklerinde yanlış uygulamalar ve yetersizlikler olduğu bildirilmiştir (4).

Tanıda bu kadar önemli olan laboratuvar testlerinin doğru kullanımında laboratuvar uzmanlarının önemli bir sorumluluğu vardır. Laboratuvar uzmanlarının, laboratuvardaki temel işlevlerinin artık testlerin sadece yapılması değil, aynı zamanda klinik danışmanlık olduğu bu konu ile ilgili otoritelerce kabul edilmiştir. ABD'de yapılan anketlerde özellikle eğitim ve araştırma hastanelerinde klinik patoloğların laboratuvarda test yorumlama becerilerinin ön planda olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada klinik patoloğların %60'ının konsültasyon hizmetlerinin temel görevleri olduğunu, %40'nın ise laboratuvar yönetiminin temel görevleri olduğunu bildirmişlerdir (2). İleride klinik biyokimyacının sorumlu olduğu alanın hastalığın yönetimi ve klinik karar verme süreçlerine kayacağı iddia edilmiş hatta laboratuvar uzmanlarının laboratuvar testlerinin istenmesinde de sorumluluklarının artacağı ifade edilmiştir. Bilgi teknolojilerinin yaygınlaşması ve kullanım alanlarının genişlemesi sonucunda, klinik biyokimya uzmanları hastalar,

klinisyenler ve bilgisayarlar ile sürekli bağlantı halinde olacak, gerektiğinde hastalar doğrudan laboratuvar uzmanlarından laboratuvar testleri hakkında bilgi talebinde bulunabileceklerdir. Gelecekte medikal teknolojinin çok kompleks olması, bilgi teknolojilerindeki gelişmeler ve birinci basamak hekimlerinin bu yöndeki ihtiyacı nedeniyle laboratuvar uzmanının konsültasyon hizmetinin artacağı belirtilmiş, bir çok laboratuvar bilgisinin rutin olarak klinisyene daha açık ve anlaşılır bir şekilde verilmesinin klinik biyokimyacının önemli görevlerinden biri olacağı öne sürülmüştür. Bu nedenle laboratuvar uzmanlarının testlerin tanısallık yeterliliği konusunda donanımlı olmaları bir gerekliliktir (1,2,5,6).

Laboratuvarda tanı testlerinin kullanımı

Tanısal testlerin doğru kullanımı için, test niçin istendi, test istenmeseydi ne olurdu, test hastalık ve sağlıklı durumu ayırmak için ne kadar yararlı, test sonuçları nasıl yorumlanmalı, istenen test hastanın bakımını nasıl etkileyecek gibi soruların cevaplanması gerekir. Aynı zamanda maliyet etkin uygun test seçmek için de bu sorular yanıtlanmalıdır. Klinisyen hastayı değerlendirdiğinde eğer hastanın hastalığı için yeterli kanıtları varsa doğrudan tanısını koyacak ve tanıya gidecektir. Eğer tanı için yeterli bulguları yok ise, laboratuvar araçlarından yararlanarak tanıya gitmeyi hedefleyecektir. Bunun için de laboratuvar testi isteyecektir. Bazı laboratuvar testlerinin kesin tanı koydurucu gücü vardır. Bir kolon kanseri kesin tanısı için kolon biyopsisi veya karaciğer sirozu kesin tanısı için karaciğer biyopsisine, prostat kanserinin kesin tanısı için ise prostat biyopsisine ihtiyaç duyarız. Bu testler bu hastalıklar için referans test olup, aynı zamanda altın standart testler olarak da adlandırılır. Genellikle referans testler daha zor, daha invaziv ve daha pahalıdır. Bu nedenle ilk aşamada bu testler istenmez ve daha az invaziv, ucuz ve kolay uygulanan testler tercih edilir. Eğer prostat kanseri için referans test prostat

biyopsisi ise ve bu yöntem de ucuz, kolay ve non-invaziv olsaydı, belki de PSA testine hiç ihtiyaç kalmazdı. Referans testleri hastalık şüphesi olan kişilere ilk başta uygulamak istemeyiz. Önce daha basit testler ile bu hastalığın bulunma ihtimalini araştırırız. Bu testlerde hastalığın bulunma olasılığı var ise diğer testler istenerek hastalığın tanısı doğrulanmaya çalışılır. Her test sonrası hastalık olasılığını hesaplayıp, eğer elde ettiğimiz sonuçlar hastalık tanısı için yeterli ise tanı koyar, yeterli değilse ilave testler ister veya hastalık olasılığını dışlayabiliriz. Kesin tanı koyulmasını sağlayan referans testlere göre diğer testlerin gücünü de bu testler ile kıyaslayarak hesaplayabiliriz. Bu değerlendirmeler sonucunda testlerin o hastalık için duyarlılık, özgüllük, etkinlik, pozitif prediktif değer (PÖD), Negatif prediktif değer (NÖD) gibi parametreleri hesap eder ve testin o hastalıktaki tanı koydurma gücü hakkında bir yargıya varabiliriz (7).

Tanı testleri

Bireylerin yaşam kalitesi, yaşam süresi gibi unsurların geliştirilmesi amacıyla bilgi elde etme yöntemlerinin hepsi tanısal test kapsamına girer. Hasta öykü ve fizik bakısından elde edilen bilgiler, laboratuvar testleri, görüntüleme teknikleri, fizyolojik fonksiyon ve patoloji testleri hastalıkla ilgili önemli bilgi kaynaklarıdır. Tanı testleri, araştırılan hastalığın kişide olma olasılığını belirleyen araçlardır ve kişide hastalığın varlığı ile ilgili mutlak gerçekliği vermezler. Ancak gerçeklikle ilgili sağlam bir görüş oluşturmamıza yardımcı olurlar. Her tanı testinin gerçekliği belirleme konusunda belirli bir gücü vardır. Bu hem testin tanı koydurma gücü, hem de hastalığın o toplumdaki ve testin yapıldığı klinikteki görülme sıklığı ile ilgilidir (7).

Klinisyen, hasta hikayesi ve fizik muayene bulguları ile elde ettiği bilgiler tanı için yeterli değilse düşündüğü olası hastalıkları doğrulamak veya dışlamak için ilave test yapmaya ihtiyaç duyar. Klinisyen hastayı

değerlendirdikten sonra eğer elde ettiği bulgular tanı için yeterli ise ayrıca bir test yapmaya gerek yoktur. Bu veriler yeterli değilse ilave testler ister. Bu istemiş olduğu testler tanı için yeterli ise tanısını koyar ve hastalığı tedavi etmeye başlar. Klinisyen hastalık ile ilgili ayırıcı tanıya giderken hastalık olasılıklarını doğrulamak veya dışlamak için olma olasılığı en yüksek hastalıktan başlaması daha doğru ve maliyet etkin bir yaklaşım olacaktır. Acil durumlarda ve tedavisi geciktirildiğinde ciddi sonuçlar doğurabilecek hastalıkları önceden ayırt etmek daha doğru bir seçenektir. Her yeni bulguyla "test öncesi olma olasılığı"ndan "test sonrası olma olasılığı"na geçilerek tanı koyma süreci sürdürülür (1,7).

Hekim, hastadan bir laboratuvar testi isterken, diğer tanısal testlerden (anamnez, fizik bakı, v.d.) elde ettiği bilgilere göre belirli bir olasılık düşünür (pretest olasılık, prevalans). İstedığı laboratuvar testinin sonucuna göre yeni olasılık (posttest olasılık) düşünür. Laboratuvar testinin tanısal yeterliliği yüksek derecede ise, posttest olasılık yüksek veya tanı kesinleşmiş olacaktır. Test öncesi olasılık klinik karar verme sürecinde başlangıç noktası olduğu için son noktada ulaştığımız test sonrası olasılığın doğruluğunu etkilemektedir. Test öncesi olasılığın doğruluğu önemlidir. Bir klinikte daha önceki kayıtların incelenmesi ile hastalığa özgü test öncesi hastalık görülme sıklıkları elde edilebilir ve bu veriler test öncesi olasılıkları değerlendirmek için kullanılabilir (1,7,8).

Bir tanı testi klinikte kullanıma girmeden önce o tanı testinin belirli bir hastalık için tanısal doğruluğunun yeterli olup olmadığı incelenmelidir. Bu bilgiler literatürden elde edilebilir. Bu inceleme ile ilgili tanı testinin hastalığı olanlarla olmayanları yeterli derecede ayırt edip etmediği tespit edilir. Test sağlamlar ile hastaları ayırt etmede başarılı değilse, o hastalık için kullanılması anlamsızdır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda ayırt etme gücü yüksek olan bir test, kulla-

nilacağı klinikteki hastalar için de sınanmalı ve değerlendirilmelidir. Hastalığı ayırt etme gücü yüksek bir test o klinikteki hastalığın görülme sıklığına bağlı olarak yararlı olmayabilir. Bu nedenle ayırma gücü yüksek dahi olsa hangi klinikte kullanılacak ise tanı testi o ortamda kullanılabilirliği ve klinik yararlılığı incelenmeli ona göre uygulanmalıdır (7).

Birçok laboratuvar testi için literatürde test öncesi olasılıkları ve test ile ilgili olabilirlik oranlarını gösteren tablolar vardır. Bunlar değişik kliniklerde yapılan çalışmalardan derlenmiştir. Klinisyen bu değerleri göz önünde bulundurarak test sonrası olasılıklar konusunda bir fikre sahip olabilir. Ayrıca bazı WEB sitelerinde test öncesi olasılık ve olabilirlik oranlarını değerlendiren ve test sonrası olasılığı hesap eden yazılım programları da mevcuttur (7). Bununla birlikte ilgili klinikte o hastalık için prevalans çalışması yapıp, test öncesi olasılıkları hesaplayıp, daha sonra olabilirlik oranları ile test sonrası olasılıkları bulup o değerleri kullanmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Laboratuvar testlerini değerlendirirken test öncesi olasılık yani prevalansın bilinmesi pozitif çıkan testin yorumlanmasında önemlidir. Bu nedenle o kliniğe başvuran hastalarda o hastalığın görülme sıklığı, test sonrası olasılığı önemli ölçüde etkileyecektir. Test öncesi olasılığı %50 olan bir hastalık için yapılan bir testte, eğer testin olabilirlik oranı da yüksek ise pozitif çıkan bir test hastalığın olma olasılığını çok artıracak ve tanının kesinleşmesinde katkısı büyük olacaktır.

Laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında referans aralıkları

Laboratuvar sonuçlarını yorumlamak için sağlıklı toplumdaki elde edilen referans değerlere ihtiyaç vardır. Verdiğimiz sonucun normal olup olmadığını, o toplumdaki sağlıklı üyelerin değerleriyle karşılaştırarak kıyaslayabiliriz. Belli bir tanısal doğruluğa sahip bir test, klinik tanı amaçlı istendikten sonra

çıkan sonuç referans aralık veya o test için saptanmış eşik değere göre değerlendirilir. Ayrıca eğer testin o eşik değeri için duyarlılığı, özgüllüğü ve hastalığın prevalansı biliniyorsa çıkan sonuç için testin prediktif değeri hesaplanabilir. Referans değer, sağlıklı bir toplumda o analit için %95 sınırlar içinde kalan kesimi ifade eder. Eğer bir test sonucu alt ve üst bölgede bu değerler dışında kalırsa anormal olarak değerlendirilir. Referans aralık değerleri aynı zamanda yöntemle de bağlıdır. Bu nedenle bir yöntem için belirlenen referans aralığın diğer bir yöntem için kullanılması doğru olmaz. Ayrıca referans aralığa göre değerlendirirken, yaşa ve cinsiyete göre referans aralık oluşturulması ve ona göre sonucun yorumlanması önemlidir. Referans aralık hesaplanmasında sağlıklı kişilerin %2.5'i referans değer aralığının altında ve %2.5'i de üstünde kalacağı için istatistiksel olarak bazı sağlıklı kişilere normal olmayan sonuç verilecektir. Bu nedenle test istenirken testlerin endikasyonuna göre istenmesi yanlış pozitif test oranını azaltacaktır (1,8).

Tablo 1. İstenen test sayısına göre sağlıklı kişilerde en azından bir testte beklenen yanlış pozitiflik oranı (9).

İstenen test sayısı	En azından bir testin yanlış pozitif çıkma olasılığı
1	% 5
2	% 10
3	% 14
4	% 19
5	% 23
10	% 40
20	% 64
40	% 87

Tanısal doğruluk

Tanısal doğruluk, bir testin farklı sağlık durumlarını doğru olarak ayırabilme kapasitesidir. Bu farklı sağlık durumları sağlıklı-hastalıklı, iyi huylu - kötü huylu, ilaca yanıt veya yanıtızlık gibi durumlar olabilir. Tanı testinin gücü, hasta ve sağlamları ayırmada

kullanılan testin vermiş olduğu bilgi ile ilgilidir. Bir testin klinik değerini belirlemek için bazı kriterlere ihtiyaç duyarız. Bunlar tanısal duyarlılık, tanısal özgüllük, prediktif değer, tanısal etkinlik gibidir. Bir test kullanımına girmeden önce bu gibi parametreler belirlenmelidir; eğer hastalıklı ve sağlıklı durumu ayırma gücü yeterli değilse, test yararlı bir test değildir. Diğer taraftan bir testin sağlıklı ve hastalıklı durumu birbirinden ayırma kapasitesi iyi olabilir, fakat hastanın tıbbi bakımı yönünden çok değerli olmayabilir. Testin yapımı invaziv olabilir, test pahalı olabilir veya test üst bir teknik donanım ve cihaz gerektirebilir. Daha ucuz ve daha az invaziv bir test aynı klinik tanıda benzer şekilde yardımcı olabilir. Bu nedenlerle tanısal yeterliliği çok iyi bir test klinikte kullanımını zor olması nedeniyle tercih edilmeyebilir (1,7).

Duyarlılık, özgüllük ve olabilirlik oranları

Duyarlılık genel anlamda hasta olanların, özgüllük ise sağlam kişilerin doğru olarak saptanması ile ilgilidir. Yüksek duyarlılık hastaların çoğunu saptarken, yüksek özgüllükte sağlam olanların çoğunu saptar. Diğer bir ifade ile tanısal duyarlılık gerçekte hastalık bulunan kişilerde testin pozitif olması, tanısal özgüllük ise hastalık bulunmayan kişilerde testin negatif çıkma durumunun bir ölçüsüdür. Bir test sonucunda dört olasılık vardır. Test pozitifdir ve olgu hastalıklıdır, test pozitifdir olgu sağlıklıdır, test negatiftir olgu sağlıklıdır, test negatiftir ve olgu hastalıklıdır. Bu dört durum değerlendirilip testin tanısal duyarlılığı ve tanısal özgüllüğü belirlenir. Bu durumlar genellikle 2x2 tablosunda daha kolay ve anlaşılır şekilde gösterilebilir. Burada test sonuçları altın standart yöntemden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılır (7, 9-12).

Tanısal duyarlılık referans grubuna göre hastalıklı grupta olup gerçek pozitif çıkan sonuçların gerçek pozitif ve yanlış negatif çıkan sonuçlara oranıdır. Diğer bir ifadeyle

aranan hastalığın hastada bulunması durumunda testin pozitif çıkma olasılığıdır. $(GP / GP + YN) \times 100$ formülüyle ifade edilir (GP; gerçek pozitif, YN; yanlış negatif). Tanısal özgüllük ise referans teste göre sağlıklı grupta gerçek negatif çıkan sonuçların, gerçek negatif ve yanlış pozitif çıkan sonuçların toplamına oranıdır. Diğer bir ifadeyle aranan hastalığın hastada bulunmaması durumunda testin negatif çıkma olasılığıdır. $(GN / (GN + YP)) \times 100$ formülüyle ifade edilir (GN; gerçek negatif, YP; yanlış pozitif). Bir sonucun gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatif çıkması seçilen eşik değere göre değişir. Eşik değeri yükseldikçe yanlış negatifler artar ve duyarlılık azalır, tam tersi eşik değeri azaldıkça yanlış negatifler azalır ve duyarlılık yükselir. Diğer taraftan eşik değeri yükseldikçe yanlış pozitifler azalır ve özgüllük artar, eşik değeri düştükçe yanlış pozitifler artar ve özgüllük azalır. Bu şu anlama gelir, eşik değeri yükseldikçe duyarlılığı azalır, fakat özgüllüğü artar, eşik değeri düştükçe duyarlılığı artar, fakat özgüllüğü azalır. Her bir eşik değeri için farklı bir duyarlılık ve özgüllük değeri vardır. Bu farklı değerlerin toplamı o testin tanısal yeterliliği veya değeri konusunda bilgi verir (13-16).

Bir testin değerlendirilmesinde en önemli araçlardan biri, testin o hastalık için duyarlılık ve özgüllüğüdür. Genel olarak bir testin geçerli olabilmesi için testin duyarlılık ve özgüllüğünün %80'den fazla olması gerekir. %50 duyarlı, %50 özgül olan bir testin hiçbir yararı yoktur, test sonucu hastalık olasılığı yazı tura atma ile aynı şansa sahiptir. Bununla birlikte testin duyarlılığı ve özgüllüğünün belirlenmesi bir yerde testin gücünü gösterse bile, o test ile ilgili pozitif veya negatif öngörü değerleri hastalığın o toplumdaki görülme sıklığını da değerlendirmeye aldığı için testin gücü hakkında daha fazla bilgi vermektedir (1,14).

Mükemmel bir tanı testi ideal olarak %100 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahiptir. Fakat

pratikte böyle bir testin olması çok zordur. Birçok durumda dokunun patolojik incelenmesi altın standart yöntem olmasına rağmen

Tablo 2. 2X2 tablosunda duyarlılık ve özgüllüğün gösterilmesi.

Test sonucu	Referans (Altın standart) yöntem		
	Hasta	Sağlam	Toplam
Pozitif	GP 90	YP 10	GP + YP 100
Negatif	YN 10	GN 90	YN + GN 100
Toplam	GP + YN 100	GN + YP 100	GP + YN + YP + GN 100

Duyarlılık:	$GP / (GP + YN)$
Özgüllük:	$GN / (GN + YP)$
Pozitif öngörü değeri:	$GP / (GP + YP)$
Negatif öngörü değeri:	$GN / (GN + YN)$
Prevalans (görülme sıklığı):	$(GP + YN) / (GP + YN + YP + GN)$
Test öncesi olma oranı:	prevalans / (1 - prevalans)
Test sonrası olma oranı:	test öncesi olma oranı x olabilirlik oranı
Test sonrası olasılık:	test sonrası olma oranı / (test sonrası olma oranı + 1)
Testin pozitif olabilirlik oranı:	duyarlılık / (1 - özgüllük)
Testin negatif olabilirlik oranı:	özgüllük / (1 - duyarlılık)
Testin toplam etkinliği:	$(GP + GN) / (GP + YN + YP + GN)$

bu testlerde dahi belli bir yanılma payı vardır. Duyarlılık ve özgüllüğün toplamı > %160 ise klinik olarak yararlı bir test olduğu söylenebilir. %95 duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahip bir test ise (toplamda > %190) tanısal gücü yüksek bir testtir. Duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olması bir test için istenen özellikler olmasına rağmen farklı klinik durumlarda bunlardan biri daha yüksek olması istenebilir. Düşük bir eşik değeri seçilirse, CK MB bütün myokard infarktüsü vakalarını saptayabilir (%100) fakat bu defa da bir çok yanlış pozitif (%50-60) sonuç elde edilir. Yüksek bir eşik değeri seçilirse testin özgüllüğü artar, fakat bu defa da testin duyarlılığı azalır. Prostat kanseri tanısında kullanılan

PSA'nın eşik değeri 4 ng/ml'den 2 ng/ml'ye çekildiğinde duyarlılık %80'den %100'e çıkar. Bununla birlikte özgüllük azalır ve birçok kişiye yanlış pozitif sonuç verilir. Diğer taraftan eşik değeri 15 ng/ml'ye çıkarılırsa özgüllük %30'dan %100'e çıkar. Fakat bu eşik değeri ile yanlış negatiflik artacak, birçok prostat kanseri hastasına yanlış negatif sonuç verilmiş olur. Eşik değeri 15 ng/ml olduğunda, 15'in üstünde bir değeri ile karşılaşsak ve daha önce yapılmış çalışmalara göre sağlamların hiçbiri bu değerin üzerinde değilse, rahatlıkla bu kişi prostat kanseri diyebiliriz. Bu değerlendirme bütün testler için geçerlidir (1,9).

Hangi durumlarda yüksek duyarlılık, hangi durumlarda yüksek özgüllüğe sahip testler kullanınız

Yüksek duyarlılık yanlış negatifliğin az olması, yüksek özgüllük ise yanlış pozitiflerin az olması demektir. Eğer tedavi edilebilir önemli ve öldürücü bir hastalığı kaçırmak istemiyorsak yanlış negatifliği az yani yüksek duyarlılıklı bir test seçmemiz gerekir. Eğer hastalık ciddi ve tedavi edilebilir değil ise yanlış pozitifliği az, yani yüksek özgüllüğe sahip bir test seçmemiz gerekir. Yanlış pozitifliği yüksek olan bir testle birçok sağlam kişiye hasta olmadıkları halde pozitif bir sonuç verip hasta olarak değerlendirilmesi durumunda kalınabilir. Diğer taraftan hastalığı atlamak yüksek bir risk taşıyorsa (AIDS gibi) bu durumda yüksek duyarlılığa sahip bir test kullanılmalıdır. Bu nedenle bu gibi durumlarda duyarlılığı yüksek yöntem ve kitlerle çalışılmalı, gerekirse daha düşük bir eşik değeri seçilerek yanlış negatiflik oranları azaltılmalıdır. Bununla birlikte eğer hastalık ciddi ve tedavisi yoksa (kistik fibrozis gibi) yanlış pozitifliğin yüksek olması hastalar açısından sıkıntı yaratabilir. Bu durumda yüksek özgüllüğe sahip bir test tercih edilmelidir. Fakat genellikle yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik istenmeyen bir sonuç olduğu için bir testin yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahip olması istenir (11,17).

**Olabilirlik oranları (likelihood ratio),
PÖD (Pozitif öngörü değeri), NÖD
(Negatif öngörü değeri)**

Duyarlılık ve özgüllük gibi parametreler bize test hakkında önemli bilgi vermesine rağmen, bir test için sınırlı bir değere sahiptir. Asıl önemli olan bir testin pozitif çıkması durumunda hastalık olma olasılığı veya testin negatif çıkması durumunda hastalığın olmama olasılığıdır. Tanı koyma sürecinde duyarlılık ve özgüllük değerleri dışında test öncesi olasılık, test öncesi olma oranı, olabilirlik oranı, test sonrası olma oranı, test sonrası olasılık, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri gibi diğer parametreler bize testin tanıda kullanımı ile ilgili önemli yararlar sağlar.

Pozitif ve negatif olabilirlik oranları duyarlılık ve özgüllüğün birlikte ifade edilmesidir. Tek başına duyarlılığa veya tek başına özgüllüğe göre testin gücü hakkında daha fazla bilgi verir. Yüksek ve düşük olabilirlik oranları klinik tanıda hastalığın varlığı veya yokluğu ile ilgili klinisyenin ciddi bir görüş oluşturmasını sağlar (7,15).

Pozitif olabilirlik oranı: Duyarlılık / 1- özgüllük şeklinde ifade edilir. Bu oran duyarlılık ve özgüllük oranlarını birlikte değerlendirerek bir test eğer pozitif ise, testin pozitifliğinin yanlış pozitifliğe göre kaç kat olası olduğunu gösterir. Yani test pozitif ise gerçek hasta tanılarının, yanlış hasta tanılara göre kaç kat fazla olduğunu gösterir. Olabilirlik oranı hesap edilirken hastalık prevalansı dikkate alınmaz. Bir test için pozitif olabilirlik oranı ne kadar yüksek ise, test pozitif olduğunda hastalık bulunma oranı o kadar fazladır.

Negatif olabilirlik oranı: 1-duyarlılık / Özgüllük olarak ifade edilir. Negatif olabilirlik oranı birden ne kadar küçükse, test negatif çıktığında gerçekten hastalık bulunmama olasılığı da o kadar yüksektir. Bu oranları kullanarak test sonrası olasılıklar hesaplanabilir. Bu şekilde hastalığın görülme sıklığını da değerlendirerek, o topluluk için daha gerçekçi bir hastalık olasılığı hesap edebi-

liz. Olabilirlik oranlarını test öncesi olma oranları ile çarparak, o toplulukta içerisinde o değer için gerçekten hastalık bulunma olasılığını hesap edebiliriz. Bunun için önce olabilirlik oranını test öncesi olma oranı ile çarparak test sonrası olma oranını buluruz. Daha sonra, test sonrası olma oranı / test sonrası olma oranı + 1 formülü ile de test sonrası olasılık hesap edilir. Test sonrası olasılık aynı zamanda PÖD'e eşittir. Olabilirlik oranları ile test sonrası olasılığın hesap edilmesi, hastalığın olup olmadığına dair çok daha güçlü bir kanıt sunar ve daha matematiksel bir kesinlik ile hastalığın olma durumunu açıklar. Bire yakın olabilirlik oranları testin hastalık tanısında gücünü zayıflatır ve yeni test ihtiyacı doğururken, çok yüksek veya çok düşük olabilirlik oranları tanı koydurmada çok yardımcı olurlar. Bu durumda tanı güçlü olarak doğrulanabilir veya dışlanır. Genel olarak pozitif olabilirlik oranları 10'un üzerinde ise testin tanı koydurma gücü vardır denebilir. Diğer taraftan negatif olabilirlik oranının da 0.1'den küçük olması tanın dışlanmasını sağlayabilir. Olabilirlik oranının 1 olması duyarlılık ve özgüllüğün %50 olduğu anlamına gelir ki böyle bir testin hiçbir yararı yoktur.

Tablo 3. Olabilirlik oranlarına göre test sonrası olasılıktaki yüzde değişim (7).

Hastalık olasılığını artıran 2 ile 10 arasındaki olabilirlik oranları	Hastalık olasılığını azaltan 0.1 ile 10 arasındaki olabilirlik oranları		
Olasılıktaki % değişim	Olasılıktaki % değişim		
2	+15	0.1	- 45
3	+20	0.2	- 30
4	+25	0.3	- 25
5	+30	0.4	- 20
6	+35	0.5	- 15
10	+45	1.0	0

Olabilirlik oranları sadece pozitif veya negatif sonuç veren dikotomal veriler için değil, aynı zamanda sayısal olarak verilen değerler için de hesaplanabilir. Buna rağmen labora-

tuvar testlerinde olabilirlik oranları çok fazla kullanılmaz. Klinik biyokimya laboratuvarlarında birçok testin pozitif ve negatif gibi ikili çıktıları yoktur. Bununla birlikte sayısal değerler ikili hale getirilebilir ve buna göre test sonucu yorumlanabilir. Fakat bu şekilde hesaplamada bir miktar bilgi kaybı vardır. Olabilirlik oranları hastalığın görülme sıklığından etkilenmez. Buna rağmen pozitif öngörü değeri hastalığın görülme sıklığından etkilenir. Çok güçlü bir test çok düşük görülme sıklığına sahip bir hastalık için çok zayıf bir öngörü değeri verebilir. Bu test pozitif çıksa dahi pozitif çıkan testin gerçekten pozitif olma durumunun zayıf olduğunu gösterir (7,15).

Test öncesi ve sonrası olma oranı (ODDS

ORANI): Test öncesi testin pozitif olma oranı ve test sonrası testin pozitif olma oranı olarak değerlendirilebilir. Test öncesi olma oranı, hastalığın test öncesi bulunma olasılığının bulunmama olasılığına oranıdır. Prevalans / 1 – prevalans şeklinde ifade edilebilir. Bu değerler test sonrası hastalık bulunma olasılığını hesaplamak için kullanılır.

Test öncesi olma oranı: $\text{prevalans} / (1 - \text{prevalans})$

Test sonrası olma oranı: $\text{test öncesi olma oranı} \times \text{olabilirlik oranı}$

Test sonrası olasılık (Öngörü değeri):

Testin test sonrası olasılığı, testin duyarlılık ve özgüllük performansı ile birlikte o hastalığın toplumda görülme sıklığına da bağlıdır. Bazı durumlarda test sonrası olasılık hastalığın prevalansına bağlı %50'nin altında olabilir. Test sonrası olasılık %50'nin altında bile olsa bu test hasta için yararlı olabilir. Bir hastalığın test öncesi olasılığı %5 olduğunu farz edelim. Yaptığımız test sonucunda hastalık bulunma olasılığını %45 olarak saptadığımızı farz edelim. Bu hastaya daha sonra farklı ilave testler uygulayarak kesin tanıya gidebiliriz. Öngörü değeri şu şekilde de ifade edilebilir. Laboratuvar testinin uygulanmakta olduğu topluluktaki hastalığın görülme sıklığına bağlı olarak testin doğru tanı koydurma olasılığıdır (7,12,15).

Pozitif öngörü değeri (PÖD): Testin uygulandığı topluluktaki sonucu pozitif çıkanların gerçekte hasta olma olasılığıdır. Görülme sıklığı ve özgüllük pozitif öngörü değerini önemli ölçüde etkiler.

İki şekilde hesaplanabilir.

$$1. \text{PÖD} = \text{GP} / \text{GP} + \text{YP}$$

$$2. \text{PÖD} = ((\text{prevalans}) (\text{duyarlılık}) / (\text{prevalans} (\text{duyarlılık}) + (1 - \text{prevalans}) (1 - \text{özgüllük})) \times 100$$

Negatif öngörü değeri (NÖD): Testin uygulandığı toplulukta sonucu negatif olanların gerçekte hasta olmama olasılığıdır. Görülme sıklığı ve duyarlılık da negatif öngörü değerini önemli ölçüde etkiler. İki şekilde hesap edilir.

$$1. \text{NÖD} = \text{GN} / \text{GN} + \text{YN}$$

$$2. \text{NÖD} = ((1 - \text{prevalans}) (\text{özgüllük}) / (1 - \text{prevalans} (\text{özgüllük}) + (\text{prevalans}) (1 - \text{duyarlılık})) \times 100$$

Hastalık görülme sıklığının test sonrası olasılık üzerine etkisi

Yukarıda da bahsedildiği gibi, pozitif öngörü değeri hastalığın o toplumdaki görülme sıklığından etkilenir. Çok güçlü bir test, çok düşük görülme sıklığına sahip bir hastalık için çok zayıf bir öngörü değeri verebilir. Bu test pozitif çıksa dahi, pozitif çıkan testin gerçekten pozitif olma durumunun zayıf olduğunu gösterir. Aşağıdaki örnekte hastalık görülme sıklığının öngörü değerleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Mozambik ve Fransa'da HIV için PÖD ve NÖD farkları

HIV görülme sıklığının birbirinden farklı olduğu Mozambik ve Fransa'da pozitif çıkan bir testin, test sonrası öngörü değerleri hesaplanmıştır.

Mozambikte AIDS prevalansı % 15

Fransa da AIDS prevalansı % 0.4

Kullanılan HIV testinin duyarlılık ve özgüllüğünün % 99.5 olduğunu kabul edelim.

Tablo 4. Mozambik'te yapılan çalışmada elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri.

Test sonucu	Referans yöntem ile AIDS tanısı alanlar.		
	Hasta	Sağlam	Toplam
Pozitif	14925	425	15350
Negatif	75	84575	84650
Toplam	15000	85000	100000

Bu verilere göre:

Duyarlılık :	% 99.5
Özgüllük:	% 99.5
Hastalığın görülme sıklığı:	% 15
Pozitif öngörü değeri:	% 97.2
Negatif öngörü değeri:	% 99.5
Testin pozitif olabilirlik oranı:	199
Testin negatif olabilirlik oranı:	0.005
Test öncesi olma oranı:	0.18
Test sonrası olma oranı:	35.8
Test sonrası olasılık:	% 97.2

Tablo 5. Fransa'da yapılan çalışmada elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri.

Test sonucu	Altın standart yöntem ile AIDS tanısı alanlar		
	Hasta	Sağlam	Toplam
Pozitif	398	460	858
Negatif	2	99140	99142
Toplam	400	99600	100000

Bu verilere göre:

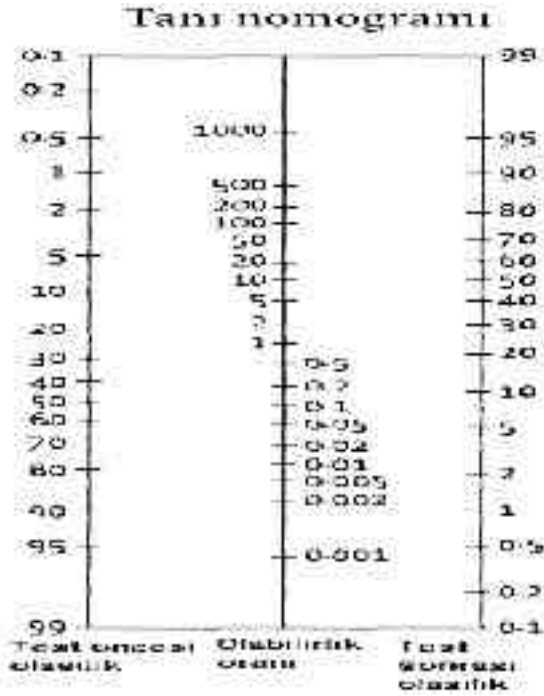
Duyarlılık :	% 99.5
Özgüllük:	% 99.5
Hastalığın görülme sıklığı:	% 0.4
Pozitif öngörü değeri:	% 46
Negatif öngörü değeri:	% 99.99
Testin pozitif olabilirlik oranı:	216
Testin negatif olabilirlik oranı:	0.005
Test öncesi olma oranı:	0.004
Test sonrası olma oranı:	0.86
Test sonrası olasılık:	% 46

Bu sonuçlara göre Fransa'da hastasını değerlendiren bir klinisyen hastasından pozitif sonuç aldığı zaman elindeki veriler ile bu pozitifliği çok daha farklı yorumlayacaktır. Elindeki verilere göre bu testin pozitif öngörü değerinin, yani test pozitif ise testin pozitif olma ihtimalinin o topluluk için %46

olduğunu bilmesi nedeniyle hastasının panik olmamasını tavsiye edip, hastalığın olup olmadığını daha kesin metodlar ile doğrulatmalıdır. %46 pozitif öngörü değeri para ile yazı tura atılmasına yakın bir olasılık sunmaktadır. Yani pozitif çıkan bir kişi doğrulama testinde en azından %50 olasılıkla negatif çıkacaktır. Bununla birlikte Mozambik'te HIV testinden pozitif sonuç alan birinin ise testi %97 olasılıkla pozitifdir. Bu nedenle test sonuçları yorumlanırken ilgili topluluktaki hastalığın görülme sıklığı çok önemlidir. Diğer taraftan test sonucu negatif olan bir kişinin testinin gerçekten negatif olma olasılığı Fransa'da ki kişi için %99.9, Mozambik'teki kişi için ise %99.5'dir. Bu da sonuç negatif çıktığı zaman, kişi çok büyük olasılıkla gerçekten hasta değildir. Burada diğer dikkat edilecek nokta pozitif öngörü değerleri ile test sonrası olasılık değerlerinin aynı olmasıdır. Eğer elimizde o toplum için yapılmış çalışmada gerçek pozitif ve yalancı pozitif değerleri varsa, bu değerlerden çok kolaylıkla pozitif öngörü değeri veya diğer bir ifade ile test sonrası olasılık hesap edilebilir. Eğer bu değerler yok ise duyarlılık, özgüllük ve görülme sıklığı ile ilgili bilgiler varsa yukarıda belirtilen formül ile de pozitif ve negatif öngörü değerleri hesap edilebilir. Eğer test için olabilirlik oranları ve test öncesi olasılık da biliniyorsa çarpma bölme işlemi yapıp daha önce hazırlanmış olan nomogramlardan test sonrası olasılık hesaplanabilir. Aşağıda fağan nomogramı olarak adlandırılan bir nomogram örneği görülmektedir. Nomogramı klinisyenler cebinde taşıyabilir ve bunları hastabaşında kullanabilirler (7, 8,15).

Test sonuçları yorumlanırken de farklı klinik durumlar göz önüne alınmalıdır. Örneğin kişinin PSA düzeyleri değerlendirilirken 40 yaşındaki bir hastanın sonucu ile 60 yaşındaki bir hastanın PSA sonuçları aynı şekilde yorumlanmamalıdır. 60 yaşında prostat kanseri görülme sıklığı, 40 yaşına göre çok daha fazladır. Klinisyen test için hasta seçimine dikkat ederek prevalansı ve dolaylı olarak da testin PÖD'ni artırabilir. Yukarıdaki örnekte

Grafik 1. Fağan nomogramı.



verildiği gibi PSA'yı 50 yaşın üzerindeki erkeklerden isteyerek testin PÖD'ni artırabilir. 50 yaşın altındakilerde prostat kanseri %1 sıklıkta görülmekte iken, 50-64 yaş arasında %16, 64 yaşın üstündekilerde ise %83 oranında görünmektedir (1).

Eğer bir hastalığın toplum içinde görülme sıklığı çok düşük ise testin PÖD'i düşük olacaktır. Diğer bir ifade ile pozitif çıkan bir testin pozitif olma olasılığı zayıf olacaktır. Birçok laboratuvar testi görülme sıklığı yüksek bir toplumda kullanıldığında iyi bir PÖD'ne sahiptir. Görülme sıklığı ve PÖD ilişkisi şu şekilde gösterilebilir (11).

Tablo 6. Hastalık görülme sıklığının PÖD ve NÖD üzerindeki etkisi (8,11).

Hastalık görülme sıklığı %	PÖD, %	NÖD, %
0.1	1.9	99.9
1	16.1	99.9
10	67.9	99.4
50	95	95
100	100	uygulanamaz

Tanı testlerinde duyarlılık ve özgüllük ve prevalansın yorumlanması

Tanı testleri ile ilgili olasılıklar farklı hastalık

alt gruplarında farklı sonuç verirler. Farklı hastalık alt grubunun özelliğine bağlı olarak test öncesi olasılık değişir ve aynı olabilirlik oranı olsa dahi test sonrası olasılık değişir. Buna rağmen benzer hastalık özelliklerine sahip gruplarda, test sonuçlarının yakın değerler vermesi beklenir. Bu tür yaklaşımların bir kliniğe uygulanmasında, o kliniğe başvuran hastaların hastalığının derecesi veya şiddeti, testin test sonrası olma olasılığını ciddi biçimde etkileyebilir. O klinikte görülme sıklığının yüksek olması test sonrası olma olasılığını ciddi biçimde artırır (7).

Her test doğal olarak pozitif olduğu zaman tanıyı koyduran güçte veya negatif olduğu zaman tanıyı dışlatan güçte olmayabilir. Bazen negatif çıkması tanının dışlanmasında çok önemliyken, pozitif çıkması tanın konulmasına yardımcı olmayabilir veya bunun tam tersi de geçerli olabilir. Bunun duyarlılık, özgüllük ve hastalığın görülme sıklığı ile ilişkisi vardır. Örneğin anti CCP testinin Romatoid Artrit için özgüllüğüne göre duyarlılığı daha yüksektir. Özgüllüğün çok iyi olmaması nedeniyle testin pozitif olması çok güçlü bir şekilde hastalığın varlığını tam olarak göstermezken, testin negatif olması güçlü bir şekilde hastalığın olmadığını gösterebilir (18-20).

Aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi hastalığın görülme sıklığı %50 olan bir hastalıkta, duyarlılığı yüksek olan bir test kullanıldığında test negatif çıktı ise o kişinin sağlam olma olasılığı yüksektir. Diğer taraftan özgüllüğü yüksek olan bir test kullanıldığında da test pozitif çıktı ise o kişinin hasta olma olasılığı yüksektir diyebiliriz (9).

Tablo 7. Bir test için duyarlılığın veya özgüllüğün yüksek olmasının PÖD ve NÖD üzerindeki etkisi.

TEST A: Duyarlılık: % 95, Özgüllük: % 60

TEST B: Duyarlılık: % 60, Özgüllük: % 95

	TEST A	TEST B
Hastalığın önceki olasılığı	% 50	% 50
Test pozitif ise hastalık bulunma olasılığı	% 70	% 92
Test negatif ise sağlam olma olasılığı	% 92	% 70

Test kombinasyonları

Kombinasyon testlerinde eğer sıralı yapılacak ise genel olarak önce daha duyarlı testin yapılması ve daha sonra daha özgül testin yapılması daha doğru bir yaklaşımdır. Bu şekilde hastalar kaçınılmamış olacaktır. İlk testin seçimi hangi hastanın ikinci testi yaptırılıp yaptırılmayacağını belirlemek için yapılmakta olsa bile, bu seçim ikili test kombinasyonunun duyarlılık ve özgüllüğünü etkilemeyecektir. Bununla birlikte bu durum toplam maliyeti etkileyecektir (11).

Diğer taraftan tanı için iki farklı test var ise ve bu testleri tanı için kullanmak gerekiyorsa toplam maliyetleri azaltmak için farklı yöntemler izlenebilir. Tanı için her iki testin de pozitif olması gerektiği bir durum için şu örnek verilebilir. Tanıda birbirinden bağımsız olarak kullanılan A ve B testini düşünelim. İki testin kullanılması tanıyı güçlendireceğini kabul edelim. Bu testler sıralı olarak kullanılacak olursa, ilk yapılan test A negatif çıkarsa ikinci testin yapılmayacağını, pozitif çıkarsa ikinci testin yapılacağını düşünelim. İki testte pozitif çıkarsa tanı için pozitif olarak kabul edecek olursak, A ve B tanı için gerekli olduğu için özgüllük artırılmış olacaktır. Eğer test maliyetlerinin aynı olacağını kabul edersek, ilk test daha özgül olan seçilirse, toplam maliyet daha az olacaktır. Buradaki amaç özgüllüğü yüksek olanı ilk test olarak seçerek yanlış pozitifliği azaltmaktır. Bu kural uygulanarak iki test yapıldığında toplam özgüllük artarken, toplam duyarlılık azalacaktır.

Tanı için her iki testten birinin pozitif olmasının tanı için yeterli olduğu durum için şu örnek verilebilir. Eğer tedavi edilebilir bir hastalık varsa ve tedavisinin maliyetinin de ucuz olduğu düşünülürse, her iki testten birinin pozitif olması tanı için yeterli olduğunu kabul edelim. Bu durumda duyarlı yöntemi önce seçmek toplam maliyeti azaltacaktır. Eğer ilk test negatif olursa ikinci testi de yapmak gerekecektir. İkinci testte negatif çıkarsa, test sonuçları negatif olarak yorum-

lanacaktır. Bu durum da ilk test olarak duyarlılığı yüksek olan test seçilirse yanlış negatiflik azaltılacak, ikinci teste gerek kalmayacak ve pozitif çıkanlar tedaviye alınacaklardır. Böylece toplam maliyet daha az olacaktır. Bu kural uygulanarak iki test yapıldığında toplam duyarlılık artarken, toplam özgüllük azalacaktır (11).

Tanı testlerinin hastalık taramalarında kullanılması

Taramalarda hastalık ile ilgili erken bulgulara bakıp hastalık oluşmadan hastalık riskinin tespit edilmesi ve buna göre tedavinin daha erken başlanması amaçlanır. Bu tür yaklaşım ikincil korunma olarak adlandırılır. Bu tür testlerde mümkün olduğu kadar az yanlış negatif veren testler seçilmelidir. Yanlış negatif sonuçlar ile hastalık atlanabilir. Bunun yanında yanlış pozitif sonuçlarda gereksiz tıbbi işlemlere yol açıp, birçok komplikasyona neden olabilir ve aynı zamanda maddi kayba yol açar. Örneğin prostat kanseri taramasında kullanılan PSA testi analizinde yanlış pozitiflerin çok olması, gereksiz prostat biyopsisine neden olacak ve beraberinde komplikasyonlara ve maddi kayba yol açacaktır.

Hastalara yanlış pozitif sonuç vermek psikolojik açıdan da kişileri rahatsız edebilir. Tarama testinin geçerli olabilmesi için kişilerin bu taramadan yarar görmesi lazımdır. Yani taramada yakalanan kişilerin daha uzamış sağ kalım ve daha kaliteli bir yaşam elde etmesi gerekir. Prostat kanseri için PSA, kolon kanseri için dışkıda gizli kan, serviks kanseri için PAP smear ve meme kanseri için mamografi testi sık kullanılan tarama testleridir.

ROC (Receiver Operating Characteristics) eğilileri

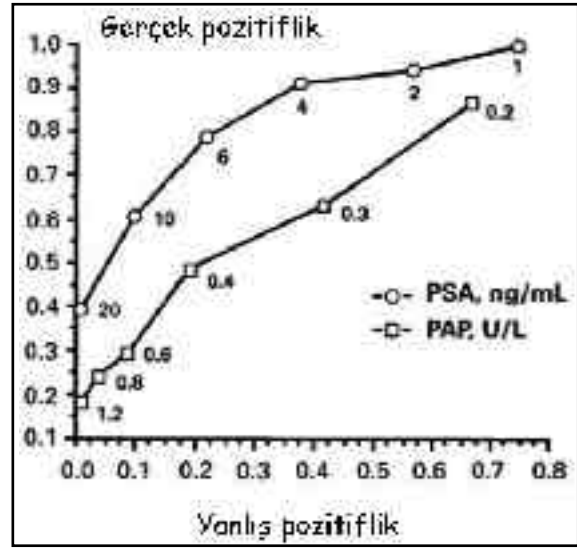
Duyarlılık ve özgüllük oranlarını sadece tablo halinde göstermek bazı sınırlamalar getirmektedir. Bununla beraber eğer bu değerler duyarlılık ve özgüllük çiftine karşı grafik şeklinde gösterilirse, değişik eşik değerlere göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha iyi ifade etmek mümkündür. ROC eğilileri düşman

uçaklarını radarla saptarken duyarlılığı ve özgüllüğü tanımlamak için ilk defa ikinci dünya savaşında kullanılmaya başlanmıştır. ROC eğrisinde duyarlılık y ekseninde, 1-özgüllük ise x ekseninde yer alır (1,21). Bu grafik gerçek pozitif oranları yalnızca pozitif oranlarına karşı çizilerek hazırlanır. Değişik eşik değerlere karşılık gelen noktalar belirlenir, bu noktalar birleştirilir ve eğri elde edilir. İki eksenin başladığı alt noktadan başlayan ve 45 derecelik açı ile uzayan çizgi hastalık ve sağlıklı ayırımı göstermeyen bir eğridir. Bu eğri üzerindeki her noktada duyarlılık da, özgüllük de %50 oranındadır ve eğri üzerinde testi pozitif çıkanların gerçek pozitif olma şansı %50'den fazla değildir. Aynı şekilde negatif çıkan sonuçların da gerçekten negatif olma durumu, yani sağlıklıyı ayırt edebilme yeteneği %50'den fazla değildir. Bu bozuk para atıldığında yazı veya tura gelme şansına eşit bir şanstır. Bir tanı testi bu doğrusal eğriden yukarıya doğru ne kadar uzakta ise duyarlılığı ve özgüllüğü o kadar yüksektir. y ekseninde en üstteki noktada ise testin başarısı duyarlılık ve özgüllükte %100'dür (10). ROC eğrisi ile değişik testlerin performanslarını da birbirleriyle karşılaştırabiliriz. 2x2 tablosunda duyarlılık ve özgüllük gösterilse bile, iki testin değişik eşik değerlere göre karşılaştırılması zordur. ROC eğrisinde testin en duyarlı veya en özgül olduğu noktalar seçilebilir. İki farklı testin ROC eğrisi ile değerlendirilmesinde, eğriler grafik üstünde bir noktada birbirlerini kesse bile, yine de eğri altında kalan alan hangisinin daha fazla ise, genel anlamda o testin performansı daha iyi denebilir. Buna rağmen bir testin eğri altında kalan alanı itibarıyla performansı diğerine göre düşük olsa bile, farklı bir eşik değerinde duyarlılığı ve özgüllüğü diğer teste göre iyi olabilir ve bu noktada klinik değeri diğerine göre daha yüksek olabilir. Eğer bu belirli bölgede yüksek duyarlılığa sahipse ve yüksek duyarlılık tercih edilecekse o bölgede bu test tercih edilebilir (10).

Grafikte 1'de görüldüğü gibi prostat kanseri ve BPH tanısında PSA ve PAP (prostatik asit

fosfataz) karşılaştırılmıştır. Hangi eşik değeri seçilirse seçilsin her noktada PSA, PAP'a karşı daha duyarlı ve özgül olduğu görülmektedir. PSA için eğri altında kalan alan PAP'ın eğrisinde altta kalan alandan daha büyüktür ve bu da PSA'nın prostat kanseri tanısında daha iyi bir performansa sahip olduğunu göstermektedir. Eğer eğriler grafik üstünde bir noktada birbirlerini keserse, yine de eğri altında kalan alan hangisinde daha fazla ise, o testin performansı daha iyi bir denilebilir (1).

Grafik 2. PSA ve PAP testlerinin performanslarının ROC grafiği üzerinde gösterilmesi (1).



Eşik değerler, eğriyi oluşturmak için gerekli olmalarına rağmen grafik üstünde gösterilmez.

Bir laboratuvar testinin toplam performansının değerlendirirken testin toplam etkinliği kullanılabileceği gibi, ROC eğrisinin altında kalan alan hesaplanarak da testin genel anlamda performansı belirlenebilir. Tanısal testin toplam etkinliği eğer elde yeterli veri var ise $GP + GN / GP + GN + YP + YN$ formülünden hesaplanabilir. Diğer bir şekilde ise ROC eğrisinin altında kalan alan non-parametrik Mann-Whitney yöntemi ile istatistiksel olarak hesaplanarak saptanabilir. Bu değer her zaman için ≥ 0.5 'dir. Tanısal testin ayırım gücüne bağlı olarak 1 (iki grup arasında ideal ayırımı gösterir) ile 0.5 (iki grup sonuçları arasında farklı bir dağılım olmaması) arasında

bir değer alır. Eğri altındaki alan toplam testin tanısal doğruluğunun bir ölçüsü olup 0.5 ile 0.7 düşük bir tanısal doğruluğu gösterirken, 0.7 ile 0.9 arası orta ve > 0.9 ise testin yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu gösterir. 0.9'luk bir alan; hastalıklı gruptan seçilmiş bir birey, sağlıklı gruptan seçilmiş bir bireye göre % 90 olasılıkla daha yüksek bir pozitif test sonucu vereceğini gösterir (10).

Kliniklerde birçok durumda bir hastalık için iki farklı testin performansı karşılaştırılır. İki testin korelasyonuna bakılarak testlerin uyumu konusunda bilgi edinilebilir. Bu değerlendirmede hangisinin daha doğru olduğu konusunda yorum yapmak zordur. Doğru olan testlerin hastalık için duyarlılık ve özgüllük çiftlerine göre değerlendirilerek karşılaştırılmasıdır. Bu yöntemde testlerin performansı ROC eğrileri kullanılarak testlerin eğri altındaki alanları hesap edilerek hangisinin daha etkin olduğu söylenebilir (11).

ROC eğrilerinden başka nokta diagramlar ve histogramlar ile de testlerin karakteristikleri incelenebilir. Nokta diagramların avantajı farklı eşik değerlere göre tek tek olguları kolayca diagram üstünde gösterebilmesidir. ROC eğrilerinin avantajları şöyle sıralanabilir. Grafiksel olarak gösterilmesi nedeniyle anlaması daha kolaydır. Birçok eşik değere göre test performansı değerlendirilebilir. Görülme sıklığından bağımsızdır. İki farklı testin performansı görsel olarak incelenebilir. Duyarlılık ve özgüllük değerleri grafikten doğrudan doğruya elde edilebilir. Sıklık histogramları ve nokta diagramları bu değerleri vermez (11).

KAYNAKLAR

1. Wians FH. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? Labmedicine 2009; 40(2): 105-13.
2. Burke D. Laboratory Medicine in the 21st Century. Am J Clin Pathol 2000; 114(6): 841-6.
3. Forsman RW. Why is the laboratory afterthought for managed care organisations? Clinical Chemistry 1996; 42(5): 813-6.

4. Khromova V, Gra y TA. Learning needs in clinical biochemistry for doctors in foundation years. Ann Clin Biochem 2008;45(Pt 1): 33-8.
5. McNeely MD. Computer-Assisted Laboratory Test Ordering and Interpretation. Labmedicine 2006; 37(10): 623-6.
6. Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N. Laboratory Medicine: Challenges and Opportunities. Clinical Chemistry 2007; 53(10): 1730-3.
7. Topuzoğlu A, Ay P. Kanita Dayalı Tıp: Klinik Epidemiyolojik Araştırmaların Eleştirel Değerlendirilmesi. İstanbul: Zero Prod; 2007. p.107-47.
8. Scherokman B. Selecting and Interpreting Diagnostic Tests. The Permanente Journal 1997; 1(2): 3-7.
9. Kaplan C. Use of the Laboratory. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. p.40-8.
10. Soreide K. Receiver-operating characteristic curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research. J Clin Pathol 2009; 62(1): 1-5.
11. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th edition. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders; 2006. p.409-22.
12. Warner J. Clinicians' guide to evaluating diagnostic and screening tests in psychiatry. Advances in Psychiatric Treatment 2004; 10: 446-54.
13. Leeflang MMG, Moons K, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in Sensitivity and Specificity Caused by Data-Driven Selection of Optimal Cutoff Values: Mechanisms, Magnitude, and Solutions. Clinical Chemistry 2008; 54(4): 729-37.
14. Spitalnic S. Test properties I; Sensitivity, Specificity and Predictive values. Hospital Physician 2004; 9: 27-31.
15. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. Acta Paediatrica 2006; 96(4): 487-91.
16. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. J Clin Epidemiol 2003; 56(11): 1129-35.
17. Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce, Steven C. Kazmierczak; Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation, 4th ed. St. Louis Missouri; Mosby: 2003. p.362-77.
18. Bas S, Pergener T, Seitz M, Tiercy JM, Lombard PR, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti CCP antibodies, anti keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology 2002; 41(7): 809-14.
19. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. Q J Med 2007; 100(4): 193-201.

Köseoğlu MH. ve uhadar S.

20. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(11): 797-808.
21. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation* 2007; 115(5): 654-7.

Yazıřma adresi:

Dr. Mehmet H. Köseoğlu
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya, İzmir
