

**PROSTAT KANSERİ TANISI KOYMADA
KULLANILAN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ ARASI
UYUMUN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Şeyma YAŞAR

BİYOİSTATİSTİK ve TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU**

Yüksek Lisans Tezi – 2018

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT KANSERİ TANISI KOYMADA KULLANILAN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ
ARASI UYUMUN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Şeyma YAŞAR

Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Tarafından TYL-2017-790 Proje numarası ile desteklenmiştir.

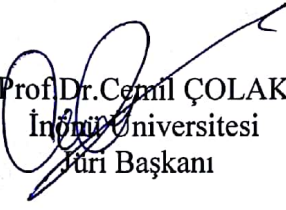
MALATYA

2018

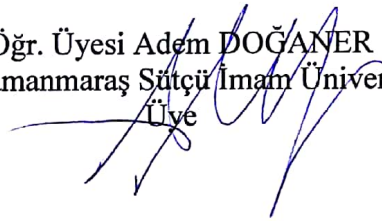
KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan **Şeyma YAŞAR'ın “ Prostat Kanseri Tanısı Koymada Kullanılan Ölçüm Yöntemleri Arası Uyumun İstatistiksel Yöntemler ile Değerlendirilmesi”** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/12/2018


Prof. Dr. Cemil ÇOLAK
İnönü Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İnönü Üniversitesi
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2018 tarih ve 2018/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Doğruluk-Kesinlik.....	3
2.2. Ölçüm Hatası.....	4
2.3. Geçerlik	5
2.4. Güvenirlik.....	6
2.5. Yöntem Karşılaştırma Çalışmalarında Uyumun Değerlendirilmesi	7
2.6. Yöntemler Arası Uyum Değerlendirmek için Geliştirilen İstatistiksel Yaklaşımlar	8
2.6.1. Tanımlayıcı Yöntemler	8
2.6.1.1. Saçılım Grafiği	9
2.6.1.2. Bland-Altman Grafiği	9
2.6.2. Ölçeklendirilemeyen Uyum İndisleri	10
2.6.2.1. Bland-Altman Yöntemi ile Uyum Sınırları (BAUS).....	10
2.6.3. Ölçeklendirilebilen Uyum İndisleri.....	16
2.6.3.1. Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK).....	16
2.6.3.1.1. İki Yönlü Karma Etki Modeli	17
2.6.3.1.2. Çalışma Tasarımına Göre SKK Tahminleri	19
2.6.3.2. Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı (KKK).....	21
2.6.4. Regresyon Yöntemleri.....	22
2.6.4.1. Deming Regresyon (DR) Yöntemi.....	23

2.6.4.2. Passing-Bablok (PB) Yöntemi	25
3. MATERYAL VE METOT.....	27
3.1. Araştırmanın Türü	27
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	27
3.3. Örneklem Büyüklüğü	27
3.4. Çalışma İzni.....	27
3.5. İstatistiksel Analiz	27
4.BULGULAR	29
4.1. Bland Altman (BA) Yöntemi	29
4.2. Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK).....	32
4.2.1. Patoloji ve BT Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin SKK Değeri İncelenmesi.....	32
4.2.2. Patoloji ve MR Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin SKK Değeri İncelenmesi.....	33
4.3. Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı (KKK).....	33
4.3.1. Patoloji ve BT Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin KKK Değeri İncelenmesi	33
4.3.2. Patoloji ve MR Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin KKK Değeri İncelenmesi	34
4.4. Deming Regresyon (DR) Yöntemi.....	34
4.4.1. BT ve Patoloji ile Elde Edilen Ölçüm Değerleri Arasındaki Uyumun Değerlendirilmesi	34
4.4.2. MR ve Patoloji ile Elde Edilen Ölçüm Değerleri Arasındaki Uyumun Değerlendirilmesi	35
4.5. Passing-Bablok (PB) Regresyon Yöntemi	36
4.5.1. BT Ve Patoloji İle Elde Edilen Ölçüm Değerlerine İlişkin PB Regresyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi.....	37

4.5.2. MR Ve Patoloji İle Elde Edilen Ölçüm Değerlerine İlişkin PB Regresyon

Yöntemi ile Değerlendirilmesi	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER	46
EK-1. Özgeçmiş	46
EK-2. Etik Kurul Onay Formu	47

TEŐEKKÜR

Akademik eğitimim ve çalıŐmalarımın yanı sıra g¼nl¼k yaŐantımda bilgi, birikim ve deneyimleri ile bana yol g¼steren ve destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve önerileriyle bana ıŐık tutan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cemil ÇOLAK'a ve aynı b¼l¼mde g¼rev yaptığım çok kıymetli asistan arkadaşlarıma sonsuz teŐekk¼r ve saygılarımı sunarım. Bu s¼rete yardımını hiç esirgemeyen, destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme, eŐim Sedat YAŞAR'a ve oğlum Muhammed Ali YAŞAR'a sonsuz teŐekk¼r ederim.

Arş. G¼r. Şeyma YAŞAR

ÖZET

Prostat Kanseri Tanısı Koymada Kullanılan Ölçüm Yöntemleri Arası Uyumun İstatistiksel Yöntemler ile Değerlendirilmesi

Amaç: Teknolojik gelişmelerle birlikte geliştirilen her yeni yöntemin doğruluğunu ve kesinliğini tespit etmek için var olan referans yöntemi ile uyumunun karşılaştırıldığı yöntemler de ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın amacı, prostat kanserini tanımlamada kullanılan “Bilgisayarlı Tomografi” ve “Manyetik Rezonans” görüntüleme yöntemlerinin referans yöntem olan patoloji ile uyumunu bu yöntemler ile değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada erkeklerde en yaygın kanser türü olan 37 prostat kanseri hastasına ait veriler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji Anabilim Dalı'ndan alınmıştır. Prostat kanseri hastalarına ait Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans sonuçları ile referans yöntem olan patoloji sonuçlarının arasındaki uyumu değerlendirmede Bland-Altman, Sınıf-içi Korelasyon Katsayısı, Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı, Deming Regresyon ve Passing-Bablok yöntem karşılaştırma yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Yapılan analizler sonrasında veri yapısına en uygun olan Bland-Altman yöntemi ile Bilgisayarlı Tomografi-Patoloji ve Manyetik Rezonans-Patoloji arasındaki uyum değerlendirilmiştir. Sonuç olarak Bilgisayarlı Tomografi-Patoloji ölçüm farklarına ilişkin ortalama değerleri -2.42 ve standart sapması 33.50'dir. Benzer şekilde, Manyetik Rezonans-Patoloji ölçüm değerlerinin farklarına ilişkin ortalama değerleri 4.14 ve standart sapması 26.78'dir.

Sonuçlar: Bland-Altman yöntemi sonuçlarına göre patoloji yöntemi ile elde edilen tümör boyutları Bilgisayarlı Tomografi sonucu elde edilen ölçüm değerlerinden ortalama 2.4 daha küçük, MR görüntüleme tekniği ile elde edilen ölçüm değerlerinden ise ortalama 4.1 cc daha büyük bulunabilir. Sınıf içi Korelasyon Katsayısı ve Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı değerleri incelendiğinde Manyetik Rezonans'ın Bilgisayarlı Tomografi'ye göre patoloji sonuçları ile daha uyumlu olduğu gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bland-Altman, Deming regresyon, Passing-Bablok regresyon, Prostat kanseri, Sınıfiçi korelasyon katsayısı, Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon)katsayısı.

ABSTRACT

The Evaluation of Agreement between the Measurement Methods Used in the Diagnosis of Prostate Cancer with the Statistical Methods

Aim: With technological developments, methods have been developed to compare the compatibility of the existing reference method with the current method to determine the accuracy and precision of each new method developed. The aim of this study is to evaluate the compatibility of the "Computed Tomography" and "Magnetic Resonance" methods which are imaging techniques used to describe prostate cancer with the pathology accepted as the reference method with these methods.

Material and Method: In this study, 37 prostate cancer patients, the most common type of cancer in men, were taken from Inonu University Turgut Ozal Medical Center Urology Department. The agreement between Computed Tomography and Magnetic Resonance results of prostate cancer patients and the pathology results were evaluated Bland-Altman, Inter-class correlation coefficient, Concordance Correlation Coefficient, Deming Regression and Passing-Bablok method comparison methods.

Results: After the analyzes, the agreement between Computed Tomography-Pathology and Magnetic Resonance-Pathology was evaluated with Bland-Altman method. As a result, the mean value of the computed tomography-pathology measurement differences is -2.42 and the standard deviation is 33.50. Similarly, the mean value for the differences in the Magnetic Resonance-Pathology measurement differences is 4.14 and the standard deviation is 26.78.

Conclusion: Among the applied methods, Bland-Altman method is the most suitable method for data structure. According to the results of Bland-Altman method, the tumor size obtained by the pathology method can be found to be 2.4 smaller than the mean values obtained from the Computed Tomography results and an average of 4.1 cc from the measurement values obtained by Magnetic Resonance imaging technique. When Inter-class correlation and Concordance Correlation Coefficient values were examined, it was observed that Magnetic Resonance was more compatible with the pathology results than Computed Tomography.

Keywords: Bland-Altman, Deming regression, Passing-Bablok regression, Prostate cancer, Interclass correlation coefficient, Concordance correlation coefficient.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
BA	: Bland-Altman
BAUS	: Bland-Altman Uyum Sınırları
DR	: Deming Regresyon
PB	: Passing-Bablok
SKK	: Sınıf içi Korelasyon Katsayısı
KKK	: Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı
GA	: Güven Aralığı
AS	: Alt Sınır
ÜS	: Üst Sınır
SH	: Standart Hata

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 1.1: “Doğruluk” ve “Kesinlik” istatistiksel kavramların şekilsel olarak ifadesi	3
Şekil 1.2: Hata Türleri Arasındaki İlişki.....	5
Şekil.4.1: Tümör ölçüm değerlerinin Patoloji ve BT yöntemlerine ilişkin BA Yöntemi Grafiği.....	30
Şekil.4.2: Tümör ölçüm değerlerinin Patoloji ve MR yöntemlerine ilişkin BA Yöntemi Grafiği.....	31
Şekil.4.3: BT ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR Grafiği.....	35
Şekil.4.3. MR ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR Grafiği.....	36
Şekil.4.5: Patoloji ve BT ölçümlerine ilişkin PB Regresyon Grafiği	37
Şekil.4.6: Patoloji ve MR ölçümlerine ilişkin PB Regresyon Grafiği	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo.1: Varyans analizi modellerine ait varyans bileşenleri	18
Tablo.2: Sınıf içi korelasyon katsayısının yorumlanması	19
Tablo.3: Uyum ilişkisi (Konkordans korelasyon) katsayısının yorumlanması	22
Tablo.4.1: BA istatistiksel yöntemi uygulanan Patoloji ve BT ölçümlerine ait sonuçlar	30
Tablo.4.2: BA yöntemi uygulanan Patoloji ve MR ölçümlerine ait sonuçlar	32
Tablo.4.3: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri arasındaki SKK tahmini.....	33
Tablo.4.4: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile MR görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri arasındaki SKK tahmini.....	33
Tablo.4.5: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri için KKK tahmini	34
Tablo.4.6: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile MR görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri için KKK tahmini	34
Tablo.4.7: BT ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR Analizi Sonuçları.....	34
Tablo.4.8: MR ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR analizi sonuçları	35
Tablo.4.9: BT ve Patoloji değerlerine ilişkin PB regresyon yöntemi sonuçları	37
Tablo.4.10: MR ve Patoloji değerlerine ilişkin PB regresyon yöntemi sonuçları.....	38

1. GİRİŞ

Prostat kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen erkek kötü huylu tümürüdür. Yavaş ilerleyen bir kanser çeşidi olmasına rağmen dâhil olduğu kanser grupları ile birlikte düşünüldüğünde en sık ölüm ile sonuçlanan ikinci kanser türüdür (1, 2).

Prostat kanseri tanısında günümüzde prostattan alınan iğne biyopsi ile patolojik değerlendirme sonucunda karar verilmektedir. Tümör tanısı kesinleşen olgularda kanser evreleme sürecinde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)'dir.

Teknolojik gelişmeler sayesinde BT cihazları ile izotropik görüntülemenin yanı sıra çok fazlı kontrastlı olarak incelemeler de mümkün olabilmektedir. Fakat yetersiz olan yumuşak doku ve çözünürlükte var olan kontrasttan dolayı prostat bezi yapısına ilişkin detaylı bilgiyi vermekte başarılı bir görüntüleme tekniği değildir. Buna karşılık belirgin bir şekilde kanlanma farkı meydana gelen tümör ya da nüks bölgelerini tespit edebilir. Lenf nodlarını belirlemede de oldukça başarılıdır (3).

MR görüntüleme cihazı ise kontrast çözünürlüğünün oldukça yüksek olması sebebiyle prostat bezine ilişkin içi yapının incelenmesinde en başarılı olduğu kabul edilen radyolojik yöntemdir. Anatomik bilgiyi ayrıntılı olarak göstermesinin yanı sıra patolojik göstergeleri de ortaya koyması, diğer görüntüleme yöntemlerinden daha ön plana çıkmasına neden olmaktadır (4, 5).

Teknolojik olarak gelişmekte olan bilim dünyasında, her geçen gün daha önceki yöntemlerden daha iyi performans gösterdiği düşünülen yöntemler önerilmektedir. Kalp atım hızı, HbA1c seviyesi gibi klinik değerleri ölçmek için kullanılan eski yöntemlerin yerini yeni geliştirilen yöntemler alabilir. Fakat bunun için klinisyenler, diğer etkenlerin etkisi üzerinden kaldırılmış olan denek veya konunun gerçek değerini saptaması mümkün değildir. Yapılan ölçümlerin bir miktar hata içermesi kaçınılmazdır. Daha basit olarak doğru ve güvenilir ölçüm değeri, yapılan yeni ölçümün değerinin gerçeği ile aynı olması ya da gerçek değer ile arasında belirli bir uyum olmasıdır. Fakat yapılan yeni ölçüm tam olarak gerçek değer ile uyuşmayabilir. Yeni ölçüm ancak bir miktar göz ardı edilebilir bir hata ile kabul görebilir. Bundan dolayı, bulunan yeni yöntem test edilirken gerçek değerlerle değil de referans bir yöntem ile

karşılaştırılır. Klinisyenler, parametre ölçmede kullanılan ve daha öncekine göre ucuz ve hızlı sonuç veren yeni bir yöntem keşfettiklerinde, yeni yöntemi mevcut kullanılmakta olan yöntem (referans) ile kıyaslayarak iki ölçümün ne kadar uyumlu olduğunu bulmaya çalışırlar. Uyumdan kasıt iki yöntem sonucu elde edilen değerlerin eşit olmasıdır. Farklı yöntemlerle elde edilen aynı parametreye ait ölçümler, çoğunlukla tam bir uyum göstermez. Ancak referans yöntem ile yeni yöntem arasındaki farkın ne kadar olduğunu söylemek mümkündür. Eski yöntem yerine yeni yöntemin kullanılabilir olması, bu farkın klinik olarak yorumlanmada sıkıntı yaratacak seviyede olmamasına bağlıdır (6).

İki ölçüm metodu arasındaki uyumu incelemeye farklı istatistiksel yöntemler kullanılır. Önceden yapılmış olan yöntemler arası uyumu karşılaştırma çalışmalarında, genel olarak klasik yöntemler kullanılmıştır. Fakat bilinen bu yöntemlerin vermiş olduğu yanlış sonuçlar, alternatif yöntemlerin önerilmesine sebep olmuştur. Yöntemler arası uyumu değerlendirmek için kullanılacak mevcut yaklaşımlardan bazıları aşağıdadır:

1. Tanımlayıcı Yöntemler

- Saçılım Grafiği
- Bland-Altman Grafiği

2. Ölçeklendirilmeyen Özet İndisler

- Bland-Altman yöntemi ile uyum sınırları

3. Ölçeklendirilebilen Özet İndisler

- Sınıf-İçi Korelasyon Katsayısı
- Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı

4. Regresyon Yöntemi

- Deming Regresyon Modeli
- Passing-Bablok Regresyon Modeli

Planlanan bu çalışmanın amacı, ölçümler arası uyumu belirlemek amacıyla yapılan yöntem karşılaştırma yöntemlerinden bazılarını açıklamak ve aralarındaki ilişkiyi bir örnek üzerinden irdelemektir.

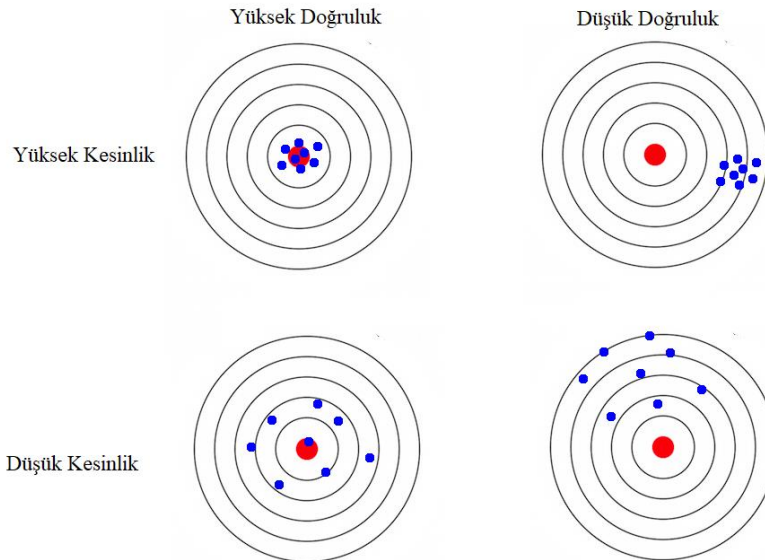
2. GENEL BİLGİLER

“Uyum” kavramını ve ölçümler arasındaki uyumu ölçmek için kullanılan yöntemleri anlayabilmek amacıyla, sıklıkla bahsedilen “Güvenirlilik”, “Geçerlilik”, “Ölçüm Hatası”, ve “Doğruluk-Kesinlik” kavramlarını verelim.

2.1. Doğruluk-Kesinlik

Birçok alanda, “doğruluk” kavramı bir nicelik için ölçümle elde edilen değer ile gerçek değer arasındaki yakınlıktır. “Kesinlik” kavramı ise koşullar aynı iken alınan tekrarlı ölçümlerde aynı değeri elde etme durumudur. Fakat çoğu zaman bu iki kavram aynı anlamda kullanılmaktadır. Doğruluk, “hatadan arınmışlık” veya “standart ya da gerçek değer ile ölçüm sonucu elde edilen değerlerin birbiri ile uyum derecesi” olarak tanımlanabilir. Kesinlik ise, “ölçümlerin saflığı” veya “tekrar tekrar elde edilen ölçümlerin yakınlık derecesi” olarak tanımlanır. Bu iki kavram arasındaki ince çizgi “gerçek (referans) değere” ihtiyaç olup olmamasıdır (7).

Bu iki kavram arasındaki ilişki şekilsel olarak Şekil 1.1’de gösterilmektedir.



Şekil 1.1: “Doğruluk” ve “Kesinlik” istatistiksel kavramların şekilsel olarak ifadesi

Şekil 1.1’de, noktaların en içteki oval pencere içerisinde bulunması yapılan ölçümlerin yüksek doğruluğa sahip olduğu anlamına gelirken, birbirlerine olan yakınlığın ise verilerin ölçümlerinin yüksek kesinliğe sahip olduğu anlamına gelir.

2.2. Ölçüm Hatası

Ölçüm hatası, bir değişken için ölçüm ile belirlenen değeri ile gerçek değeri arasındaki farktır. “Hata” terimi istatistiksel anlamda bağımsız değişken tarafından açıklanamayan değişkenliğin tüm kaynakları olarak tanımlanır (8). Ölçüm hataları gözlemciden, ölçümün gerçekleştiği ortamdan, ölçüm aracından ya da yönteminden ve deneklerin bu faktörlerin tamamıyla olan etkileşiminden kaynaklı olabilir.

Klinik çalışmalarda sonuçların güvenilir olması tam olarak neredeyse imkânsızdır. Çünkü yapılan ölçüm aletlerinden, gözlemcilerden, bu ölçümleri yapan kişilerden kaynaklı ölçümlerde bir miktar hata olması olasıdır, benzer şekilde ölçüm sonuçları da uyumlu olmayabilir. Dolayısıyla, ölçüm sonucu elde edilen değer (x_i), gerçek değer (t_i) ve hata (e_i) olmak üzere

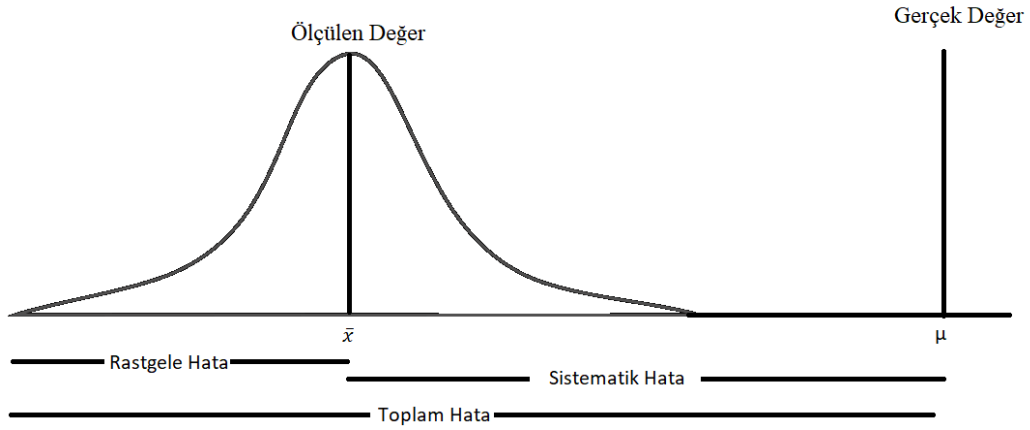
$$x_i = t_i + e_i$$

olarak ifade edilebilir. Hata türleri “sistemik hata” ve “rastgele hata” olarak ikiye ayrılır. Sistemik hatanın ise “sabit hata” ve orantısal hata” olmak üzere iki farklı türü vardır.

Sistemik hata (bias) ölçüm ile belirlenen değer ile gerçek değer arasındaki uzaklıktır. Sistemik hata ölçümü yapanın kim olduğuna, ölçüm koşullarına ve ölçülen büyüklüğe göre değişim gösterebilir. Her ölçümde hata miktarının aynı olması, değişmemesi “sabit hata” olarak tanımlanır. Ölçümlerin büyüklüğüne bağlı olarak orantılı bir şekilde artan veya azalan hataya “orantısal hata” denir.

Rastgele hata, ölçüm sonuçlarının oluşturduğu veri setindeki değerlerin ortalama civarında meydana getirdiği dağılıma bağlı olarak farklılık gösterir. Rastgele hatanın ölçüsü bir yayılım ölçütü olan standart sapma (s) düzeyidir. Hataya kaynak olan sebep bilinemez. Şans eseri ortaya çıkan hatadır. Rastgele hata ortalaması fazla sayıda ölçüm yapılarak sifıra yaklaşır (9).

Rastgele hata ile sistemik hatanın toplamı matematiksel hata olarak “toplam hata” yı tanımlar ve Şekil 1.2’deki gibi ifade edilebilir.



Şekil 1.2: Hata Türleri Arasındaki İlişki

Rastgele hatanın mümkün olduğu kadar en aza indirilmesi, temelde 3 etkene bağlı olduğu söylenebilir. Bunlar;

- Örneklem Büyüklüğü,
- Örnekleme Yöntemi,
- Araştırılan özelliğin ölçüme bağlı değişkenliği (varyansı)

Olarak sıralanabilir. Bir diğer hata türü olan sistematik hatanın azaltılması ise, ölçüm yapılacak olan cihazın kalibrasyonunun yapılması, uygun ölçüm yönteminin seçilmesi, düzenli hata miktarlarının hesaplanıp yapılan ölçümlere düzeltme olarak eklenmesi ile mümkündür (10).

2.3. Geçerlik

Geçerlik, bir yöntemin ölçmek istediği özelliği başka bir etken altında kalmadan ve doğru ölçmesi durumudur (8). Geçerlik bir yöntem kullanılmadan önceden incelenmesi ve göz ardı edilmemesi gereken ölçüttür. Seçilen kıstaslara göre önemli geçerlik türleri vardır. Bunlar “İçerik Geçerliği”, “Yapı Geçerliği”, “Ölçüt Geçerliği” olarak sıralanabilir. “İçerik geçerliğine” sahip bir yöntem incelenen konuda önemli alt konuları içerir. Kaygı gibi doğrudan ölçülemeyen bir değişkeni ölçmek için kullanılan yöntemlerde bulunması istenen geçerlik ölçüsü ise “yapı geçerliği”dir. Referans olarak belirlenen bir değer için geçerliğin belirlenme aşamasına ise “ölçüt geçerliliği” denir. Ölçüt geçerliğinin bir kolu olan “uyum geçerliği”; geçerliliği kabul edilen, referans olarak kullanılan bir yönteme kıyasla kişiye zararı daha az olan ya da zaman bakımından tasarruf edilmesini sağlayacak başka bir yöntemin varlığında kullanılan bir geçerlik ölçütüdür. Diğer kolu olan “kestirim geçerliği” ise değişkenlerden elde edilen ölçümleri

kullanarak referans değerin kestirim derecesidir. Başka bir deyişle referans ölçümü kestiren yöntemdir (7).

2.4. Güvenirlik

Bir yöntemin aynı değişkenin değerini ölçmede birden fazla uygulanması durumunda ölçüm sonuçlarının aynı olması istenir. Bu bilgiler ışığında güvenirlik için birkaç farklı tanım yapılır. “Güvenirlik”, bir yöntemin uygulanması sürecinde ölçümle elde edilen sonuçların birbirleriyle olan tutarlılığıdır. “Güvenirlik”, bir değişkenin birbirinden bağımsız ölçümlerin kararlılığıdır. Güvenirlik, zamana karşı değişmezlik ölçüsüdür (8). Güvenirlik, bir yöntemin geçerliğini etkileyen bir etkidir. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken bir özellik, geçerli olan bir yöntemin aynı zamanda güvenilir olmasıdır; çünkü ölçmek istediğini değeri ölçen yöntem, aynı değişken hakkında her zaman aynı sonucu vermelidir. Fakat güvenilir bir test her zaman geçerli olmayabilir. Örneğin voleybol branşında voleybol kabiliyetini ölçmede kullanılan yöntem “parmak pas” metodudur. Bu metodun işleyişi belirli uzaklıkta, yükseklik ve süre altında duvara çarpan top sayısıdır. Bu metoda bağlı olarak uygulanacak güvenirlik çalışmasında, ölçmek istenilen beceriyi kötü ve belki de kurallara aykırı şekilde oynayarak bu metodun güvenilir olduğunu düşündürebilir. Fakat metodun doğru biçimde uygulanmaması metodun geçerli olmadığını gösterir. Sonuç olarak metodun güvenilir olması geçerli olmasını garantilememektedir.

Genel olarak iki farklı güvenirlik çeşidi vardır.

- Göreceli Güvenirlik
- Mutlak Güvenirlik

Göreceli güvenirlikte bazı farklı korelasyon katsayılarına ihtiyaç duyulur. Bir grup bireyin aynı zaman içinde yapılan ölçümden ölçüme, günden güne ya da değerlendiriciden değerlendiriciye olan durumunun aynı kalabilme derecesinin bir göstergesidir (9).

Öte yandan mutlak güvenirlik ise ölçümü yapılan değişkenin ölçümleri arasındaki değişimin ölçüsünü gösteren ölçüttür. Başka bir deyişle ölçülen değişkenin aynı zaman içinde ya da farklı birkaç zaman içinde alınan ölçümlerinden beklenen değişimin ölçüsüdür (9).

2.5. Yöntem Karşılaştırma Çalışmalarında Uyumun Değerlendirilmesi

Yöntemler arası karşılaştırmalarda aynı kişi veya denekten farklı yöntemlerle alınan ölçümler arasındaki uyum merak konusudur. Fakat aynı koşullarda aynı yöntemle bir kişiden tekrar tekrar alınan ölçüm sonuçları ya da aynı amaca hizmet eden yöntemlerle aynı kişiden alınan ölçümler, her ölçüm esnasında ortaya çıkması kaçınılmaz olan hata değerinden dolayı birebir aynı olamazlar. Bu sebepten dolayı ölçüm sonuçları arasındaki ilişkinin yani diğer deyişle uyumun belirlenmesi gerekir.

Uyum ile doğruluk (accuracy) ve kesinlik (precision) kavramlarından da bahsedebiliriz. Aynı zamanda ölçüm değerlerinden birisini referans değer olarak düşünürsek, uyum geçerlik kavramını da ilgilendirir. Ölçümlerin tamamının aynı dağılıma sahip olduğunu kabul edersek, ölçüm sonucu elde edilen değerlerin ortalamaları etrafındaki kesinliği (precision) uyum ile değerlendirilir. Ölçüm ile belirlenen değerler arasında belirli bir uyumsuzluk mevzu bahis olursa, bu uyumsuzluğun sebebinin sistematik hata mı yoksa rastgele hatadan mı meydana geldiği tespit edilmelidir. Sistematik hata kalibrasyon yardımıyla genellikle sabitlenebilirken, rastgele hata durumunda ise bu durumu kontrol altında tutmak oldukça zordur (7).

Uyum düzeyinin belirlenmesinde ilk adım aynı kişi üzerinden farklı iki yöntem ile alınan ölçüm değerlerinin birbirinden olan farkının belirlenmesidir. Eğer bütün çalışmaya dâhil edilen kişiler üzerinden elde edilen ölçümler arasındaki fark sıfır eşit olursa kullanılan iki yöntem arasındaki uyumun mükemmeldir. Ancak ölçüm sonucu elde edilen değerler genellikle bir ölçüde hata içerdiğinden bu durum çok da olası değildir.

Uyum mutlak uyum ve ilişkisel uyum olarak ikiye ayrılır. Aslında mutlak uyum ilişkisel uyum olarak ifade edilen kavramın özel durumudur. Eğer uyumu ölçüm sonucu elde edilen değerler arasındaki fark olarak tanımlarsak mutlak uyumdan bahsetmiş oluruz. İlişkisel uyum denilince ise yöntemlerden bir tanesi ile elde edilen ölçümleri diğer yöntemden elde edilen ölçüm sonuçlarının bir fonksiyonu olarak ifade etmek akla gelir. İlişkisel uyum çoğunlukla sosyal bilimlerde karşılaşılan bir kavram iken mutlak uyum ise daha çok biyomedikal veya sağlık alanlarında kullanılan bir kavramdır (11).

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında bir diğer sık karşılaşılan kavram güvenilirliktir. Bazı kaynaklara göre (12, 13) bir kişiden ölçüm sonucu elde edilen sonuçların birbirinden farklılığının ne kadar olduğunu belirlemede uyumu kullanırken, kişiler arasındaki ölçüm sonucu elde edilen sonuçlar arasındaki farkın derecesini belirlemede güvenilirliği kullanırlar (7).

Güvenirlilik değerlendirilirken kişiler arasındaki değişkenlik, ölçüm hatası ile ilişkilidir ve kişilerin birbirinden ne kadar farklı olduğu hakkında bilgi verir. Eğer kişilerden elde edilen ölçümler farklıysa, var olan ölçüm hatası kişiler arasındaki farkın tespitinde engel olmayacaktır. Ancak ölçüm sonucu elde edilen sonuçlar çok yakın değerler ise ölçüm hatası kişiler arası farkı ortaya koyamayacak ve güvenirlilik parametreleri çok küçük hesaplanacaktır. Bu sebeple, homojen bir ana kütlede güvenirlilik düşük çıkarken uyum yüksek bulunabilir. Heterojen ana kütlelerde ise durum tam tersi olabilir. Yani güvenirlilik yüksek iken, uyum düşük çıkabilir. Bu durum genellikle uyumu değerlendirme yaparken ölçeklendirilemeyen indisler kullanıldığında, güvenirliliği değerlendirmede ise ölçeklendirilebilen indisler kullanıldığında gerçekleşir (7).

Bu tez çalışmasında yöntemler arası uyumu değerlendirmede sıkça kullanılan istatistiksel yaklaşımları tanımlayıp sağlık alanında bir uygulama ile sonuçları tartışılacaktır.

2.6. Yöntemler Arası Uyumu Değerlendirmek için Geliştirilen İstatistiksel Yaklaşımlar

Tez çalışmasının bu bölümünde, yöntemler arası uyumu değerlendirmede kullanılan istatistiksel yaklaşımlar

1. Tanımlayıcı Yöntemler
2. Ölçeklendirilemeyen Özet İndisler
3. Ölçeklendirilebilen Özet İndisler
4. Regresyon Yöntemleri

olmak üzere dört ana başlıkta incelenecektir.

2.6.1. Tanımlayıcı Yöntemler

Farklı yöntemler arasındaki uyumun araştırıldığı karşılaştırma çalışmalarından elde edilen ölçümlerin hakkında bilgi sahibi olmak tanımlayıcı istatistikler ile mümkündür. Fakat tanımlayıcı istatistikler m adet yöntem arasındaki uyumun derecesi hakkında bilgi vermede yeterli değildir.

Yöntemler arası uyumun araştırıldığı tanımlayıcı istatistik görevi gören yöntemler, Saçılım Grafiği ve Bland-Altman Grafiği olarak iki başlıkta incelenebilir. Bu grafik yöntemleri, verilerden elde edilen ölçümler arasındaki ilişkiyi anlamak ve görsel olarak yorumlama imkânı verir.

2.6.1.1. Saçılım Grafiği

Saçılım grafikleri iki yöntem arasında herhangi bir ilişkinin varlığını araştırmak için oluşturulan bir grafik türüdür. Grafik çiziminde, yatay eksen bir yöntemden elde edilen ölçümleri, düşey eksen ise bu yöntem ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı diğer yöntemi temsil eder ve grafikte yer alan her bir nokta bir gözlem değerini temsil eder. Grafiğin çizimi, her iki eksenin, yöntemlerden elde edilen ölçüm değerlerine göre düzenlenmesi ve her birimin bu iki yöntem için aldıkları değerlerin grafikte eşleştirilmesi şeklinde olur.

Bu grafik ile iki yöntemden elde edilen tüm ölçümlerin birbirine eşit olduğunda eşitlik doğrusu (identity line) olarak ifade edilmektedir. Bu grafik ile bir yöntem ile diğer yöntemin tahmini yapılmadığı için regresyon doğrusu hesaplaması ve çizimi yapılmaz. Eşitlik doğrusu ile yatay eksene yerleştirilen değerler ile düşey eksene yerleştirilen değerlerin birbiri ile aynı olmasını temsil eder ve her iki eksene eşit açılı ile çizilir. Eşitlik doğrusu yardımıyla yöntemler arasındaki uyumun düzeyini değerlendirmek mümkündür. Ancak yöntemlerden elde edilen ölçümlerin değişim aralığı çok büyük ise bu grafik yardımıyla herhangi bir yargıya varmak güçleşir (6).

2.6.1.2. Bland-Altman Grafiği

Aynı kişilerden (denek), iki farklı yöntem ile alınan ölçümler arasındaki fark değerlerinin aynı ölçümlere ait ortalama değerlerine karşı çizildiğı saçılım grafiğidir. Bu grafik “Bland-Altman (BA) Uyum Sınırları Grafiği” olarak da bilinir. BA grafiğinde gerçek değerin tam olarak bilinmediğı durumlarda gerçek değerin en iyi tahmincisi olarak iki yöntem yoluyla elde edilen ölçüm değerlerinin ortalama değerleri x eksenine yerleştirilir. Benzer şekilde, y ekseninde iki yöntem aracılığıyla alınan değerlerin farkı yer alır. Gerçek değerin bilindiğı referans yöntemin dâhil edildiğı çalışmalarda, iki yöntem ile elde edilen ölçümlerin ortalama değerleri yerine gerçek değeri veren referans yöntemin sonuçları x eksenine yerleştirilir (14).

BA grafiğı, farklar (hata) ve ortalamalar (gerçek değer) arasında olası bir ilişkinin değerlendirilmesine imkân verir. İki ölçüm arasında ilişkinin var olması durumunda bu ilişkinin yok edilmesi gerekir. “İlişki olmama” durumunun gerekliliği, sonuçların güven aralıkları da verilerek diğer kitlelere genelleşebilmeyi arzu etmekten ileri gelir (14).

Farklı yöntemler aracılığıyla elde edilen ölçüm değerlerinin arasında var olan ilişkinin doğrusal olmaması veya standart sapma değeri ölçüm aralığı boyunca sabit olmaması durumunda, verilere logaritmik dönüşüm uygulanarak bu sıkıntı giderilebilir (15).

Tüm bu durumlara ek olarak BA grafiği yardımıyla yanlılığı yani fark değerlerinin sistematik olarak sıfır değerinden farklı olup olmadığını ve rastgele hatayı yani farklar arasındaki yaygınlığı değerlendirilebilir. Grafikte ölçüm değerlerinin x eksenine paralel uzanan uyum sınırları arasında olması beklenir. Burada uyum sınırları $\mu_D \pm 1.96S_D$ ile belirlenir. Yöntemler arasındaki uyumsuzluk da ölçüm değerlerinin x eksenine paralel olarak çizilen sıfır ekseninden sapmalarıyla ölçülebilir.

Yöntemler arasında uyum değerlendirme çalışmalarında, BA grafiği yardımıyla ölçüm sonucu elde edilen değerler arası farkın boyutu ve elde edilen değerlerin gerçek değerden ne boyutta farklı olduğunu bilgisini verdiği için saçılım grafiğinden daha tercih edilebilir.

2.6.2. Ölçeklendirilemeyen Uyum İndisleri

Yöntemler arasındaki uyumun araştırıldığı çalışmalarda, ölçeklendirilemeyen uyum indisleri başlığı altında Bland-Alman Yöntemi ile Uyum Sınırları (BAUS) konusunu anlatılacaktır.

2.6.2.1. Bland-Altman Yöntemi ile Uyum Sınırları (BAUS)

Yöntemler arası uyumun araştırıldığı çalışmalarda ana amaç, iki veya daha fazla yöntemin değişimli kullanılabilmesi için yeterince uyumlu olup olmadıklarını belirlemektir. Uyumun belirlendiği ve aynı zamanda da kalibrasyon istatistiği olarak isimlendirilen korelasyon ve en küçük kareler (EKK) regresyon analizi araştırmacıların hata yapmalarına sebep olabilir. Bu durumun sebepleri aşığıdaki gibi sıralanabilir:

1. Korelasyon, örneklemedeki ölçüm değerlerinin dağılım genişliğinden etkilenir. Dağılım aralığı büyük olan çalışmaların korelasyon değerleri, dağılım aralığı küçük olan çalışmaların korelasyon değerine göre daha yüksektir. Örneğin 0.3 mg/dl ve 1.2 mg/dl gibi dar dağılım aralığına sahip Bilirubin ölçüm değerleri için bir dezavantaj iken, 22 mg/dl ve 322 mg/dl gibi geniş dağılım aralığına sahip Ferritin ölçüm değerleri için bir avantajdır (16).
2. Büyük dağılım aralığına sahip örneklemlerde korelasyon yüksek çıkar. Ancak ölçüm ile elde edilen değerlerin birbirinden çok farklı olabilme ihtimalinden dolayı elde edilen uyum düşük olabilir. Bunun sebebi, ölçümler arası korelasyon değerleri rastgele hatadan etkilenirken orantısal hatadan etkilenmez. Örnek vermek gerekirse, bir X yöntemi ile Y yönteminin karşılaştırıldığı çalışmada X yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri Y

yöntemi ile elde edilen ölçüm değerlerinin 2 katı ise, sonuçlar arasında tam bir korelasyon bulunurken, ölçümler arası uyum zayıf olacaktır. Bunun sebebi ise, ölçümle belirlenen değerlerin arasında rastgele bir hata mevcut değil fakat orantısız hata oldukça kuvvetlidir. Korelasyon katsayısı ise bu durumda kullanılabilen bir katsayı değildir. Çünkü bu katsayı, bu hatayı belirleyen bir değer değildir (16).

3. “İki yöntem arasında ilişki yoktur.” hipotezi ile korelasyon katsayısının anlamlılığı test edilir. Ancak aynı değeri ölçmek için tasarlanan iki yöntemin ilişkili olması beklenen bir durum olduğundan, böylesi bir hipotez testi kurmak anlamsızdır (16).
4. İki yöntem arasında uyum hakkında bilgi veren bir ölçüt regresyon doğrusunun eğimidir. Ancak bu ölçüt de ölçüm sonucu elde edilen değerlerin dağılım aralığından önemli ölçüde etkilenir (17).
5. Yöntemler arası uyumun değerlendirildiği bir diğer klasik yöntem doğrusal regresyon analizidir. Bu yöntemin amacı, ölçüm değerlerini kestirim yoluyla tahmin etmeye imkân tanıyan a ve b katsayılarını belirlemektir ($y=ax+b$). Burada a ve b değerlerini 0’a karşı test edilir. Ancak uyumu değerlendirirken bu yöntem kullanılmak istenirse, regresyon eğrisi $a=0$ ve $b=1$ değerine karşı test edilmelidir. Yani iki yöntemden elde edilen değerler saçılım grafiğindeki “eşitlik doğrusu” üzerinde olması anlamına gelir.
6. Regresyon analizinin amacı X bağımsız değişkeni aracılığıyla Y bağımlı değişkeni arasında ilişkiyi çıkarmaktır. Ancak yöntemler arası uyumun değerlendirildiği çalışmalarda, hangi ölçümün bağımlı hangi ölçümün bağımsız olacağı belli değildir (18).
7. X ve Y yöntemlerinin arasındaki uyumun değerlendirilmesinde regresyon yöntemi kullanılmak istenirse, regresyon (klasik) yöntemlerinin varsayımı gereği mevcut hataların Y bağımlı yönteminden kaynaklandığını X bağımsız yönteminin hata içermediği kabul edilir. Bu ise bu yöntem ile incelenen uyum ilişkisinin hatalı olmasına sebep olur.

Tüm anlatılan tüm dezavantajlardan dolayı yöntemler arası uyumun değerlendirildiği çalışmalar için Bland ve Altman tarafından farklı bir yöntem önermişlerdir. Bu iki bilim adamı tarafından önerilen bu yöntem zaman içerisinde sıklıkla kullanılmaya başlamıştır.

Uyum sınırları, Bland ve Altman tarafından yöntem karşılaştırma çalışmaları için geliştirilmiş olan bir yöntemin adıdır. Bu yöntemin ilk aşaması iki yöntemden elde edilen ölçüm değerlerinin arasındaki farkın hesaplanmasıdır (7). İkinci aşamasında ise, iki yöntem aracılığıyla elde edilen ölçüm değerlerinin ortalaması hesaplanır. Daha sonrasında ise farklara karşılık ortalama değerlerinin saçılım grafiği çizilir. Bu grafik daha önceden de bahsedildiği

gibi ölçüm hataları ve gerçek değerler arasında ilişkinin varlığı hakkında bilgi verir. Ayrıca bu grafikten biasın (yanlılık) ve hatanın hakkında yorum yapmak da mümkündür (19, 20).

İki yöntem aracılığı ile ölçüm sonucu elde edilen değerlerin farklarının ortalaması tahmin edilen yanlılıktır. Öte yandan, farklara ait standart sapma (S_d) yardımıyla da ortalama etrafındaki yaygınlığı hakkında bilgi sahibi olunur. Fark ve ortalama değerleri arasında herhangi bir ilişki yoksa iki yöntem arasındaki uyum farkların ortalama değeri (\bar{d}) ve standart sapma (S_d) değerleri yardımıyla hesaplanabilir.

i. denek üzerinden iki farklı yöntem ile elde edilen ölçümler arasındaki fark $D_i = Y_{i1} - Y_{i2}$ ile gösterilsin. D_i 'lerin normal dağıldığı varsayılırsa $\mu_D = E(D_i)$ ve $\sigma_D^2 = Var(D_i)$ dir. Dolayısıyla farkların "0" etrafında rasgele dağılması ve farkların %95'inin " $\mu_D - 1,96\sigma_D$ " ile " $\mu_D + 1,96\sigma_D$ " değerleri arasında bulunması beklenir. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde ortalama değerleri ile fark değerleri arasında fark olmadığı sonucuna varılabilir. Bland-Altman yöntemi ile uyum sınırları yönteminde " $\mu_D \pm 1,96\sigma_D$ " değerleri "uyum sınırları" olarak adlandırılır. Bu sınırların kabul edilebilir sınırlar olduğunu söylemek için herhangi bir istatistiksel ölçüt yoktur. Bunun kararını çalışmayı yapan araştırmacı karar verebilir. Uyum sınırlarının kabul edilebilir olmasına veriler toplanmadan karar verilmelidir. İki farklı yöntem arasındaki uyumun klinik olarak anlamlı olduğunu söyleyebilmek için istatistiksel olarak elde edilen limit değeri, d_0 olarak gösterilen kabul edilebilir farktan küçük olması gerekmektedir.

Tekrarlı ölçümler içermeyen araştırmalar için D_i 'nin örneklem ortalaması (\bar{d}), μ_D değeri yerine ve D_i 'nin örneklem varyansı (S_d^2) ise σ_D^2 değeri yerine alınarak uyum sınırları tahmin edilir. Fark değerlerinin normal olarak dağıldığı kabul edilirse, güven aralıkları ile standart hata değerleri uyum sınırlarını belirleyebilmek için hesaplanabilir. Örneklem büyüklüğü "n" olan bir çalışmada \bar{d} 'nin varyans değeri $\frac{S_d^2}{n}$ formülü ile hesaplanır. S_d 'nin varyansının $S_d^2/2(n-1)$ olduğu tahmin edilir. Bunun sebebi ise S_d^2 'nin dağılımı $\chi^2 \times \sigma_D^2/(n-1)$ biçiminde olup $\sqrt{\chi^2}$ 'nin varyansının yaklaşık olarak $\frac{1}{2}$ ' dir. Sonuç olarak uyum sınırları için elde edilen varyans değeri aşağıdaki gibidir (6, 7).

$$\begin{aligned} Var(\bar{d} \pm 1,96S_d) &= Var(\bar{d}) \pm 1,96^2 Var(S_d) \\ &= \frac{S_d^2}{n} + 1,96^2 \frac{S_d^2}{2(n-1)} \\ &= \left(\frac{1}{n} + 1,96^2 \frac{1}{2(n-1)}\right) S_d^2 \end{aligned}$$

Örneklem büyüklüğü (n) yeteri kadar büyük alınır, son eşitlik

$$Var(\bar{d} \pm 1,96S_d) = \left(1 + \frac{1,96^2}{2}\right) \frac{S_d^2}{n} = 2,92 \frac{S_d^2}{n} \cong 3 \frac{S_d^2}{n}$$

olarak yazılabilir. Son olarak uyum sınırlarına ait standart hata değeri,

$$SE(\bar{d} \pm 1,96S_d) = \sqrt{3 \frac{S_d^2}{n}} \cong 1,71 SE(\bar{d})$$

olarak elde edilir. Varyans değeri yardımıyla tahmin edilen uyum sınırının kesinliği hakkında yorum yapılabilir.

Fark değerleri ve ortalamalar arasında bir ilişki söz konusu olmadığında, örneklem büyüklüğü “n” ise %95 güven seviyesinde, serbestlik derecesi (n-1) olacak şekilde t tablosunun kullanılmasıyla fark değerlerinin ortalamasına ait güven aralığı $\bar{d} \pm t \times \frac{S_d}{\sqrt{n}}$ ile hesaplanır. Farklar ve ortalamalar arasında ilişki olmadığı zaman, uyum sınırlarına ait güven aralığının hesaplaması için gerekli formüller aşağıda verilmiştir. Uyumu tahmininde hesaplanan güven aralığına ilişkin alt sınır,

$$GA - 1,96S_d = \bar{d} - 1,96S_d \pm t \times \left(\sqrt{3 \frac{S_d^2}{n}}\right)$$

iken aynı güven aralığına ait üst sınır,

$$GA + 1,96S_d = \bar{d} + 1,96S_d \pm t \times \left(\sqrt{3 \frac{S_d^2}{n}}\right)$$

ile hesaplanmaktadır.

Fark değerleri ile ortalama değerleri arasında ilişki bulunursa, uyum sınırlarını bu formüller ile hesaplamak mümkün değildir. Her iki ölçüm arasında fark olmasının arzu edilmesinin sebebi, araştırma sonuçlarının başka ana kütleye genelleylebilmektir. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında ortaya çıkabilecek iki önemli problem vardır. Bunlardan birincisi fark değerleri ile ortalama değerleri arasında bir ilişkinin var olması, diğeri ise değişen

varyanslıktır. Bu iki problemi BA saçılım grafiği ile fark etmek mümkündür. Bu problemler logaritmik dönüşüm ve regresyon yaklaşımları ile giderilebilir.

Fark değerleri ve ortalama değerleri arasında ilişki veya değişen varyanslılık söz konusu olduğunda logaritmik dönüşüm daha çabuk ve yorumlanabilirliği kolay olduğu için tercih edilen yöntemdir. Bu yöntemde analiz öncesi ölçümlerin ikisine de uygulanacak olan logaritmik dönüşüm, standart yaklaşıma imkân verir (6). Uygulanan logaritmik dönüşüm sonrasında ortaya çıkan sonuçlar, fark değerlerinin yüzde olarak logaritmik değerleri olduğundan yorumlamak zordur. Dönüşüm uygulandığı zaman elde edilen sonuçlar mevcut verilere ait logaritmik oranlardır. Fakat dönüşüm uygulanmış verilere anti-log dönüşümü uygulandığı takdirde, gerçek değerlerin oranlarına ilişkin sınırlar y-ekseninde, geometrik ortalamaları ise x-ekseninde yer alır (6, 15). Sonuç olarak, logaritmik değerlere ait farklar ile işlem yapmak yerine, daha basit olarak her bir bireye ait iki ölçüm sonuçlarının oranı hesaplanabilir. Buna ek olarak, iki ölçüme ait sonuçların ortalaması ve standart sapması yardımıyla da uyum sınırları hesaplanabilir (6). Tüm bu sebeplerden dolayı, logaritmik dönüşüme tabi tutulan verileri yorumlamak daha kolaydır.

Logaritmik dönüşümün yetersiz kaldığı durumlar söz konusu olabilir. Örneğin, iki ölçüm yöntemi ile elde edilen değerlerden küçük olanlarda fark değerleri bir yöne eğilim gösterirken, büyük olanlarda başka bir yöne eğilim gösterebilir. Bu durumda logaritmik dönüşüm, problemi gidermekte yetersiz kalır (6).

Sabit varyanslılık sorunu, BA saçılım grafiği yardımıyla tespit edilebilir. Çizilen grafikte, iki yöntemden elde edilen ölçümlerin büyüklüğünden kaynaklanan fark değerlerinin artış veya azalış göstermesi durumunda, kullanılacak problem giderme yöntemi regresyon yaklaşımıdır (15).

Regresyon yaklaşımında, iki yöntem sonucu elde edilen değerlere ilişkin ortalama değer (M) bağımsız değişken, fark değeri (D) ise bağımlı değişken olarak kabul edilip bir regresyon denklemi elde edilir. Ortalama ve fark değerlerine ait saçılım grafiğinde göze çarpan bir eğim söz konusu değilse elde edilen regresyon denklemi aşağıdaki biçimdedir.

$$\hat{D} = b_0 + b_1M \quad [1]$$

Eğimin ölçüsü olan b_1 değeri istatistiksel açıdan anlamlı ise, \hat{D} değeri farkların ortalamasına yani \bar{d} eşit olur. Ancak b_1 değeri sıfır değerinden farklı ise, iki yöntemden elde edilen sonuçların ortalaması olan M değeri ile her bir yönteme ait fark değerleri tahmin edilir.

Daha sonrasında, “mükemmel uyum doğrusu” adı verilen doğru etrafında var olan değişim göz önüne alınır. M değeri ile tahmin edilen değerlerin büyüklüğünün bir fonksiyonu olan (1) denklemi ile artıklara ilişkin bir saçılım grafiği çizilir. Bu grafik çizilirken ölçüm değerlerinin büyüklüğünden bağımsız olarak artıkların normal dağılıma sahip olduğu kabul edilir. M bağımsız bir değişken ve R artık değerlerin mutlak değeri olarak alınırsa aşağıdaki denklem yazılabilir.

$$\hat{R} = c_0 + c_1 M \quad [2]$$

Artıklar sıfır ortalama ve varyans değeri ile normal dağılım gösteriyorsa, R , $\sigma \sqrt{\frac{2}{\pi}}$ ortalama ile yarı-normal dağılım gösterir. Sonuç olarak artıklara ait standart sapma değeri sabitlenmiş değerler ile $\sqrt{\frac{\pi}{2}}$ nin çarpılmasıyla elde edilir. Regresyon yaklaşımında uyum sınırları elde edilirken [1] ve [2] numaralı denklemler kullanılır (6, 15).

S_D değeri sabit değil ise, iki yöntem arasındaki uyumu belirlemek için doğrusal regresyonu kullanmak yeterli olacaktır. Fakat M ile R arasında bir ilişki yoksa tahmin sonucu elde edilecek standart sapma [1] denkleminden elde edilen artıkların standart sapmasıdır.

En genel ifadeyle, iki farklı yöntem ile elde edilen değerlere ait fark ölçümlerinin beklenen değeri [1] denklemiyle elde edilir ve %95 güven aralığına ilişkin uyum sınırları

$$\hat{D} \pm 1,96 \sqrt{\pi/2} \hat{R} = \hat{D} \pm 2,46 \hat{R}$$

ile yada daha genel olarak

$$b_0 + b_1 M \pm 2,46 \{c_0 + c_1 M\}$$

ile elde edilir.

2.6.3. Ölçeklendirilebilen Uyum İndisleri

2.6.3.1. Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK)

Güvenirlilik, bir ölçümde rastgele hatanın olmaması veya bir denekten tekrar tekrar alınan ölçümlerin kendi içerisinde tutarlı olması olarak tanımlanabilir. Bir diğer deyişle, bir ölçümün güvenilir olmasının şartı, benzer koşullar içerisinde, aynı ölçüm yöntemiyle veya bir gözlemci tarafından aynı denek üzerinden elde edilen tekrarlı ölçümlerin aynı sonucu vermesidir. 1996 yılında Bland ve Altman tarafından yayınlanan bir makalede, bir ölçüm yöntemine ilişkin güvenirlilik, o yöntem ile tekrar tekrar elde edilen ölçümlerin kendi arasındaki korelasyonun büyüklüğü olarak tanımlanmıştır (21).

Bu çalışma ile yöntemler arasındaki uyum inceleneceği için yöntem uyumunun güvenilirliğinin araştırılacağı bir çalışma olacaktır. Böylesi çalışmaların temelindeki amaç, aynı denek üzerinden elde edilen birçok ölçümün kendi içerisindeki uyumu değerlendirmektir. Bir denek üzerinden alınan birçok ölçüm ile aynı yöntem ile tekrar tekrar alınan ölçümler kastedilebileceği gibi, en az iki yöntem tarafından alınan ölçümlerde kastedilebilir. Ölçümler nicel olduğunda ilk durum söz konusu olduğunda yöntem içi uyum, ikinci durum söz konusu ise de yöntemler arası uyum incelenir. Her iki durumda da sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) ya da uyum ilişki katsayısı kullanılır (22, 23).

SKK, ikiz kardeşlere ait IQ değerleri, aynı batından doğan bebeklerin ağırlıkları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gibi durumlarda kullanılır. SKK, toplam varyans değerinin grup-içi varyans ve gruplar-arası varyans olmak üzere ikiye ayrılarak varyans tahminlerinin yapıldığı, bu tahminler kullanılarak hesaplanan bir korelasyon katsayısıdır (8). Daha genel tanımı ise araştırmaya dâhil olan hastalardan alınan ölçümlere bağlı olan varyans oranıdır ve aynı sınıfa ilişkin ölçümler arasındaki ilişkinin boyutunu ne olduğunu ortaya koymak için ortaya çıkmıştır (24, 25). SKK'nın formülü aşağıdaki gibi hesaplanır. i , 1'den n 'ye kadar denek sayısını ve j , 1'den k 'ya kadar yöntem sayısını göstermek üzere

$$SKK = corr(y_{ij} + y'_{ij}) = \frac{\sigma_{DA}^2}{\sigma_{DA}^2 + \sigma_{Di}^2}$$

Burada σ_{DA}^2 ile denekler arası varyansı, σ_{Di}^2 ise denek içi varyansı göstermektedir. SKK çalışmaları ilk olarak, Fleiss ve ShROUT tarafından yapılmıştır. SKK değerinin hesaplanması çalışmanın nasıl planlandığına, çalışmanın amacına ve çalışmada kullanılacak ölçümlerin elde edilmiş biçimine göre farklı formüle edilmiştir. Uygun olan SKK'yı tercih etmek için ilk aşama,

veri setini değerlendirmek için uygulanacak varyans analizinin tek yönlü mü yoksa iki yönlü mü olacağına karar vermektir (22).

İkinci aşama ise, SKK hesaplamalarında denek faktörü daima rastgele faktördür. Ancak yöntemlerin, yöntemler ana kütesinden rastgele olarak seçildiği ya da yöntemlerin sabit olduğu varsayılır. Yöntemler arası uyumun karşılaştırıldığı çalışmalarda, seçilen yöntemler çalışmanın amacına özel yöntemler olduğundan herhangi bir yöntemler havuzundan rastgele olarak seçilemez. Dolayısıyla aradaki uyumun değerlendirilmesi istenen iki yöntem özel olarak belirlenmiştir. Klasik SKK hesaplamalarında modelde her bir yöntemle ilişkin ölçüm hatası eşit kabul edilir. Ancak bu hem çok kuvvetli bir kabuldür hem de gerekçesi de dayanağı da yoktur (26).

Sonuç olarak, tüm bu açıklamalardan SKK hesaplamalarında iki veya daha fazla gözlemci arasındaki uyum değerlendiriliyorsa, gözlemcinin etkisi kullanılacak modelde etkili olur. Eğer bu etki rastgele bir etki ise, “rastgele etki modeli” olarak sabit bir etki ise “karma etki modeli” olarak tanımlanır. Fakat kullanılan yöntemlerin etkisi rastgele olamayacağından, hazırlanan bu tez çalışmasında sadece “iki yönlü karma etki modeli” anlatılacaktır.

2.6.3.1.1. İki Yönlü Karma Etki Modeli

İki yönlü karma etki modeli n tane denek ve k tane yöntem ile değerlendirmeye alınır. Deneklerin her birinden araştırmacının amacına uygun olarak seçilmiş k tane yöntem aracılığı ile en az birer ölçüm yapılır. Yöntemin etkisi sabit ve denek etkisinin de rastgele etki olduğu kabul edilir. Tüm bu varsayımlar altında SKK hesaplaması için iki yönlü karma etkili varyans analizi modeli kullanılır (22).

$$X_{ij} = \mu + d_i + m_j + h_{ij} \quad i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, k$$

Burada, tüm ölçümlere ait kitle ortalamasını μ , denek etkisini d_i yöntem etkisini m_j ve son olarak hata terimini ise h_{ij} ile temsil edilmiştir. Modeldeki d_i 'nin tüm diğer bileşenlerden bağımsız, ortalaması 0 ve varyansı σ_d^2 olan normal dağılıma sahip olduğu kabul edilir. Hata teriminin de benzer şekilde bağımsız, ortalaması 0 ve varyansı σ_h^2 olan normal dağılım gösterdiği kabul edilir. $\sum m_j = 0$ kabulü altında, $\theta_m^2 = \sum_{j=1}^k m_j^2 / (k - 1)$ olur (27).

Tablo.1: Varyans analizi modellerine ait varyans bileşenleri

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Beklenen Kareler Ortalaması
Denekler Arası	(n-1)	KO_{DA}	$k\sigma_d^2 + \sigma_h^2$
Denekler İçi	n(k-1)	KO_{Di}	$\theta_m^2 + \sigma_h^2$
Yöntemler Arası	(k-1)	KO_{YA}	$n\theta_m^2 + \sigma_h^2$
Hata	(n-1)(k-1)	KO_{HATA}	σ_h^2

İki yönlü karma etki modeli için SKK hesaplamaları aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

- Her bir yöntem ile her bir denekten birer ölçüm alındığında,

$$SKK(3,1) = \frac{\sigma_d^2}{\sigma_d^2 + \theta_m^2 + \sigma_h^2}$$

- Her bir yöntem ile her bir denekten tekrar tekrar (k) ölçüm alındığında,

$$SKK(3,k) = \frac{\sigma_d^2}{\sigma_d^2 + (\theta_m^2 + \sigma_h^2)/k}$$

Hesaplanan SKK değerleri k yöntem ile yapılan çalışmalarda $[-(1/(k-1)), 1]$ değerleri arasında değer alır (22). Yöntemler arası uyumun araştırıldığı çalışmalarda SKK değerlerinin yorumlanması Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo.2: Sınıf içi korelasyon katsayısının yorumlanması

Sınıf içi Korelasyon Katsayısı Değeri	Kabul Edilebilirlik Seviyesi
1.00-0.95	Mükemmel Uyum
0.94-0.85	Yüksek Uyum
0.84-0.70	Orta Düzeyde Uyum
0.69-0.00	Kabul Edilemez Düzeyde Uyum

SKK değerinin istatistiksel olarak önemliliği 0'a karşılık F_0 test istatistiği kullanılarak yapılır. N sayısını denek olarak alındığında (N-1) ve N(k-1) serbestlik derecesi ile $F_0 = \frac{KO_{DA}}{KO_{HATA}}$ değeri bulunur. $\rho(SKK)$ için;

$$F_{alt} = \frac{F_0}{[F_{1-\alpha/2}; (N-1), N(k-1)]}$$

$$F_{üst} = F_0 \times [F_{1-\alpha/2}; (N-1), N(k-1)]$$

olmak üzere %95 güven aralıkları

$$(F_{alt} - 1)/(F_{alt} + (k - 1)) < \rho(SKK) < (F_{üst} - 1)/(F_{üst} + (k - 1))$$

şeklinde hesaplanır (28).

2.6.3.1.2. Çalışma Tasarımına Göre SKK Tahminleri

Yöntemler arası ilişkinin “tutarlık” ya da “mutlak uyum” olarak değerlendirilmesine bağlı olarak SKK tahminleri farklılık gösterir. İki yönlü modellerin kullanıldığı çalışmalarda her iki kavramda dikkate alınır. Bu iki kavramı birbirinden ayıran şey, ölçümlerden veya yöntemlerden doğan sistematik değişkenliğin ne şekilde dikkate alındığıdır. Mutlak uyum ölçütü olarak hesaplanan SKK için, yöntemler arası sistematik değişkenlik dikkate alınır ve formülde paydaya yöntem varyansı, yani yöntemin ana etkisi eklenir. Eğer yöntemler varyansın kaynağı olarak varsayılmıyorsa, formülün paydasında yöntem varyansı yer almaz. Sonuç olarak hesaplanan bu SKK değeri “tutarlılık” ölçütü olan SKK olarak değerlendirilir (22, 24).

Buna karşılık mutlak uyumun değerlendirildiği SKK hesaplamaları

$$SKK (mutlak uyum) = \frac{\sigma_d^2}{\sigma_d^2 + \theta_m^2 + \sigma_m^2 + \sigma_h^2}$$

formülü ile yapılır.

Mutlak uyumun SKK hesaplamalarında değerlendirildiği çalışmalarda, aynı yöntem ile aynı kişi üzerinden tekrar tekrar elde edilen ölçümlerin ya da farklı yöntemlerle aynı kişi üzerinden alınan ölçümlerin birbiri ile aynı olması arzu edilir. Buna karşılık tutarlılık ölçütü olarak değerlendirilen SKK hesaplamalarında, elde edilen SKK tahminleri toplanabilirlik dizinidir. Bahsi geçen bu toplanabilirlik dizini bir değişkenin (y) başka bir değişkene (x) bir sabit ile ($y=x+c$) eşit olmasının boyutunu ölçer.

SKK hesaplamaları bir denek üzerinden alınan ölçümlerin sayısına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Her bir yöntem ile bir denekten bir ölçüm alınıyorsa “tek”, her bir yöntem ile bir denek üzerinden birden fazla ölçüm alınıyorsa “ortalama” seçeneği kullanılır. İki yöntem arasındaki uyum araştırılırken “ortalamalar” ile elde edilen ölçüm güvenilirliği sonuçları “tek” ile elde edilen ölçüm güvenilirliği sonuçları ile kıyaslandığında, ortalamalar ile elde edilen sonuçlar daha güvenilirdir. Bunun sebebi, çoklu ölçümler aracılığıyla elde edilen sonuçlar tek ölçümler ile elde edilen sonuçlara göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir. SKK tahminlerinde ortalama kullanıldığında denekler içi varyans, yapılan ölçüm sayısına göre düzenleme yapılarak hesaplanır. İki kavram arasındaki bağıntı aşağıdaki gibidir (28).

$$r_{ortalama} = \frac{kr_{tek}}{(k-1)r_{tek} + 1}$$

Bu bağıntı literatürde Spearman-Brown (29) kestirim formülü olarak bilinmektedir. Bu eşitlikte r_{tek} tek ölçümden elde edilen güvenilirliği, $r_{ortalama}$ ise çoklu ölçümlerden elde edilen ortalama güvenilirliğini göstermektedir. Bu formülde k elde edilmek istenirse

$$k = \frac{r_{tek}(1 - r_{ortalama})}{r_{ortalama}(1 - r_{tek})}$$

olarak elde edilir. k, ortalama ölçüm güvenilirliğinin güvenilir olması için gerekli olan tekrar sayısını göstermektedir. r_{tek} ve $r_{ortalama}$ değerleri geçmişteki çalışmalardan veya uygulanacak olan pilot çalışmalardan hesaplanır (24).

2.6.3.2. Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı (KKK)

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında uyumun ölçüsünü belirlemek için kullanılan katsayılarından bir diğeri de Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısıdır (KKK). Her bir yöntem aracılığıyla ölçülen değerler Y_{i1} ve Y_{i2} ($i=1,2,\dots,n$) ve yöntemlere ait ortalama vektörü $\mu = (\mu_1, \mu_2)$ ve son olarak kovaryans matrisi

$$\begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12}^2 \\ \sigma_{12}^2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix}$$

olacak şekilde normal dağılıma bağlı olmaksızın seçilen örnek ölçüm çiftleri olsun. Lin (30), iki ölçüm arasındaki uyumun derecesini;

$$\begin{aligned} E[(Y_1 - Y_2)^2] &= (\mu_1 - \mu_2)^2 + (\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\sigma_{12}^2) \\ &= (\mu_1 - \mu_2)^2 + (\sigma_1^2 - \sigma_2^2) + 2(1 - \rho)\sigma_1\sigma_2 \end{aligned}$$

eşitliği ile karakterize etmiştir. ρ , Pearson korelasyon katsayısıdır. Bu durumda KKK katsayısı,

$$\rho_c = \frac{2cov(Y_1, Y_2)}{E[(Y_1 - Y_2)^2] + 2cov(Y_1, Y_2)} = \frac{2\sigma_{12}}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + (\mu_1 - \mu_2)^2} = \rho C_b$$

denklemini ile elde edilir. Bu denkleminde

$$C_b = [(v + 1/v + u^2)]^{-1}$$

$$v = \sigma_1/\sigma_2$$

$$u = (\mu_1 - \mu_2)/\sqrt{\sigma_1\sigma_2}$$

dir. C_b değeri “düzeltme faktörü” olarak ifade edilir ve regresyon denklemi yardımıyla elde edilen doğru ile eşitlik doğrusu arasındaki uzaklığın ölçüsünü verir. KKK değeri aralığı -1 ile +1 arasındadır. Aynı zamanda pearson korelasyon katsayısının mutlak değerinden büyük olamaz. Yani

$$-1 \leq -|\rho| \leq \rho_c \leq |\rho| \leq 1$$

Aynı zamanda pearson korelasyon katsayısı sıfır eşit olması halinde KKK değeri sıfıra eşit olur. KKK değerinin pearson korelasyon katsayısına eşit olabilmesi için ortalamalar ve varyans değerlerinin birbirine eşit olması gerekir (30).

ρ_c değeri için örneklem tahmini, n tane birbirinden bağımsız şekildeki örneklem çifti olmak üzere,

$$\hat{\rho}_c = \frac{2S_{12}}{S_1^2 + S_2^2 + (\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2)^2}$$

ile elde edilir. Bu denklemde

$$\bar{Y}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_{ij}, \quad S_j^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2, \quad S_{12} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_{i1} - \bar{Y}_1)(Y_{i2} - \bar{Y}_2)$$

dir. ρ_c değeri ile istatistiksel olarak çıkarım yapabilmeyi mümkün hale getirmek için Lin (30), iki değişkenden oluşan ve normal dağılım gösteren örneklem için

$$Z = \tanh^{-1}(\rho_c) = \frac{1}{2} \ln \frac{1 + \rho_c}{1 - \rho_c}$$

dönüşümünün kullanılmasını önermektedir. KKK değerlerinin yorumlanmasına ait değerler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo.3: Uyum ilişki (Konkordans korelasyon) katsayısının yorumlanması

Uyum İlişki Katsayısı (KKK) Değeri	Kabul Edilebilirlik Seviyesi
>0.99	Mükemmel Uyum
0.95-0.98	Yüksek Uyum
0.90-0.94	Orta Düzeyde Uyum
<0.89	Kabul Edilemez Düzeyde Uyum

2.6.4. Regresyon Yöntemleri

İki yöntem arasındaki uyumun değerlendirildiği klinik çalışmalarda kullanılan yöntemlerden bir diğeri de regresyon yöntemleridir. Bu yöntemde iki yöntem ile elde edilen sonuçların biri bağımlı değişken bir diğeri ise bağımsız değişken olarak düşünülür. Bu durumda, en bilinen regresyon yöntemlerinden olan EKK regresyon yönteminin varsayımı gereği bağımsız değişkenin ölçüm hatası içermediğini ancak var olan hataya bağımlı değişkenin

sebepe olduğu ve bu değişkene ait standart sapma aralığı içerisinde sabit olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca regresyon denkleminde elde edilen eğim katsayısı değeri sıfır değerine karşı test edilmektedir. Ancak, her iki yöntem aracılığı ile elde edilen ölçüm değerlerinin aynı anda hata içermesi söz konusu olabilir. Bu durumda klasik yaklaşım ile çalışma sonuçları yanlış değerlendirilebilir. Dolayısıyla bu tür çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilen regresyon yöntemlerine “Tip II Regresyon Yöntemleri” denir. Bu tez çalışmasında, bahsi geçen tip II regresyon yöntemlerinden olan Deming Regresyon ve Passing-Bablok yöntemleri incelenmektedir.

2.6.4.1. Deming Regresyon (DR) Yöntemi

Deming regresyonunun temelleri, Alman bilim adamı Edward Deming’in 1943 yılında kaleme aldığı “Statistical Adjustment of Data” kitabında, EKK yönteminin yetersiz kaldığı yönleri ele almasıyla atılmıştır. Bu yöntem, bağımlı değişken olarak hangi yöntemin seçileceğinin karar verilemediği durumlarda, iki yöntemde hatalarının da göz önüne alınması gerektiğini anlatmak amacıyla geliştirilmiştir. Deming (1943) çalışmasında her iki yöntemden elde edilen sonuçların hata içerdiği durumlarda gözlemlenen ölçüm değerlerine uyabilecek en uygun doğru denkleminin elde edileceği fonksiyonunun minimize edilmesi gerektiğini önermiştir.

EKK analizi ile sadece y bağımlı değişkenine ilişkin hata değeri minimize edilip, en doğru regresyon denklemini elde etmek için b_0 (kesim noktası) ve b_1 (eğim) değerleri bulunur.

$$y = b_0 + b_1x$$

DR denkleminde her iki yöntemden kaynaklanan hatalar aynı anda minimize edilmeye çalışılır. Minimize edilmeye çalışılan “Hata Kareler Toplamı (HKT)” aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$HKT = \sum [(X_i - \hat{X}_i)^2 + \lambda(Y_i - \hat{Y}_i)^2] \quad [7]$$

DR yöntemine ilişkin regresyon denklemini elde etmek için eşitlik 7’de var olan λ değerinin bilinmesi gerekir. Bu değer karşılaştırılması istenilen iki yöntemin varyanslarının birbirlerine oranlanması ile elde edilir. S_{ex}^2 ve S_{ey}^2 sırasıyla X ve Y yöntemleri aracılığıyla elde edilen ölçümlere ait hata varyansları olmak üzere;

$$\lambda = \frac{S_{ex}^2}{S_{ey}^2}$$

ile hesaplanır. Bu regresyon yönteminde her bir yönteme ait hataların normal dağılıma sahip olduğu kabul edilir.

DR yöntemi ile iki yöntem arasındaki uyum değerlendirilmek isteniyorsa öncelikle λ değerinin hesaplanması gerekmektedir. Hesaplanan bu λ değeri ile sapmaların karelerinin toplamlarını bir doğru boyunca minimize ederek, gerekli açının tespit edilmesine olanak sağlar. Bu yöntemde her iki yöntem ile elde edilen ölçümlere ilişkin standart sapma değerleri önemli ölçüde birbirinden farklı olsa da λ değeri sabit varsayılmıştır. Böylesi bir teknik literatürde “Standartlaştırılmış Temel Bileşenler Analizi” olarak bilinmektedir (31).

Fakat bazı yöntemler arası uyumun değerlendirildiği çalışmalarda karşılaştırılması planlanan iki yöntem hakkında herhangi bir bilgi sahibi olmayabilir. Aynı zamanda λ değerini hesaplamada hangi yöntemin pay ve paydaya geleceği konusunda fikri olmayabilir. Böylesi bir çalışmada λ değeri 1 alınır. Bununla beraber her bir yöntem ile birer ölçümün alındığı araştırmalarda da λ değeri 1 alınır. Bu çalışmalara literatürde “Optimal Deming Regresyon” olarak bilinmektedir (31, 32). λ değeri 1 olduğunda gözlem değerleri üzerinden regresyon doğrusuna çizilen dikey ve düşey uzaklıklar ile elde edilen şekil, ikizkenar dik üçgen oluşturmaktadır. Bu durumda ise DR ile elde edilen sonuçlar, Ortogonal regresyon ile elde edilen sonuçlar ile aynıdır (32, 33).

X ve Y yöntemlerinden elde edilen x ve y değişkenlerine ilişkin hata değerleri sırasıyla $A = (x_i - \bar{x}_i)^2$ ve $B = (y_i - \bar{y}_i)^2$ şeklinde elde edilir. Bu durumda $C = A^2 + B^2$ olarak elde edilir (34).

DR’de tahmin edilecek olan regresyon denkleminde ait eğim (β_1) değeri aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\beta_1 = \frac{(\lambda q - u) + \sqrt{(u - \lambda q)^2 + 4\lambda p^2}}{2\lambda p}$$

Burada $u = \sum(x_i - \bar{x})^2$, $q = \sum(y_i - \bar{y})^2$ ve $p = \sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$ dir. Kesim noktası (β_0) değeri ise EKK yöntemine benzer şekilde aşağıdaki gibi elde edilir.

$$\beta_0 = \bar{y} - \beta_1 \bar{x}$$

2.6.4.2. Passing-Bablok (PB) Yöntemi

W. Bablok ve H. Passing, güçlü, parametrik olmayan modele dayanan yeni bir regresyon yöntemi olan Passing-Bablok yöntemi, tıpkı Deming regresyon yöntemi araştırılan her iki yöntemden elde edilen sonuçların belirli bir hataya sahip olabileceği varsayımına bağlı olarak çalışır. EKK doğrusal regresyondan farklı olarak Passing ve Bablok regresyonu aykırı değerlere karşı duyarlı değildir, her iki yöntemde de ölçüm hatalarının mutlaka normal dağılıma uymaması koşulu vardır. Passing ve Bablok regresyonu varsayımları; ölçümlerin sürekli ve iki yöntem arasındaki doğrusal ilişki olmasıdır. Parametrik yapı şartı sağlama koşulu aranmayan bu yöntemde yapılacak olan hesaplamalar yöntemlerden elde edilen ölçümlerin sıra numaralarına göre yapılır ve test edilen yöntem ile referans yöntemin birbirinden bağımsız olduğu kabul edilir (35, 36).

Passing ve Bablok, regresyon denklemi oluşturmada kesim ve eğim değerlerinin tahmini için aşağıdaki denklemleri kullanmıştır. n tane gözleme sahip bir çalışmada (x_i, y_i) ölçüm çifti ve (X_i, Y_i) ise bu değerlere ilişkin beklenen değerler olmak üzere, $1 \leq i < j \leq n$ için;

$$b_{ij} = \frac{y_i - y_j}{x_i - x_j}$$

dir. ε ile δ ise sırasıyla X ve Y yöntemleri ile elde edilen ölçüm değerlerin için aynı dağılım üzerinden elde edilmiş rastsal hata değerleri olsun. Bu durumda Passing-Bablok yöntemi ile elde edilmek istenilen regresyon denklemi için katsayılar aşağıdaki denklemler ile elde edilir.

$$b_{ij} = \frac{Y_i - Y_j + \delta_i - \delta_j}{X_i - X_j + \varepsilon_i - \varepsilon_j}$$

$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i$ ve $d_{ij} = (X_i - X_j)$ olmak üzere;

$$b_{ij} = \frac{bd_{ij} + (\delta_i - \delta_j)}{bd_{ij} + (\varepsilon_i - \varepsilon_j)} = b \frac{d_{ij} + \frac{(\delta_i - \delta_j)}{b}}{d_{ij} + \frac{(\varepsilon_i - \varepsilon_j)}{b}} = b \frac{d_{ij} + z_{ij}}{d_{ij} + z'_{ij}}$$

olarak elde edilir. Burada z_{ij} ve z'_{ij} değerleri birbirinden bağımsız ve aynı dağılım sonucu elde edilen hataları göstermektedir. β_1 eğim katsayısı için;

$$\beta_1 = \begin{cases} b_{\left(\frac{N+1}{2}+K\right)} & , N \text{ tek sayı} \\ \frac{1}{2} \left(b_{\left(\frac{N}{2}+K\right)} + b_{\left(\frac{N}{2}+1+K\right)} \right) & , N \text{ çift sayı} \end{cases}$$

formülü ile elde edilir. Burada N ile örneklen sayısı ve K ile de $b_{ij} < -1$ olan b_{ij} değerlerinin sayısıdır. β_0 sabit teriminin elde edildiği denklem ise aşağıdaki gibidir (18).

$$\beta_0 = \text{med}\{y_i - \beta_1 x_i\}$$

n adet (x_i, y_i) ölçüm değeri ikilisi ve bu değerler için beklenen değerler (X_i, Y_i) olduğunda,

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i \quad \text{veya} \quad X_i = A + B Y_i$$

dir. Bu denklemdeki β_0 ve β_1 'in tahmin edicileri aşağıdaki özellikleri göstermektedir (37).

$$B = \frac{1}{\beta_1} \quad A = -\frac{\beta_0}{\beta_1}$$

PB yöntemi ile elde edilen sonuçlar DR ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, DR kadar etkili sonuçlara sahip olduğu söylenemez (32, 36).

Tez çalışması ile klinik araştırmalarda yer alan yeni yöntem ile elde edilen sonuçların referans yöntemi aracılığıyla elde edilen sonuçlar ile uyumunun bazı istatistiksel yöntemler ile tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu istatistiksel yöntemler ile karşılaştırılan yöntemlerin birbirileri yerine tercih edilebileceği yorumunun yapılmasına olanak sağlar.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma ileriye yönelik (prospektif) bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışmasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji Anabilim dalına başvuruda bulunup prostat kanseri teşhisi konulmuş 37 hastaya uygulanan Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme teknikleri ile elde edilen sonuçlar ile aynı hastalara ait patoloji sonuçlarından oluşan bir veri seti kullanılmıştır.

3.3. Örneklem Büyüklüğü

Yapılan güç analizinde $\alpha=0.05$, $1-\beta$ (güç)=0.80 alındığında yöntem karşılaştırmak için uygulanacak olan analizler için tümör çapı ölçümlerinin MR ve BT'nin patoloji sonuçlarına göre ortalama ölçüm farkının 4.02 cc olması için en az 36 denek alınması gerektiği hesaplanmıştır.

3.4. Çalışma İzni

Bu çalışma, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2017/41 protokol numaralı izni ile onaylanmıştır (Ek-1).

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm Standart sapma ve min-maks değerleri ile özetlendi. Yöntemler arası uyumu değerlendirmede kullanılan yöntemlerden olan Bland-Altman Uyum Sınırları yönteminin varsayımı gereği sırasıyla BT ile Patoloji ölçümleri arası fark değerlerinin ve MR ile Patoloji ölçümleri arası fark değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile test edildi. Elde edilen bu fark değerlerinin referans yöntem olan Patoloji ölçüm değerleri ile arasındaki ilişkinin varlığı Pearson Korelasyon katsayısı ile incelendi. Fark değerleri ortalama \pm standart sapma ile özetlenip, bu değerlere ilişkin %95 güven aralığı hesaplandı. Fark ölçüm değerlerine ait ortalama ve standart sapma aracılığı ile alt ve üst sınırlar elde edilip, bu sınırlara ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Sonrasında tüm bu değerlere yardımıyla çizilen Bland-Altman grafiği çizilmiştir.

BT ile Patoloji ölçüm değerleri arasındaki uyum ve MR ile patoloji ölçüm değerleri arasındaki uyumun değerlendirilmesinde kullanılan SKK değerleri hesaplanıp, bu değerlere ilişkin %95 güven aralığına ilişkin alt ve üst sınır değerleri elde edildi. SKK hesaplamasında kullanılan iki yönlü karma etki varyans analizi modeline ilişkin F değeri hesaplanıp, bu F değerine ilişkin p değeri verildi.

Benzer şekilde BT ile Patoloji ve MR ile Patoloji ölçüm değerleri arasındaki uyumun uyum ilişki katsayısı ile incelenmesinde KKK katsayısı ve bu katsayıya ait %95 güven aralığı hesaplandı. KKK ile yöntemlere ilişkin “Doğruluk” ve “Kesinlik” kavramlarını yorumlamaya imkan veren değerler de elde edilmiştir.

Yöntemler arası uyumu değerlendirmede kullanılan ve önceki bölümlerde de açıklanan Deming regresyon yöntemi denkleminde ilişkin sabit katsayısı ve eğim katsayısı hesaplanıp, bu katsayılarla ilişkin %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Sonrasında bu değerler aracılığı ile BT ile Patoloji ölçüm değerleri arası uyumu ve MR ile Patoloji ölçüm değerleri arası uyumu görsel olarak değerlendirme imkanı sağlayan Deming Regresyon grafikleri çizilmiştir.

Bir diğer regresyon yöntemi olan Passing-Bablok regresyon yöntemi denkleminde ilişkin sabit katsayısı ve eğim katsayısı hesaplanmıştır. Sonrasında bu değerlere ilişkin %95 güven aralıkları verilmiştir. Bu değerler ile MR ölçüm değerleri ile Patoloji ölçüm değerleri arası uyumu değerlendirmek ve BT ölçüm değerleri ile Patoloji ölçüm değerleri arası uyumu değerlendirmek için PB regresyon grafiği çizilmiştir.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 (38) ve MedCalc version 10.1.6.0 (39) paket programları kullanıldı.

4.BULGULAR

Tez çalışmamızın bu bölümünde 37 hasta üzerinden alınmış BT ve MR görüntüleme teknikleri sonucu elde edilen ölçümler ile patoloji sonucu elde edilen ölçümler arasındaki uyum yöntem karşılaştırma yöntemleri ile karşılaştırılmış ve sonuçları tablo ile sunulmuştur.

Araştırmada kullanılan verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiksel ölçütler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo.4.1: Veri setlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

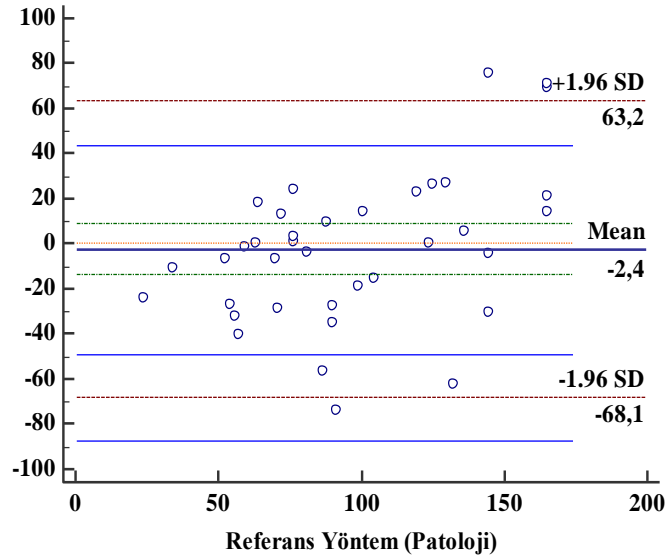
Yöntemler	Denek Sayısı	Ortalama ± Standart Sapma	Min-Maks
Bilgisayarlı Tomografi	37	99.62 ± 38.03	44.73-194.59
Manyetik Rezonans	37	93.05 ± 34.95	25.48-158.81
Patoloji	37	97.20 ± 39.10	24-165

Bu tez çalışmasında prostat kanseri olan hastalardan ameliyat sonrası alınan kitleye ait gerçek değerler mevcuttur. Bu nedenle görüntüleme teknikleri aracılığı ile elde edilen ölçümler referans yöntem olan patoloji sonuçları ile karşılaştırılabilecektir. Analizler uygulanırken BT görüntüleme tekniğinin sonucu elde edilen değerlerin patoloji sonuçları ile uyumu ve aynı hastalara uygulanan MR görüntüleme tekniği ile elde edilmiş sonuçların patoloji ile uyumunu tespit etmek için BA yöntemi, SKK, KKK, DR ve PB Regresyon Yöntemleri kullanılmıştır. Bu analizler sonrasında hangi görüntüleme yönteminin referans yöntemi ile daha uyumlu sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

4.1. Bland Altman (BA) Yöntemi

BA istatistiksel yönteminin varsayımları, fark ölçümlerinin normal dağılım varsayımlarını yerine getirmesi ve ölçümlere dair fark değerleri ve ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan bir ilişkinin olmamasıdır. İki varsayım sağlanıyorsa, iki yöntem arasındaki uyumun incelenmesi fark ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanabilir. İlk olarak BT ölçüm değerleri ile patoloji ile elde edilen değerlerin farklarına ait ölçümlerin dağılımları normaldir ($p=0.259$). Bu iki yönteme ait değerlerin ortalama ve fark değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur ($r=-0.035$, $p=0.837$). Dolayısıyla

BA uyum analizi varsayımları sağlandığı için Patoloji ölçüm değerleri ile BT ölçüm değerleri arasındaki uyum bu analiz yöntemi ile incelenebilir.



Şekil.4.1: Tümör ölçüm değerlerinin Patoloji ve BT yöntemlerine ilişkin BA Yöntemi Grafiği

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi, tümör boyutu ölçüm değerlerinin farkları ve referans yöntem olan patoloji sonuçlarına ilişkin noktaların çoğunluğu uyum sınırları arasında olduğundan, bu değerlere ilişkin fark ve patoloji ölçümleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı sonucuna varılır.

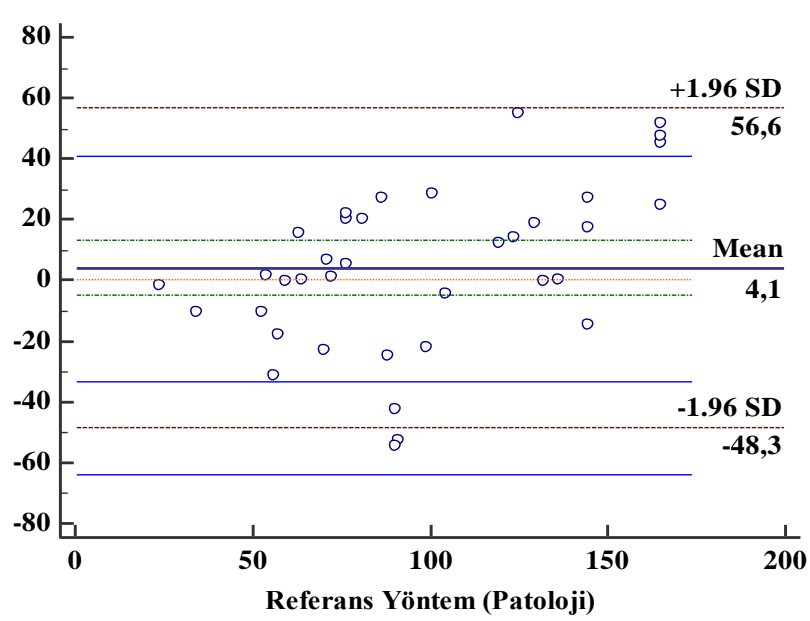
Tablo.4.1: BA istatistiksel yöntemi uygulanan Patoloji ve BT ölçümlerine ait sonuçlar

Tanımlayıcılar	Farklar (BT-Patoloji)	%95 GA
Ortalama \pm SS	-2.42 \pm 33.50	-13.59 – 8.74
Alt Limit	-68.09	-87.35 - -48.82
Üst Limit	63.24	-43.98 – 82.51

37 hasta üzerinden iki yöntem ile elde edilen ölçüm değerlerinin farklarına ilişkin ortalama değerleri -2.42 ve standart sapması 33.50’dir. Fark ölçüm değerlerine ilişkin % 95 güven aralığı -13.59 ve 8.74 olarak elde edilmiştir. Bu fark ölçüm değerlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri aracılığı ile hesaplanan % 95 güven düzeyindeki uyum sınırları, -68.09 ve 63.24’tür. Son olarak uyum sınırlarına ilişkin alt sınır olan -68.09 değeri için %95

güven aralığı -87.35 ile -48.82 olarak hesaplanırken üst sınır olan 63.24 değeri için -43.98 ile 82.51 olarak hesaplanır.

Diğer taraftan MR ölçüm değerleri ile patoloji ile elde edilen değerlerin farklarına ait ölçümlerin dağılımları normaldir ($p=0.648$). Bu iki yonteme ait değerlerin fark değerleri ve patoloji ölçümlerine ilişkin değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur ($r=-0.165, p=0.328$). Dolayısıyla BA uyum analizi varsayımları sağlandığı için Patoloji ölçüm değerleri ile MR ölçüm değerleri arasındaki uyum bu analiz yöntemi ile incelenebilir.



Şekil.4.2: Tümör ölçüm değerlerinin Patoloji ve MR yöntemlerine ilişkin BA Yöntemi Grafiği

Benzer şekilde Patoloji ve MR görüntüleme tekniği ile elde edilen veri seti için Şekil 4.2'de görüldüğü gibi BA grafiğindeki tümör boyutu ölçüm değerlerinin farkları ve referans yöntem olan patoloji ölçüm değerlerine ilişkin noktaların çoğunluğu uyum sınırları arasında olduğundan, bu değerlere ilişkin fark ve patoloji ölçümleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı sonucuna varılır.

Tablo.4.2: BA yöntemi uygulanan Patoloji ve MR ölçümlerine ait sonuçlar

Tanımlayıcılar	Farklar (MR-Patoloji)	%95 GA
Ortalama \pm SS	4.14 \pm 26.78	-4.78-13.07
Alt Limit	-48.34	-63.74- -32.94
Üst Limit	56.63	41.29– 72.03

37 hasta üzerinden iki yöntem ile elde edilen ölçüm değerlerinin farklarına ilişkin ortalama değerleri 4.14 ve standart sapması 26.78'dir. Ölçümlerin farklarına ait % 95 güven aralığı -4.78 ve 13.07 olarak elde edilmiştir. Bu ölçümlerin fark değerlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanan %95 güven düzeyindeki uyum sınırları, -48.34 ve 56.63'dir. Son olarak uyum sınırlarına ilişkin alt sınır olan -48.34 değeri için %95 güven aralığı -63.74 ile -32.94 olarak hesaplanırken 56.63 değeri için 41.29 ile 72.03 olarak hesaplanır.

4.2. Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK)

Tez çalışmasının bu bölümünde IBM SPSS Statistics 25.0 programı yardımıyla BT ve MR görüntüleme tekniklerinin her birinin patoloji sonucu ile uyumuna bakıp hangisinin daha uyumlu sonuç verdiği bulunmuştur. Yapılacak olan analizlerde yöntem ile denek etkileşimi göz ardı edilip, aynı hastadan BT ve Patoloji yöntemleri ile alınan tümör çaplarına ait mutlak uyumu ve tutarlılığı hesaplayan SKK değerleri hesaplanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen veri setlerinde her bir hasta üzerinden iki yöntem ile bir ölçü alındığından tek ölçüm SKK değerleri dikkate alınmıştır.

4.2.1. Patoloji ve BT Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin SKK Değeri İncelenmesi

Aynı hasta üzerinden alınan Patoloji ve BT görüntüleme tekniğinden elde edilen ölçümlere ait SKK değerlerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo.4.3: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri arasındaki SKK tahmini

Pat / BT	%95 GA			F Değeri	p
	SKK	AS	ÜS		
SKK (Mutlak Uyum)	0.623	0.378	0.786	4.300	<0.001
SKK (Tutarlılık)	0.767	0.548	0.880	4.300	<0.001

4.2.2. Patoloji ve MR Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin SKK Değeri İncelenmesi

Aynı hasta üzerinden alınan Patoloji ve MR görüntüleme tekniğinden elde edilen ölçümlere ait SKK değerlerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo.4.4: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile MR görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri arasındaki SKK tahmini

Pat / MR	%95 GA			F Değeri	p
	SKK	AS	ÜS		
SKK (Mutlak Uyum)	0.739	0.549	0.857	6.669	<0.001
SKK (Tutarlılık)	0.850	0.709	0.923	6.669	<0.001

4.3. Uyum İlişki (Konkordans Korelasyon) Katsayısı (KKK)

Tez çalışmamızın bu bölümünde ise BT ve MR görüntüleme tekniklerinden elde edilen ölçüm değerlerinin Patoloji değerleri ile uyumu KKK tahmini ile incelenmiştir. Bu şekilde yöntemler arası uyumda “doğruluk” ve “kesinlik” kavramları da değerlendirmeye alınmış ve elde edilen sonuçlar mutlak uyumu değerlendirme ölçütü olan SKK değeri ile kıyaslanmıştır.

4.3.1. Patoloji ve BT Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin KKK Değeri İncelenmesi

Aynı hastaya ait Patoloji ve BT görüntüleme tekniğinden elde edilen ölçümlerin KKK değerlerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo.4.5: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri için KKK tahmini

	KKK	%95 Güven Aralığı		ρ^*	C_b^{**}
BT / Pat	$(\rho_c = \rho C_b)$	AS	ÜS	(Doğruluk)	(Kesinlik)
Tümör Boyutu	0.62	0.38	0.78	0.62	0.99

4.3.2. Patoloji ve MR Görüntüleme Tekniği ile Elde Edilen Veri Setine İlişkin KKK Değeri İncelenmesi

Benzer şekilde aynı hasta üzerinden patoloji ve MR görüntüleme teknikleri ile elde edilen ölçümlere ilişkin KKK değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo.4.6: Patoloji yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri ile MR görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerleri için KKK tahmini

	KKK	%95 GA		ρ^*	C_b^{**}
MR / Pat	$(\rho_c = \rho C_b)$	AS	ÜS	(Doğruluk)	(Kesinlik)
Tümör Boyutu	0.75	0.55	0.85	0.74	0.99

4.4. Deming Regresyon (DR) Yöntemi

Tez çalışmasının bu bölümünde ise öncelikle BT ve patoloji sonucu elde edilen ölçüm değerleri ve sonrasında da MR ve patoloji sonucu elde edilen ölçüm değerleri arasındaki uyum DR yöntemi ile araştırılmıştır. Bu yöntemin uygulanma aşamasında yöntemlere ilişkin hata değerlerinin dağılımının normal olduğu kabul edilmiştir (18).

4.4.1. BT ve Patoloji ile Elde Edilen Ölçüm Değerleri Arasındaki Uyumun Değerlendirilmesi

BT ve Patoloji ile elde edilen ölçümlerin birbiri ile olan uyumunun DR yöntemi ile incelenmesi sonucu elde edilen değerler Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo.4.7: BT ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR Analizi Sonuçları

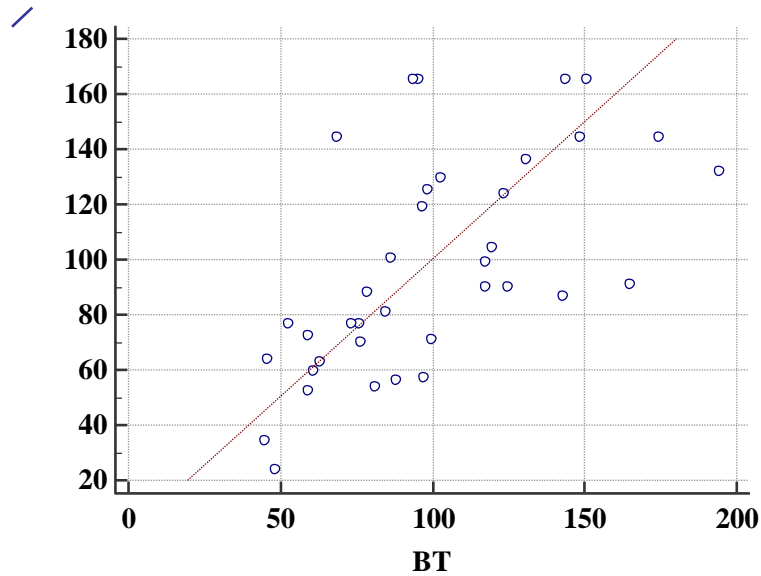
(Referans/Test)	Yanlılık	%95 GA	SH
-----------------	----------	--------	----

Patoloji/ BT	(Bias)		
Kesim-Sabit (Constant)	-6.21	-46.22-33.80	19.73
Eğim-Orantısal (Proportional)	1.03	-0.57-1.50	0.23

Analiz sonuçlarına göre regresyon doğrusunun kesim noktası -6.21 dir ve bu değere ilişkin güven aralığı “sıfır” değerini kapsamaktadır. Eğim noktası ise 1.03 olarak bulunmuş ve bu eğim noktasına ilişkin güven aralığı “bir” değerini kapsamaktadır. Bu sebeple, BT ve Patoloji yöntemleri ile elde edilen ölçüm değerleri arasında herhangi bir sistematik ve orantısal yanlışlık olmadığı sonucuna varılır. DR ilişkin denklem

$$y = -6.21 + 1.03x$$

olarak ifade edilir. Şekil 4.3’de BT ve patoloji sonuçlarına ilişkin DR grafiği verilmiştir.



Şekil.4.3: BT ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR Grafiği

4.4.2. MR ve Patoloji ile Elde Edilen Ölçüm Değerleri Arasındaki Uyumun Değerlendirilmesi

MR ve Patoloji ile elde edilen ölçümlerin birbiri ile olan uyumunun Deming regresyon yöntemi ile incelenmesi sonucu elde edilen değerler Tablo 4.8’de verilmiştir.

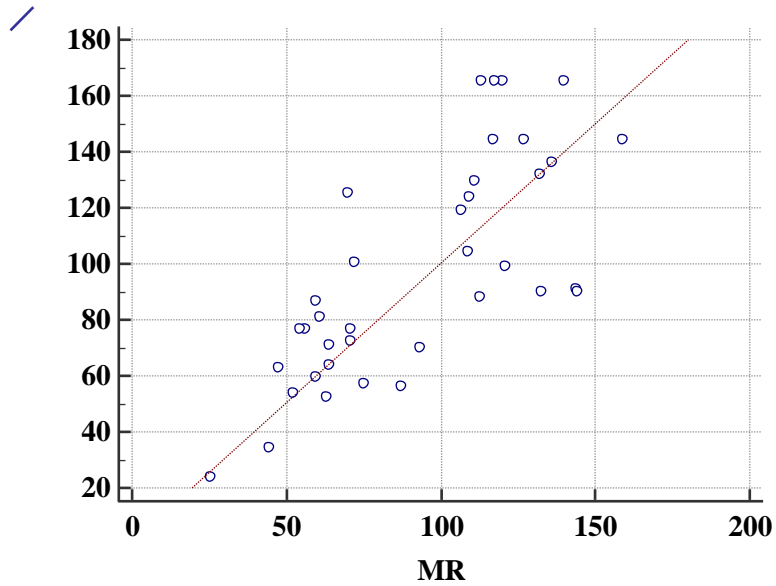
Tablo.4.8: MR ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR analizi sonuçları

(Referans/Test)	Yanlılık	%95 GA	SH
Patoloji/ MR	(Bias)		
Kesim-Sabit (Constant)	-6.86	-30.54-16.81	11.67
Eğim-Orantısal (Proportional)	1.11	0.82-1.41	0.14

Analiz sonuçlarına göre regresyon doğrusunun kesim noktası -6.86'dır ve benzer şekilde bu değere ilişkin güven aralığı "sıfır" değerini kapsamaktadır. Eğim noktası ise 1.11 olarak bulunmuş ve bu eğim noktasına ilişkin güven aralığı "bir" değerini kapsamaktadır. Bu sebeple, MR ve Patoloji yöntemleri ile elde edilen ölçüm değerleri arasında herhangi bir sistematik ve orantısal yanlılık olmadığı sonucuna varılır. DR'ye ilişkin denklem

$$y = -6.86 + 1.11x$$

olarak ifade edilir. Şekil 4.4'de MR ve patoloji sonuçlarına ilişkin DR grafiği verilmiştir.



Şekil.4.3. MR ve Patoloji ölçüm değerlerine ilişkin DR Grafiği

4.5. Passing-Bablok (PB) Regresyon Yöntemi

Bu bölümde BT ve MR görüntüleme teknikleri ile elde edilen sonuçların patoloji sonuçları arasındaki uyum düzeyi PB regresyon yöntemi ile incelenmiştir.

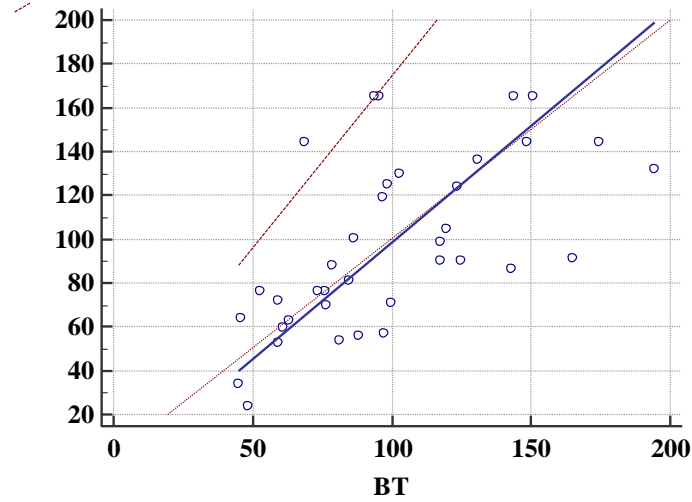
4.5.1. BT Ve Patoloji İle Elde Edilen Ölçüm Değerlerine İlişkin PB Regresyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi

BT ölçüm değerleri ile patoloji ile elde edilen ölçüm değerlerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo.4.9: BT ve Patoloji değerlerine ilişkin PB regresyon yöntemi sonuçları

(Referans/Test)	Yanlılık	%95 GA
Patoloji/BT	(Bias)	
Kesim-Sabit (Constant)	-7.34	-51.02-17.96
Eğim-Orantısal (Proportional)	1.06	0.74-1.56

Analiz sonuçlarına göre regresyon doğrusunun kesim noktası -7.34 ve bu değere ilişkin güven aralığı “sıfır” değeri kapsamaktadır. Benzer şekilde 1.06 olan eğim noktasına ilişkin güven aralığı “bir” değerini içermektedir. Tüm bu sebeplere bağlı olarak ölçüm değerleri arasında herhangi bir sistematik ve orantısal hata gözlenmemektedir. BT ve patoloji sonuçlarına ilişkin PB regresyon doğrusu Şekil 4.5’de verilmiştir.



Şekil.4.5: Patoloji ve BT ölçümlerine ilişkin PB Regresyon Grafiği

Patoloji ve BT ölçüm değerlerine ilişkin PB regresyon denklemi

$$y = -7.34 + 1.06x$$

olarak elde edilir.

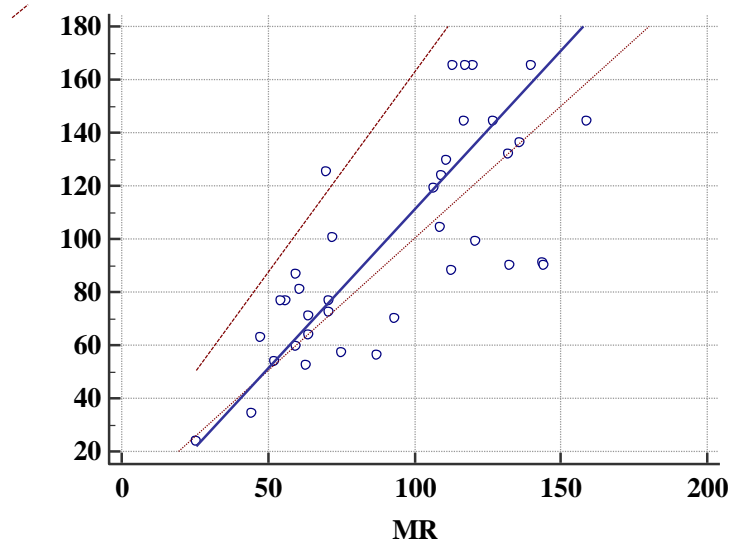
4.5.2. MR Ve Patoloji İle Elde Edilen Ölçüm Değerlerine İlişkin PB Regresyon Yöntemi ile Değerlendirilmesi

MR görüntüleme tekniği ve patoloji sonucu elde edilen ölçüm değerlerine ilişkin PB regresyon yöntemi sonuçları Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo.4.10: MR ve Patoloji değerlerine ilişkin PB regresyon yöntemi sonuçları

(Referans/Test)	Yanlılık	%95 GA
Patoloji/MR	(Bias)	
Kesim-Sabit (Constant)	-8.58	-35.03-12.18
Eğim-Orantısal (Proportional)	1.19	0.90-1.51

Analiz sonuçlarına göre regresyon doğrusunun kesim noktası -8.58 ve bu değere ilişkin %95 güven aralığı “sıfır” değeri kapsamaktadır. Benzer şekilde 1.19 olan eğim noktasına ilişkin güven aralığı “bir” değerini içermektedir. Tüm bu sebeplere bağlı olarak ölçüm değerleri arasında herhangi bir sistematik ve orantısal hata gözlenmemektedir. MR ve patoloji sonuçlarına ilişkin Passing-Bablok regresyon doğrusu Şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil.4.6: Patoloji ve MR ölçümlerine ilişkin PB Regresyon Grafiği

Patoloji ve MR ölçüm değerlerine ilişkin PB regresyon denklemi

$$y = -8.58 + 1.19x$$

olarak elde edilir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, yöntemlerin birbirleri ile olan uyumlarının karşılaştırmada kullanılan istatistiksel yöntemler, tek ölçüm sonucu elde edilen bir veri seti üzerinde uygulamalı olarak açıklanmıştır. Kullanılan veriler, prostat kanseri olan hastalar üzerinden görüntüleme tekniklerinden olan BT ve MR'dan elde edilen ölçüm değerleri ile patoloji sonucunda elde edilen ölçüm değerlerinden oluşmaktadır. Bu iki görüntüleme tekniğinden elde edilen ölçüm sonuçları referans yöntem olarak kabul edilen patoloji sonuçları arasındaki uyum karşılaştırma yöntemleri ile değerlendirilmiş, hangi yöntemin referans yöntem ile daha uyumlu olduğuna karar verilmiştir.

Elde edilen veriler ile prostat kanserinde kullanılan görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla ölçeklendirilmeyen özet indis yaklaşımı olan BA analiz yöntemi, ölçeklendirilebilen özet indis yaklaşımlarından SKK ile KKK ve son olarak regresyon yöntemleri yaklaşımı olan DR ve PB regresyon yönteminden yararlanılmıştır.

Gerçek tümör boyutu olan patoloji sonuçları ile BT ve MR yöntemlerinin her ikisinden elde edilen tümör boyutlarına ait fark ölçüm değerlerinin (BT-Patoloji, MR-Patoloji) normal dağılım varsayımlarını sağladığı, fark ölçüm değerleri ile ortalama ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. BA yöntemine ilişkin tüm varsayımlar sağlandığı için, gerçek tümör boyutuna ait ölçüm değerlerinin görüntüleme yöntemlerine ait ölçüm değerleri arasındaki uyum bu yöntem ile değerlendirilmiştir. BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçümlere ilişkin alt ve üst uyum sınırları arasındaki fark, MR görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçümlere ilişkin alt ve üst uyum sınırları arasındaki farktan daha geniş olduğundan MR görüntüleme yönteminin referans yöntem olan patoloji ile daha uyumlu olduğu söylenebilir.

BT ve MR görüntüleme tekniklerinden elde edilen ölçüm değerlerinin referans yöntem olan patoloji sonucu elde edilen ölçüm değerleri ile olan uyumu aynı zamanda SKK ve KKK ile de değerlendirilmiştir. Bu iki yöntem arasındaki uyum, hem SKK(mutlak uyum) ile hem de KKK ile kıyaslandığında her iki yöntem içinde hemen hemen aynı sonucu vermiştir. Söz konusu elde edilen katsayılar göz önünde bulundurulduğunda, MR görüntüleme cihazı ile elde edilen değerlerin patoloji sonuçları ile daha uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Mutlak uyum ölçümü olan SKK değeri ile elde edilen %95 güven aralığı incelendiğinde çok geniş bir aralığa

sahip olmadığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde tutarlılık ölçüsü olan SKK değerine ilişkin güven aralığı ile de bu aralığın çok fazla daralmadığı söylenebilir. Dolayısıyla yöntemler aracılığı ile elde edilen değerler arasında herhangi bir matematiksel ilişkinin varlığı söz konusu değildir. Ancak mutlak uyum ölçüsü olan SKK değerlerine ilişkin %95 güven aralığı, tutarlılık ölçüsü olan SKK değerine ilişkin güven aralığı ile kıyaslandığında güven aralığında kayda değer bir daralma söz konusu olsa idi, yöntemler aracılığı ile elde edilen ölçümler arasında matematiksel bir ilişkinin varlığından bahsedilebilirdi. Bu durumda yapılacak tahminler için DR yöntemi ile elde edilen denklem kullanılabilirdi.

DR ve PB regresyon yöntemleri ile BT ve MR yöntemleri ile elde edilen ölçüm değerlerinin patoloji ile olan uyumu incelenmiştir. Hem BT ile patoloji ölçüm değerleri arasında hem de MR ve patoloji ölçüm değerleri arasında sistematik ya da orantısal bir hata gözlemlenmemiştir. Dolayısıyla bu iki yöntemin patoloji ile olan uyumunun incelenmesinde BA istatistiksel yönteminin kullanılması daha uygun olduğu söylenebilir. Eğer iki yöntemden herhangi birisinin patoloji yöntemi ile arasında sistematik ya da orantısal bir hata tespit edilmiş olsa idi, DR ya da PB regresyon yöntemleri aracılığıyla elde edilen regresyon denklemleri yardımıyla yöntemler arası uyum incelenebilir.

Tüm bu analiz sonuçları göz önüne alınırsa, patoloji yöntemi ile elde edilen kitle boyutu BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen ölçüm değerlerinden ortalama 2.4 cc daha az olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, MR görüntüleme yöntemi ve patoloji yöntemi ile elde edilen tümör boyutları MR görüntüleme tekniği ile elde edilen ölçüm değerlerinden ortalama 4.1 cc daha fazla olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son zamanlara kadar yöntemler ile elde edilen ölçümlerin birbiri ile olan uyumu, Pearson korelasyon ve regresyon analizi gibi bilinen istatistiksel yöntemler ile değerlendirilmekteydi. Fakat ilerleyen çalışmalar ile bu klasik yöntemlerin, ölçümler arası uyumu değerlendirmede uygun olmadığını ortaya koymuş ve bu uyumu değerlendirme için yeni yöntemler geliştirmiştir. Son yıllarda yöntemler arası uyumun değerlendirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler, ölçeklendirilmeyen özet indis yaklaşımı olan Bland-Altman yöntemi, ölçeklendirilebilen özet indis yaklaşımlarından SKK ile KKK ve son olarak regresyon yöntemi yaklaşımlarından olan DR ve PB regresyon yöntemleridir.

Yöntemler arasındaki uyumu değerlendirmek için geliştirilen istatistiksel yöntemler, ölçümler arasındaki hem mutlak uyumu hem de ilişkisel uyumun varlığının değerlendirilmesine imkân verir. Yöntemler arasında mutlak uyumun değerlendirildiği istatistiksel yöntemler BA yöntemi ve KKK, ilişkisel uyumun değerlendirildiği istatistiksel yöntemler DR ve PB regresyon yöntemi, hem ilişkisel hem de mutlak uyumun değerlendirildiği istatistiksel yöntem ise SKK dır.

Yöntemler arası uyumun değerlendirildiği çalışmalarda, pearson korelasyon katsayısı ve regresyon yöntemlerinin kullanılmasının yanlış yorumlamalara sebep olduğu ve ölçümler arasında sistematik hata ve rastgele hata söz konusu olduğunda DR ve PB regresyon yöntemleri yerine BA istatistiksel yönteminin kullanılması daha uygun olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13(3): 158-68.
2. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *JNCI* 2005; 97(6): 433-8.
3. Platt J, Bree R, Schwab R. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR* 1987; 149(2): 315-8.
4. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR* 2009; 192(6): 1471-80.
5. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243(1): 28-53.
6. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8(2): 135-60.
7. Barnhart HX, Haber MJ, Lin LI. An overview on assessing agreement with continuous measurements. *J Biopharm Stat* 2007; 17(4): 529-69.
8. Bruton A, Conway JH, Holgate ST. Reliability: what is it, and how is it measured? *Physiotherapy* 2000; 86(2): 94-9.
9. Alpar R. *Spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlik*. Ankara, Detay Yayıncılık 2010.
10. Şenocak M. *Özel biyoistatistik: Epidemiyolojide sayısal çözümleme*. İstanbul, Çağlayan Kitabevi 1992.
11. Özabacı N. İlişki Niteliği Ölçeği'nin Türkçe uyarlaması: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Eğitim ve Bilim* 2011; 36(162): 159-67.
12. Molenberghs G, Kenward M. *Missing data in clinical studies*, John Wiley & Sons Ltd. 2007.
13. Vangeneugden T, Laenen A, Geys H, Renard D, Molenberghs G. Applying concepts of generalizability theory on clinical trial data to investigate sources of variation and their impact on reliability. *Biometrics* 2005; 61(1): 295-304.

14. Mantha S, Roizen MF, Fleisher LA, Thisted R, Foss J. Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for Bland and Altman analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90(3): 593-602.
15. Carstensen B. *Comparing clinical measurement methods: a practical guide*, John Wiley & Sons Ltd. 2011.
16. Yasemin G, Sertkaya D, Demirtaş S. Klinik araştırmalarda iki ölçüm tekniğinin uyumunu incelemede kullanılan istatistiksel yöntemler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56(1): 1-5.
17. Pollock M, Jefferson S, Kane J, Lomax K, MacKinnon Ga, Winnard C. Method comparison—a different approach. *Ann Clin Biochem* 1992; 29(5): 556-60.
18. Saraçlı S, Çelik H. Performance of OLS-bisector regression in method comparison studies. *WASJ* 2011; 12(10): 1860-65.
19. Giavarina D. Understanding bland altman analysis. *Biochemia medica: Biochemia medica* 2015; 25(2): 141-51.
20. Lee HJ, Yoon DY, Seo YL, Kim JH, Baek S, Lim KJ, Cho YK, Yun EJ. Intraobserver and Interobserver Variability in Ultrasound Measurements of Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med* 2018; 37(1): 173-8.
21. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: measurement error and correlation coefficients. *Bmj* 1996; 313(7048): 41-2.
22. Ateş C, Öztuna D, Genç Y. Sağlık araştırmalarında sınıf içi korelasyon katsayısının kullanımını. *Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics* 2009; 1(2): 59-64.
23. Therneau T. Deming, Theil-Sen, and Passing-Bablok Regression. <https://cran.revolutionanalytics.com/web/packages/deming/vignettes/deming.pdf> 20 Kasım 2018.
24. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1996; 1(1): 30-46.
25. Mehta S, Bastero-Caballero RF, Sun Y, Zhu R, Murphy DK, Hardas B, Koch G. Performance of intraclass correlation coefficient (ICC) as a reliability index under various distributions in scale reliability studies. *Statistics in medicine* 2018; 37(18): 2734-52.
26. Bland J, Altman D. A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput Biol Med* 1990; 20(5): 337-40.

27. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin* 1979; 86(2): 420-28.
28. Erdoğan S. Sürekli Değişkenler için Güvenirlik analizinde Kullanılan İlişki Katsayılarının Değişken Varyansından ve Etki Büyüklüğünden Etkilenme Durumları. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Mersin: Mersin Üniversitesi, 2004.
29. Eisinga R, Te Grotenhuis M, Pelzer B. The reliability of a two-item scale: Pearson, Cronbach, or Spearman-Brown? *Int Public Health J* 2013; 58(4): 637-42.
30. Lawrence I, Lin K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989; 45(1): 255-68.
31. Linnet K. Performance of Deming regression analysis in case of misspecified analytical error ratio in method comparison studies. *Clinical chemistry* 1998; 44(5): 1024-31.
32. Saraçlı S. Ölçüm Hatalı Modellerde Doğrusal Regresyon Tekniklerinin Karşılaştırılması– Monte-Carlo Simülasyon Çalışması. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstatistik Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2008.
33. Saraçlı S, Doğan İ, Doğan N. Medikal Metod Karşılaştırma Çalışmalarında Deming Regresyon Tekniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Biostatistics* 2009; 1(1): 9-15.
34. Cornbleet PJ, Gochman N. Incorrect least-squares regression coefficients in method-comparison analysis. *Clinical chemistry* 1979; 25(3): 432-8.
35. Magari RT. Statistics for laboratory method comparison studies. *BioPharm-Eugene* 2002; 15(1): 28-34.
36. Hasegawa S, Suzuki N, Sakuramoto K. Performance of Deming and Passing Bablok Regression Analysis in Detecting Proportionality in the Stock-Recruitment Relationship. *Asian Fisheries Science* 2015; 28(1): 102-16.
37. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1983; 21(11): 709-20.
38. SPSS I. IBM SPSS statistics 22. *New York: IBM Corp* 2013.
39. Schoonjans F. MedCalc Statistical Software. Version 10.1.6.0 ed. Ostend, Belgium: bvba; 2009.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş

Adı Soyadı: Şeyma YAŞAR

Doğum Tarihi: 07.12.1987

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Matematik	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2005-2009
Y. Lisans	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD	İnönü Üniversitesi	2016-2018

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışman(lar)ı:

Tanı Koymadaki Ölçüm Yöntemleri Arası Uyumun İstatistiksel Yöntemler İle Değerlendirilmesi Ve Karşılaştırması, Prof. Dr. Saim YOLOĞLU.

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Arş. Gör.	İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi ABD.	2014 – Devam ediyor
Arş. Gör.	Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü	2011 - 2014

EK-2. Etik Kurul Onay Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Tanısı Koymada Kullanılan Ölçüm Yöntemleri Arası Uyumun İstatistiksel Yöntemler ile Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/41

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Saim YOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan Yrd.
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Tanısı Koymada Kullanılan Ölçüm Yöntemleri Arası Uyumun İstatistiksel Yöntemler ile Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/41

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/41	Tarih:24.10.2018		
	Yakarsa bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırması/çalışması gerekçe, amaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırması/çalışması başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKAN YARDIMCISININ UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyostatistik	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI	
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ	Halk Sağlığı	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	Iç Hastalıkları	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Selvit YILDIZ	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet GÖL	Histoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI	



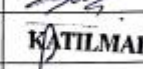

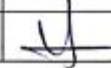
Etik Kurul Başkan Yrd.

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Tanısı Koymada Kullanılan Ölçüm Yöntemleri Arası Uyumun İstatistiksel Yöntemler ile Değerlendirilmesi								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/41								
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan Yrd.
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.