

# TANI TESTLERİNİN PERFORMANSLARININ KULLBACK-LEIBLER UZAKLIĞI YAKLAŞIMI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE PULMONER HİPERTANSİYON VERİLERİ İLE BİR UYGULAMA

Umut ARSLAN\* Ergun KARAAĞAOĞLU\*\* Orçun ÇİFTÇİ\*\*\*  
Necla ÖZER\*\*\*\* Barış KAYA\*\*\*\*\*

## ÖZET

*Giriş:* Klinik tıpta belirli bir hastalığın varlığını ya da yokluğunu göstermek için farklı tanı testleri kullanılabilir. Tanı testlerinin performanslarını değerlendirmek için yeni istatistiksel yöntemler geliştirilmektedir. Kullback-Leibler (K-L) uzaklığı, bilgi kuramı içerisinde yer alan temel kavramlardan biridir. Bu uzaklık, hastalık durumu ikiden fazla sınıfa sahip olduğunda tanı testlerinin performansları ile ilgili daha detaylı bulgular elde etmek için kullanılabilir.

*Yöntem:* K-L uzaklığı iki olasılık dağılımı arasındaki uzaklığı ölçer.  $D(f||g)$  ve  $D(g||f)$  K-L uzaklıkları sırasıyla, testlerin hastalığın varlığını gösterme ve hastalığı dışlama potansiyellerini ölçer. İki ya da daha fazla test karşılaştırıldığında en yüksek  $D(f||g)$  değerine sahip test hastalığın varlığını göstermede, en yüksek  $D(g||f)$  değerine sahip test hastalığı dışlamada en iyi testtir. Bu çalışmada pulmoner hipertansiyonun (PHT) etiyolojisini belirlemek için iki boyutlu ekokardiyografi (İBE) ve doku doppler ekokardiyografi (DDE) görüntüleme yöntemlerinden elde edilen tanı değişkenlerinin performansları değerlendirilmiştir.

*Bulgular:* PHT hastalığının etiyolojisini belirlenmesi için hastalığın varlığının gösterilmesi ve hastalığın dışlanmasında, Septum İVRT (ms), RV mid SR(1/s), RV apikal SR(1/s), RVFAC (%) en iyi tanı değişkenleridir.

*Sonuç:* Hastalık çoğu durumda ikiden fazla alt sınıfa sahiptir. Hastalık durumu ikiden fazla sınıfa sahip olduğunda ve tanı değişkeni sıralayıcı ölçeğe sahipse, bu değişkenin hastalığın varlığını göstermede ve hastalığı dışlamadaki performansı K-L uzaklığı ile değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Doppler ekokardiyografi, İki boyutlu ekokardiyografi, Kullback-Leibler uzaklığı, Pulmoner hipertansiyon, Tanı testleri.

## 1. GİRİŞ

Tanı testleri modern teknolojinin birçok alanında ve tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıpta kullanılan tanı testleri, hastalık ve hastalıklardan ölümleri azaltabildiği için özel bir öneme sahiptir (Somoza vd., 1989). Bir hastalığın varlığının ve yokluğunun gösterilebilmesi için yeni tanı testleri geliştirilmektedir. Yeni geliştirilen bu testlerin performanslarının değerlendirilebilmesi ve aynı hastalık tanısında kullanılan birden fazla testin birbirleri ile karşılaştırılabilmesi için daha önce geliştirilmiş birçok yöntem vardır. Bu yöntemler çoğunlukla duyarlılık, seçicilik, olabilirlik oranları ve ROC (Receiver Operating Characteristic) analizidir (Somoza, E. ve Mossman D., 1991). Bu geleneksel

\* Ar. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, e-posta: [umutarsl@gmail.com](mailto:umutarsl@gmail.com)

\*\* Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, e-posta: [ekaraaga@hacettepe.edu.tr](mailto:ekaraaga@hacettepe.edu.tr)

\*\*\* Uzman Dr., Sorgun Devlet Hastanesi, Yozgat, e-posta: [orucun@yahoo.com](mailto:orucun@yahoo.com)

\*\*\*\* Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, e-posta: [neozzer@hacettepe.edu.tr](mailto:neozzer@hacettepe.edu.tr)

\*\*\*\*\* Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, e-posta: [doctorkaya@yahoo.com](mailto:doctorkaya@yahoo.com)

ölçüler hastalık durumu iki sınıflı olduğunda testlerin performanslarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Hastalık durumu her zaman hasta ve sağlıklı biçiminde iki sınıflı olmayabilir. Bir hastalığın ikiden fazla alt grubu olabilir ya da farklı hastalıklar benzer bulgular gösterebilir. Buna göre yukarıda belirtilen önemi nedeniyle tanı testlerinin doğruluğunu ve uygulanabilirliğini daha ayrıntılı değerlendirmemize olanak sağlayan yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Bilgi kuramı yaklaşımı tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biridir. Kullback-Leibler (K-L) uzaklığı bilgi kuramı içerisinde yer alan temel kavramlardan biridir (Benish, W. A. 1999; Lee, W. C. 1999). K-L uzaklığı ve bilgi kuramı yaklaşımı içerisinde yer alan diğer bazı temel kavramlar kullanılarak hastalık durumu ikiden fazla sınıfa sahip olduğunda tanı testlerinin performansları daha ayrıntılı değerlendirilebilir. Bu çalışmada amaç, hastalık durumu üç sınıflı olduğunda, her bir hastalık durumu için, tanı amaçlı kullanılan değişkenlerin K-L uzaklıklarını elde etmek ve bu değişkenlerin hastalığın varlığının ve yokluğunun gösterilmesindeki performanslarını yorumlamaktır. Bu amaçla, pulmoner hipertansiyon (PHT) hastalığının etiyolojisini (sol kalp hastalıklarına bağlı PHT, bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyal hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları ve/veya kronik hipoksemi ile ilişkili PHT) belirlemek için iki boyutlu ekokardiyografi (İBE) ve doku doppler ekokardiyografi (DDE) görüntüleme yöntemlerinden elde edilen değişkenlerin tanı performansları değerlendirilecektir.

## 2. YÖNTEM

### 2.1 Çalışma Grubu

Çalışmaya, Haziran 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında, ekokardiyografik değerlendirme için Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve sistolik pulmoner arter basıncı 40mmHg'nin üzerinde tespit edilen hastalar dahil edildi. Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: LUT 07-55).

Çalışmaya:

- 1) Sol kalp hastalıklarına bağlı PHT
- 2) Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyal hipertansiyon
- 3) Solunum sistemi hastalıkları ve/veya kronik hipoksemi ile ilişkili PHT'li hastalar dahil edildi.

Çalışmada 39 sol kalp hastalıklarına bağlı PHT, 23 bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyal hipertansiyon ve 21 solunum sistemi hastalıkları ve/veya kronik hipoksemi ile ilişkili PHT olmak üzere toplam 83 PHT hastası bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen bağ dokusu hastalıklarına bağlı PHT hastalarının tümü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bölümü tarafından izlenen ve pulmoner arteriyal hipertansiyonun mevcut olduğu tümünde invaziv kateterizasyon ile belirlenmiş bağ dokusu hastalarından oluşmaktaydı. Benzer şekilde, kronik solunum sistemi hastalığı olan hastalar, bir kısmı invaziv sağ kalp kateterizasyonu ile PHT'si olduğu saptanmış olarak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen ve PHT'si olduğu bilinen hastalardan oluşuyordu. Son olarak, sol kalp hastalıklarına sahip hastalar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda izlenen, yarıya yakınında pulmoner venöz

hipertansiyonun mevcut olduğu invaziv kateterizasyon ile belirlenmiş hastalardan oluşmaktaydı (Çiftçi, 2007, 23).

PHT hastalığının etiyolojisinin belirlenmesinde kullanılmak üzere İBE ve DDE görüntüleme yöntemlerinden elde edilen 10 adet değişken Tablo 2.1’de verilmiştir.

**Tablo 2.1. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenleri**

Değişkenlerin Kısaltması	Değişkenlerin Açıklaması
1) RAEF (%)*	Sağ atriyum ejeksiyon fraksiyonu
2) RVFAC (%)*	Sağ ventrikül fonksiyonel alan değişimi
3) RVMPİ	Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi
4) İASA (1/s)	İnteratriyel septum geç diyastolik miyokardiyal strain hızı
5) Septum İVRT (ms)	Septum izovolumetrik reaksiyon süresi
6) Triküs pit ET (ms)	Sağ ventrikül lateral triküs pit anülüs ejeksiyon süresi
7) Septum bazal SR (1/s)	İnterventriküler septum bazal starin hızı
8) RV mid STR (%)	Sağ ventrikül lateral duvar mid starin
9) RV mid SR(1/s)	Sağ ventrikül lateral duvar mid starin hızı
10) RV apikal SR(1/s)	Sağ ventrikül lateral duvar apikal starin hızı

\* İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

## 2.2 Kullback-Leibler Uzaklığı

K-L uzaklığı iki olasılık dağılımı arasındaki uzaklıktır ve göreceli entropi olarak da bilinmektedir.  $p(x)$  ve  $q(x)$  iki kesikli rasgele değişkenin olasılık dağılımı ise bu iki dağılım arasındaki K-L uzaklığı, Eşitlik (1)’deki gibidir Thomas, J. A. (2001).

$$D(p \parallel q) = \sum_{x \in X} p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)} \quad (1)$$

K-L uzaklığı için iki olasılık dağılımı; hasta ve sağlıklıların olasılık dağılımı olabildiği gibi, belirli bir hastalığa sahip olanlar (d+) ve olmayanların (d-) olasılık dağılımları da olabilir. Sıralı (ordinal) test sonuçlarına sahip bir tanı testinin sonuçları “i” ile gösterilsin ( $i=1,2,\dots,k$ ). Belirli bir hastalığa sahip olanların test sonuçlarına göre olasılık dağılımı  $p(d+)_i$ , hastalığa sahip olmayanların test sonuçlarına göre olasılık dağılımı  $p(d-)_i$  ile gösterilsin. Hastalık durumuna göre test sonuçlarının olasılık dağılımı, sıklık değerleri ve olabilirlik oranları Tablo 2.2’de verilmiştir.

**Tablo 2.2. Hastalık durumuna göre test sonuçlarının olasılık dağılımı, sıklık değerleri ve olabilirlik oranları**

Test Sonucu	Hastalık Durumu				Olabilirlik Oranı
	(d+)		(d-)		
	p(d+) <sub>i</sub>	(N+) <sub>i</sub>	p(d-) <sub>i</sub>	(N-) <sub>i</sub>	
t <sub>1</sub>	p(d+) <sub>1</sub>	(N+) <sub>1</sub>	p(d-) <sub>1</sub>	(N-) <sub>1</sub>	p(d+) <sub>1</sub> / p(d-) <sub>1</sub>
t <sub>2</sub>	p(d+) <sub>2</sub>	(N+) <sub>2</sub>	p(d-) <sub>2</sub>	(N-) <sub>2</sub>	p(d+) <sub>2</sub> / p(d-) <sub>2</sub>
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
t <sub>k</sub>	p(d+) <sub>k</sub>	(N+) <sub>k</sub>	p(d-) <sub>k</sub>	(N-) <sub>i</sub>	p(d+) <sub>k</sub> / p(d-) <sub>k</sub>
<b>Toplam</b>	<b>1.00</b>	<b>N+</b>	<b>1.00</b>	<b>N-</b>	

(N+)<sub>i</sub> : Belirlenen hastalığa sahip olanların i. test sonucuna göre sıklığı

(N-)<sub>i</sub> : Belirlenen hastalığa sahip olmayanların i. test sonucuna göre sıklığı

Hasta olmayanların dağılımı referans alındığında K-L uzaklığı Eşitlik (2)'de

$$D(d+ || d-) = \sum_{i=1}^k p(d+)_i [\log(p(d+)_i) / p(d-)_i] \quad (2)$$

Hastaların dağılımı referans alındığında K-L uzaklığı Eşitlik (3)'de verilmiştir Lee, W. C. (1999).

$$D(d- || d+) = \sum_{i=1}^k p(d-)_i [\log(p(d-)_i) / p(d+)_i] \quad (3)$$

Eşitlik (3) ve (4)'deki hesaplamalar doğal logaritma tabanına göre yapılmıştır. Olabilirlik oranlarından elde edilen D(d+||d-) ve D(d-||d+) uzaklıkları tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçülerdir. D(d+||d-) değeri belirli bir hastalığın varlığının gösterilmesinde (rule in potential), D(d-||d+) değeri belirli bir hastalığın yokluğunun gösterilmesinde (rule out potential) kullanılabilen performans ölçüleridir. Birden fazla tanı testinin performansı bu uzaklıklar kullanılarak değerlendirildiğinde, hastalığın varlığının gösterilmesinde D(d+||d-) değeri daha büyük olan tanı testi, hastalığın yokluğunun gösterilmesinde (hastalığın dışlanmasında) ise D(d-||d+) değeri daha büyük olan tanı testi tercih edilir.

K-L uzaklıkları kullanılarak P<sub>in</sub> ve P<sub>out</sub> gibi iki farklı değer elde ederek tanı testinin, hastalığın varlığını ve yokluğunu göstermedeki performansı yorumlanabilir. Yapılan test sonsal hastalık oddsunu değiştirir. i. test sonucuna bağlı sonsal hastalık odds değerleri i. sınıfın olabilirlik oranlarından elde edilir. Buna göre iki farklı sonsal odds değeri elde edilebilir. Bunlardan birincisi hasta olan bireylerde test sonrası hastalık oddsu diğeri hasta olmayan bireylerde test sonrası hastalık oddsudur. P<sub>in</sub> değeri hasta gözlemlerin test sonrası hastalık odds değerlerinin geometrik ortalaması alınarak, P<sub>out</sub> değeri hasta olmayan gözlemlerin test sonrası hastalık odds değerlerinin geometrik ortalaması alınarak elde edilir. Buna göre, P<sub>in</sub> rastgele seçilen hasta bir birey için test sonrası hastalık oddsunun test öncesi hastalık oddsuna oranı ve P<sub>out</sub> rastgele seçilen hasta olmayan bir birey için test öncesi hastalık oddsunun test sonrası hastalık oddsuna oranı olarak elde edilir. P<sub>in</sub> ve P<sub>out</sub> değerleri aşağıdaki eşitliklerde verilmiştir Lee, W. C. (1999).

$$P_{in} = \exp D(d+||d-) \quad (4)$$

$$P_{out} = \exp D(d-||d+) \quad (5)$$

$P_{in}$  rastgele seçilen hasta bir birey için, hastalık odds'undaki artışı,  $P_{out}$  rastgele seçilen hasta olmayan bir birey için, hastalık odds'undaki azalmayı gösterir. Lee (1999) çalışmasında sayısal sonuca sahip testlerin sıralı sonuca (ordinal) dönüştürülmesiyle bu tür testler için de  $P_{in}$  ve  $P_{out}$  değerlerinin hesaplanmasına ve performanslarının değerlendirilmesi için kullanımına değinmiştir.

Tablo 2.1'deki tanı performansı değerlendirilen İBE ve DDE değişkenleri sürekli sayısal veri özelliğindedir. Değişkenlerin üç sınıflı tanı durumu ile ilgili her bir alt hastalık durumuna ait K-L uzaklıklarının elde edilebilmesi için tanı değişkeni sıralı (ordinal) sonuca sahip olmalıdır. Bu nedenle İBE ve DDE değişkenlerine öncelikle z dönüşümü yapılarak veriler standartlaştırılmış ve z değerleri 8 sınıfa bölünmüştür. Hesaplamalarda kullanılmak üzere her bir değişken için, hastalık durumuna göre sınıflandırılmış z değerlerinin olumsuzluk tabloları elde edilmiştir.

Her bir alt hastalık durumuna ait K-L uzaklıklarının hesaplanabilmesi için öncelikle ilgili hastalık sınıfına ait test sonucunun olasılık dağılımı ve bu hastalık sınıfı dışındaki diğer iki sınıf birleştirilerek elde edilen yeni bir sınıfın, test sonucuna ait olasılık dağılımı oluşturulmuştur. Daha sonra Eşitlik (2) ve (3) kullanılarak, görüntüleme yöntemlerinin  $D(d+||d-)$  ve  $D(d-||d+)$  K-L uzaklıkları hesaplanmıştır. Bu uzaklık değerleri kullanılarak değişkenlerin hastalığın varlığını göstermede kullanılan  $P_{in}$  ve yokluğunu gösterme kullanılan  $P_{out}$  değerleri sırasıyla Eşitlik (4) ve Eşitlik (5)'ten elde edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen değişkenlerin, PHT'nin her bir alt hastalık durumu için  $D(d+||d-)$  ve  $D(d-||d+)$  K-L uzaklıkları,  $P_{in}$  ve  $P_{out}$  değerleri sırasıyla Tablo 3.1. ile Tablo 3.6. arasında verilmiştir.

Tablo 3.1, Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'de değişkenlerin, hastalığın varlığının gösterilmesinde kullanılan  $D(d+||d-)$  ve  $P_{in}$  değerleri bulunmaktadır. Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT hastalığının varlığının gösterilmesinde Tablo 3.1, Bağ Dokusu Hastalıkları ile İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon hastalığının varlığının gösterilmesinde Tablo 3.2, ve Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile İlişkili PHT hastalığının varlığının gösterilmesinde Tablo 3.3 kullanılarak değişkenlerin performansları yorumlanabilir.

**Tablo 3.1. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenlerinin “Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon” hastalığının varlığının gösterilmesinde kullanılan Kullback-Leibler uzaklığı  $D(d+||d-)$  ve  $P_{in}$  değerleri**

İki Boyutlu Ekokardiyografi ve Doku Doppler Değişkenleri	$D(d+  d-)$	$P_{in}$
5) Septum İVRT (ms)	0,733	2,081
6) Triküspit ET (ms)	0,587	1,799
3) RVMPİ	0,453	1,574
2) RVFAC (%)*	0,346	1,413
9) RV mid SR(1/s)	0,320	1,377
1) RAEF (%)*	0,293	1,341
10) RV apikal SR(1/s)	0,270	1,310
7) Septum bazal SR (1/s)	0,234	1,264
4) İASA (1/s)	0,201	1,223
8) RV mid STR (%)	0,183	1,201

\*: İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

**Tablo 3.2. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenlerinin “Bağ Dokusu Hastalıkları ile İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon” hastalığının varlığının gösterilmesinde kullanılan Kullback-Leibler uzaklığı  $D(d+||d-)$  ve  $P_{in}$  değerleri**

İki Boyutlu Ekokardiyografi ve Doku Doppler Değişkenleri	$D(d+  d-)$	$P_{in}$
9) RV mid SR(1/s)	0,684	1,983
8) RV mid STR (%)	0,532	1,703
10) RV apikal SR(1/s)	0,352	1,423
4) İASA (1/s)	0,342	1,408
7) Septum bazal SR (1/s)	0,323	1,381
5) Septum İVRT (ms)	0,308	1,361
6) Triküspit ET (ms)	0,279	1,322
3) RVMPİ	0,262	1,300
1) RAEF (%)*	0,220	1,247
2) RVFAC (%)*	0,153	1,166

\*: İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

**Tablo 3.3. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenlerinin “Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyon” hastalığının varlığının gösterilmesinde kullanılan Kullback-Leibler uzaklığı  $D(d+||d-)$  ve  $P_{in}$  değerleri**

İki Boyutlu Ekokardiyografi ve Doku		
Doppler Değişkenleri	$D(d+  d-)$	$P_{in}$
2) RVFAC (%)*	0,617	1,853
5) Septum İVRT (ms)	0,450	1,568
7) Septum bazal SR (1/s)	0,328	1,388
3) RVMPİ	0,325	1,383
1) RAEF (%)*	0,246	1,278
4) İASA (1/s)	0,180	1,197
8) RV mid STR (%)	0,137	1,147
10) RV apikal SR(1/s)	0,116	1,123
6) Triküspit ET (ms)	0,106	1,112
9) RV mid SR(1/s)	0,100	1,105

\*: İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

Benzer şekilde Tablo 3.4, Tablo 3.5 ve Tablo 3.6’da değişkenlerin, hastalığın dışlanmasında (hastalığın yokluğunun gösterilmesinde) kullanılan  $D(d-||d+)$  ve  $P_{out}$  değerleri bulunmaktadır. Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT hastalığının dışlanmasında Tablo 3.4 Bağ Dokusu Hastalıkları ile İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon hastalığının dışlanmasında Tablo 3.5, ve Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile İlişkili PHT hastalığının dışlanmasında Tablo 3.6 kullanılarak, değişkenlerin hastalığın dışlanması ile ilgili performansları yorumlanabilir.

**Tablo 3.4. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenlerinin “Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon” hastalığının yokluğunun gösterilmesinde kullanılan Kullback-Leibler uzaklığı  $D(d-||d+)$  ve  $P_{out}$  değerleri**

İki Boyutlu Ekokardiyografi ve Doku		
Doppler Değişkenleri	$D(d-  d+)$	$P_{out}$
5) Septum İVRT (ms)	0,723	2,061
6) Triküspit ET (ms)	0,623	1,865
2) RVFAC (%)*	0,441	1,554
9) RV mid SR(1/s)	0,400	1,493
3) RVMPİ	0,304	1,355
1) RAEF (%)*	0,286	1,332
10) RV apikal SR(1/s)	0,230	1,258
7) Septum bazal SR (1/s)	0,229	1,257
4) İASA (1/s)	0,206	1,229
8) RV mid STR (%)	0,199	1,221

\*: İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

**Tablo 3.5. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenlerinin “Bağ Dokusu Hastalıkları ile İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon” hastalığının yokluğunun gösterilmesinde kullanılan Kullback-Leibler uzaklığı  $D(d-||d+)$  ve  $P_{out}$  değerleri**

İki Boyutlu Ekokardiyografi ve Doku Doppler Değişkenleri	$D(d-  d+)$	$P_{out}$
10) RV apikal SR(1/s)	0,634	1,886
9) RV mid SR(1/s)	0,456	1,578
5) Septum İVRT (ms)	0,429	1,536
8) RV mid STR (%)	0,385	1,469
6) Triküspit ET (ms)	0,357	1,429
4) İASA (1/s)	0,287	1,333
7) Septum bazal SR (1/s)	0,275	1,316
3) RVMPİ	0,270	1,310
1) RAEF (%)*	0,248	1,281
2) RVFAC (%)*	0,193	1,213

\*: İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

**Tablo 3.6. İki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler değişkenlerinin “Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyon” hastalığının yokluğunun gösterilmesinde kullanılan Kullback-Leibler uzaklığı  $D(d-||d+)$  ve  $P_{out}$  değerleri**

İki Boyutlu Ekokardiyografi ve Doku Doppler Değişkenleri	$D(d-  d+)$	$P_{out}$
2) RVFAC (%)*	0,685	1,983
5) Septum İVRT (ms)	0,525	1,690
1) RAEF (%)*	0,322	1,380
3) RVMPİ	0,300	1,350
7) Septum bazal SR (1/s)	0,297	1,345
4) İASA (1/s)	0,255	1,290
8) RV mid STR (%)	0,182	1,199
10) RV apikal SR(1/s)	0,136	1,146
6) Triküspit ET (ms)	0,121	1,129
9) RV mid SR(1/s)	0,104	1,109

\*: İki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

Tablo 3.1 ve Tablo 3.4’e göre 5 No’lu Septum İVRT (ms) ve daha sonra, 6 No’lu Triküspit ET (ms), Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT’nin hem varlığının hem de yokluğunun gösterilmesinde diğer değişkenlere göre daha başarılıdır. Tablo 3.1’e göre 5 No’lu Septum İVRT (ms), Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT’si olan bir bireyin ölçüm sonrası bu hastalığa sahip olma oddsunu ölçüm öncesi bu hastalığa sahip olma oddsuna göre 2,081 kat artırırken, 6 No’lu Triküspit ET (ms) 1,799 kat, 3 No’lu RVMPİ 1,574 kat, 2 No’lu RVFAC (%)1,413 kat, 9 No’lu RV mid SR(1/s) 1,377 kat artırmaktadır.

Tablo 3.4’deki bulgulara göre 5 No’lu Septum İVRT (ms), Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT’si olmayan bir bireyin bu hastalığa sahip olma oddsunu ölçüm öncesi sahip olma oddsuna göre 2,061 kat azaltmaktadır. Benzer şekilde 6 No’lu Triküspit ET (ms) 1,865 kat, 2 No’lu RVFAC (%) 1,554 kat, 9 No’lu RV mid SR(1/s) 1,493 kat, 3 No’lu RVMPİ 1,355 kat azaltmaktadır.



Tablo 3.2 ve Tablo 3.5'e göre 9 No'lu RV mid SR(1/s) Bağ Dokusu Hastalıkları ile ilişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonun varlığının gösterilmesinde ilk sırada yer alırken yokluğunun gösterilmesinde ikinci sırada yer alır. Tablo 3.2'ye göre 9 No'lu RV mid SR(1/s), Bağ Dokusu Hastalıkları ile ilişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonu olan bir bireyin ölçüm sonrası bu hastalığa sahip olma oddsunu ölçüm öncesi bu hastalığa sahip olma oddsuna göre 1,983 kat artırırken, 8 No'lu RV mid STR (%) 1,703 kat, RV apikal SR(1/s) 1,423 kat artırmaktadır.

Tablo 3.5'deki bulgulara göre 10 No'lu RV apikal SR(1/s) Bağ Dokusu Hastalıkları ile ilişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonu olmayan bir bireyin ölçüm sonrası bu hastalığa sahip olma oddsunu ölçüm öncesi sahip olma oddsuna göre 1,886 kat azaltırken, 9 No'lu RV mid SR(1/s) 1,578 kat, 5 No'lu Septum İVRT (ms) 1,536 kat azaltmaktadır.

Tablo 3.3 ve Tablo 3.6'ya göre 2 No'lu RVFAC (%) ve daha sonra, 5 No'lu Septum İVRT (ms) değişkenleri Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile ilişkili PHT hastalığının hem varlığının hem de yokluğunun gösterilmesinde diğer değişkenlere göre daha başarılıdır. Tablo 3.3'e göre 2 No'lu RVFAC (%), Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT'si olan bir bireyin ölçüm sonrası bu hastalığa sahip olma oddsunu ölçüm öncesi bu hastalığa sahip olma oddsuna göre 1,853 kat artırırken, 5 No'lu Septum İVRT (ms) 1,568 kat, 7 No'lu Septum bazal STR (1/s) 1,388 kat artırmaktadır.

Tablo 3.6'daki bulgulara göre 2 No'lu RVFAC (%), Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile ilişkili PHT'si olmayan bir bireyin ölçüm sonrası bu hastalığa sahip olma oddsunu ölçüm öncesi bu hastalığa sahip olma oddsuna göre 1,983 kat azaltmaktadır. Benzer şekilde 5 No'lu Septum İVRT (ms) 1,690 kat, 1 No'lu RAEF (%) 1,380 kat azaltmaktadır.

Bu hastalık grubu için  $P_{in}$  ve  $P_{out}$ 'a göre sıralamada birinci olan 2 No'lu RVFAC (%) İBE görüntüleme yönteminden elde edilen değişkendir.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Testlerin performanslarının değerlendirilebilmesi ve aynı hastalık tanısı için kullanılan birden fazla testin birbirleri ile karşılaştırılabilmesi için daha önce geliştirilmiş olan ve çok yaygın kullanılan klasik yöntemlerin dışında tanı testlerinin doğruluğunu ve uygulanabilirliğini daha ayrıntılı değerlendirmemize olanak sağlayan yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Bilgi kuramı tıpta tanı testlerinin performanslarının incelenmesinde kullanılan ve son yıllarda kullanımı giderek artan yöntemlerden biridir (Benish, W. A. 2002; Mossman, D. ve Somoza, E. 1992; Somoza, E. ve Mossman, D. 1992). Testlerin performanslarının bilgi kuramı ile değerlendirildiği çalışmalar ilk olarak, hastalık durumu ve test sonucu iki sınıflı olduğunda testin sağladığı bilgi içeriği değerinin elde edilmesi ile başlamıştır (Metz, C. E. vd., 1973). Zaman içerisinde bilgi kuramının temel özelliklerinden yararlanılarak testlerin performanslarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek daha ayrıntılı sonuçlar veren yöntemler geliştirilmiş ve bilgi kuramı yaklaşımının testlerin performansını değerlendirilmesine ilişkin kapsamı genişlemiştir.

Bilgi kuramı içerisinde yer alan temel kavram K-L uzaklığı olarak da bilinen görelî entropi kavramıdır (Benish, W. A. 1999; Lee, W. C. 1999). Lee (1999) çalışmasında K-L uzaklığını kullanarak öncelikle hastalık durumu ve test sonucu iki sınıflı olduğunda, belirli bir hastalığa sahip olanlarla olmayanlar arasındaki uzaklık için  $P_{in}$  ve  $P_{out}$  eşitliklerini elde etmiştir. Bu değerler testin duyarlılık ve seçicilik değerlerine bağlıdır. Lee (1999), bu eşitliklerde hesaplamaya sonsal olasılıklar girmediği için diğer birçok performans ölçüsüne göre daha kolay hesaplanabildiğini ve yöntemin yaygın bir şekilde kullanılabilmesi için bunun bir avantaj olduğunu belirtmiştir. Klinikte hastalık durumu yalnızca iki sınıflı değildir ve çoğunlukla belirli bir hastalığa sahip olanlarla, olmayanlar kendi içlerinde farklı alt gruplara ayrılmaktadır Mossman D. (1999). Hastalık durumu ikiden fazla sınıfa sahip olduğunda testlerin performansları Üç Yönlü ROC analizi ile değerlendirilebilmektedir (Mossman D. 1999; Dreiseitl, S. vd., 2000). Hastalık durumu ikiden çok sınıflı olduğunda ve test sonucu sıralı değişken olduğunda kullanılan bir diğer yöntem çalışmada yer alan K-L uzaklıklarıdır. Belirli bir hastalığa sahip olanlar ve olmayanlar için elde edilen K-L uzaklıklarından  $P_{in}$  ve  $P_{out}$  değerleri elde edilir.  $P_{in}$  değeri hastalığa sahip olanlar için sonsal hastalık oddsundaki artışı,  $P_{out}$  hastalığa sahip olmayanlar için sonsal hastalık oddsundaki azalmayı göstermektedir.

Bu araştırmada, İBE ve DDE teknikleri ile elde edilen ve PHT'nin etiyojisini belirlemede etkili olduğu düşünülen sağ ventrikül ve sağ atriyum fonksiyonlarına ilişkin değişkenlerin tanı performansları K-L uzaklığı ile değerlendirilmiş ve en iyi performans gösteren tanı değişkenleri belirlenerek bu değişkenlerin tanı performansları yorumlanmıştır.

Buna göre İBE ve DDE'den elde edilen değişkenlerin  $P_{in}$  ve  $P_{out}$  değerlerine göre ilk iki sırada yer alan değişkenler 2, 5, 6, 8, 9, 10 No'lu değişkenlerdir. 5 ve 6 No'lu değişkenler "Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PHT" hastalığının hem varlığını hem de yokluğunu göstermede diğer değişkenlere göre daha başarılıdır. 9 No'lu değişken "Bağ Dokusu Hastalıkları ile İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon" hastalığının varlığını, 10 No'lu değişken yokluğunun göstermede diğer değişkenlere göre daha başarılıdır. Bununla birlikte yine 2 No'lu değişken "Solunum Sistemi Hastalıkları ve/veya Kronik Hipoksemi ile İlişkili PHT" hastalığının varlığının ve yokluğunun gösterilmesinde ilk sırada yer alırken 5 No'lu değişken ikinci sıradadır.

K-L uzaklığı ikiden fazla hastalık durumundaki tanı problemlerinde tanı değişkenlerinin performanslarının değerlendirilmesi ve birbirleri ile karşılaştırılması için farklı bir bakış açısı sunmakta ve bu değişkenlerin performanslarının yorumlanmasında kolaylıklar sağlamaktadır. Klinik tıbbın farklı alanlarında çok sınıflı tanı problemleri ile sıklıkla karşılaşılabilir. Buna göre, çalışmada kullanılan yöntem, tıbbın farklı alanlarında ortaya çıkabilen bu tür problemler için de bir çözüm önerisi sunmaktadır.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından maddi olarak desteklenmiştir (H.Ü.B.A.B. 08T07102003 (4113)).

## 5. KAYNAKLAR

Benish, W.A., 1999. Relative Entropy as a Measure of Diagnostic Information. *Medical Decision Making*, 19(2), 202-6.

Benish, W.A., 2002. The Use of Information Graphs to Evaluate and Compare Diagnostic Tests. *Methods of Information in Medicine*, 41(2), 114-8.

Çiftci, O., 2007. Echocardiographic assessment of right ventricular and right atrial functions in patients with pulmonary hypertension of different etiologies and severities. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Ankara (in Turkish).

Dreiseitl, S., Machado, O.L., Binder, M., 2000. Comparing Three-class Diagnostic Tests by Three-way ROC Analysis. *Medical Decision Making*, 20(3), 323-331.

Lee, W.C., 1999. Selecting Diagnostic Tests for Ruling Out or Ruling In Disease: The Use of the Kullback-Leibler Distance. *International Journal of Epidemiology*, 28(3), 521-5.

Metz, C.E., Goodenough, D. J. ve Rossmann, K., 1973. Evaluation of Receiver Operating Characteristic Curve Data in Terms of Information Theory, with Applications in Radiography. *Radiology*, 109(2), 297-303.

Mossman, D., Somoza, E., 1992. Diagnostic Tests and Information Theory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(1), 95-98.

Mossman D., 1999. Three-way ROCs. *Medical Decision Making*, 19(1), 78-89.

Somoza, E., Soutullo-Esperon L., Mossman D., 1989. Evaluation and Optimization of Diagnostic Tests Using Receiver Operating Characteristic Analysis and Information Theory. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 24(3), 153-89.

Somoza, E., Mossman D., 1991. Neuropsychiatric Decision Making: Designing Nonbinary Diagnostic Tests. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(2), 197-200.

Somoza, E., Mossman, D., 1992. Comparing and Optimizing Diagnostic Tests: An Information-theoretical Approach. *Medical Decision Making*, 12(3), 179-188.

Thomas, J.A., 2001. *Elements of Information Theory*. John Wiley & Sons, Inc., Publication.

## EVALUATION OF DIAGNOSTIC TESTS PERFORMANCE BY USING KULLBACK-LEIBLER DISTANCE APPROACH AND AN APPLICATION WITH THE PULMONARY HYPERTENSION DATA

### ABSTRACT

*Introduction:* In clinical medicine, different diagnostic tests may be used either to show the presence (ruling in) or absence (ruling out) of a certain disease. New statistical methods have been developed for evaluating the performance of diagnostic tests. The Kullback-Leibler (K-L) distance is a fundamental concept in information theory. This distance can be used for obtaining more detailed findings with respect to the performance of diagnostic tests when disease status has more than two classes.

*Methods:* K-L distance measures the distance between two probability distributions. The K-L distances,  $D(f||g)$  and  $D(g||f)$ , measure the rule in and rule out potentials of a test, respectively. When comparing two or more tests, the test with the highest  $D(f||g)$  distance is the best test for ruling in, and the one with the highest  $D(g||f)$  is the best for ruling out the disease. In this study, the performances of Two Dimensional Echocardiography (TDE) and Tissue Doppler Echocardiography (TDEI) images parameters were evaluated for determining of etiology of pulmonary hypertension (PHT). *Results:* Septum IVRT (ms), RV mid SR(1/s), RV apical SR(1/s), RVFAC (%) are the best variables in terms of ruling in and ruling out the disease for etiology of PHT.

*Conclusion:* Disease usually has more than two classes. When the disease status has more than two classes and the diagnostic variable is ordinal, the ruling in and ruling out performance of this variable can be evaluated by K-L distance.

**Keywords:** Doppler echocardiography, Two dimensional echocardiography, K-L distance, Pulmonary hypertension, Diagnostic tests.