

## Pyometralı Köpeklerde Bazı Kan Parametrelerinin Optimal Pozitiflik Eşiğinin Özgün Oranlar ve ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi Yöntemi ile Belirlenmesi \*

Aytaç AKÇAY<sup>1</sup>, Ayşe DEMİREL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyometri Anabilim Dalı, 38090, Kayseri-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 06330, Ankara-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, köpeklerde pyometra hastalığının teşhisinde, bazı kan parametreleri değerlerine göre optimal pozitiflik eşiğinin (kesim noktası) ROC eğrisi yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır. Uygulamadaki veriler, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniği'ne pyometra şüphesi ile gelen köpeklerden elde edilmiştir. Çalışmada hasta olan (n=30) ve hasta olmayan (n=20) olmak üzere iki grupta toplam 50 köpekten elde edilen bazı biyokimyasal (AST, ALP, BUN, kreatinin) ve hematolojik (alyuvar, akyuvar, hematokrit, band nötrofil, lenfosit) parametre değerleri kullanılmıştır. Araştırma sonucunda, köpeklerde pyometra olgularında başta band nötrofil ve hematokrit olmak üzere değerlendirmeye alınan tüm parametrelerin hastalığın tanısında önemli olabileceği belirlenmiştir. Her bir parametre için amaca uygun olası optimal pozitiflik eşik değerleri belirlenerek ROC eğrileri oluşturulmuştur. Buna göre hastalığa bağlı olarak akyuvar, band nötrofil, AST, ALP, BUN ve kreatinin değerlerinde yükselişin olduğu görülmüş ve ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.89, 0.96, 0.86, 0.89, 0.84, 0.64 olarak hesaplanmıştır. Hastalığa bağlı olarak düşüş görülen alyuvar, hematokrit ve lenfosit değerleri için eğri altında kalan alan sırasıyla 0.77, 0.95, 0.88 olarak hesaplanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Köpek, pyometra, ROC eğrisi, tanı testleri

### Determination of Optimal Cut-Off Points of Some Blood Parameters in the Bitches with Pyometra by Likelihood Ratios and ROC (Receiver Operating Characteristic) Curve Method

**Summary:** In this study it is aimed to determine optimum cut off points by means of ROC curve with reference to some blood parameter values to diagnose pyometra disease for the bitches. The data for the application are obtained from the bitches under suspicion of Pyometra brought to Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology. The biochemical parameters (AST, ALP, BUN, Creatine) and hematologic parameters (Erythrocyte, Leucocyte, Hematocrit, Band Neutrophile, Lymphocyte) used in this study came from total of 50 dogs in two groups (n=30 diseased and n=20 disease-free). After the study, it was determined that all the parameters used in the evaluation, particularly for the Band Neutrophile, Hematocrit in the bitches with Pyometra, play an important diagnostic role. The ROC curves are established by evaluating potential optimum positive predictive levels which fit the purpose of each parameter. Accordingly, it is observed that the levels of Leucocyte, Band Neutrophile, AST, ALP, BUN, Creatine increase depending on the disorder and the areas are under the ROC Curves evaluated as 0.89, 0.96, 0.86, 0.89, 0.84, 0.64 respectively. The areas under the curves are evaluated as 0.77, 0.95, 0.88 respectively for the values of Erythrocyte, Hematocrit and Lymphocyte which may decrease depending on the disorder.

**Key Words:** Bitch, diagnostic tests pyometra, ROC curve,

### Giriş

Pyometra kelimesi anlamını "pyo" irin ve "metra" uterustan almaktadır. Uterusta irin birikimiyle birlikte lokal ve sistemik çeşitli klinik bulgulara sebep olan ve özellikle yetişkin köpeklerde görülen yaygın bir diöstrus hastalığıdır (5,6,12,15,17).

Pyometranın ilk dönemlerinde klinik bulgular şiddetli seyretmediği için tanısı gecikebilmektedir. Ancak ayrıntılı anamnez ile birlikte, ultrasonografik ve/veya radyografik muayene, kan biyokimyasal

ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi, vaginoskopi, vaginal sitoloji ve vaginal kültürle kombine tam bir klinik muayene yapılarak doğru tanı konulabilir (2,24).

Genel olarak hastalıkların tanısında kullanılan istatistik yöntemler, hasta ve sağlıklı bireylerin oluşturduğu heterojen bir kitlede bireylerin gerçekten hasta olup olmadıklarını ortaya çıkarmak amacıyla kullanılan tanı testlerini değerlendirirler. Doğruluğu kesin olarak kanıtlanmış referans testler (kesin test, altın standart test) ile bireylere kesin hasta ya da kesin sağlıklı tanısı konulabilir. Fakat bu testlerin uygulamalarının zor, maliyetlerinin yüksek ve bazı hastalıklarda girişimsel olmaları nedeniyle her şüpheli durumda kullanılmaları mümkün değildir. Bu nedenle birçok bilim dalında referans testlere alternatif olacak tanı testleri geliştirilmeye çalışılır.

Geliş Tarihi/Submission Date : 06.05.2011

Kabul Tarihi/Accepted Date : 04.07.2011

\* Bu çalışma, 23-26 Ekim 2008 tarihinde Antalya'da düzenlenen III. Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulan çalışmanın genişletilmiş halidir.

Referans testlerle gerçek durumu (hasta-sağlıklı) belirlenmiş bireylere, ilgilenilen tanı testi uygulanarak, testin ayrıcalıklı gücünü gösteren “doğruluk ölçütleri” elde edilir. İki sonuçlu tanı testlerinin gücü “özgün oranlar”, sıralı ya da sürekli sonuçlu tanı testinin gücü ise “ROC eğrisi” altında kalan alan yardımıyla değerlendirilir (13).

Sağlık bilimlerinde, tanı testinin ayırt etme gücünün belirlenmesinde, çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasında, optimal pozitiflik eşiğinin belirlenmesinde, laboratuvar sonuçlarının kalitesinin izlenmesinde, uygulayıcıların gelişiminin izlenmesi ve farklı uygulayıcıların etkinliklerinin kıyaslanmasında ROC eğrisi yöntemi kullanılmaktadır (1).

Bu çalışmada, köpeklerde pyometra hastalığının teşhisinde önemli olabilecek bazı kan parametre değerlerinde optimal pozitiflik eşiğinin, ROC eğrisi yöntemi kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne sahipleri tarafından getirilen, anamnez, ultrasonografik, vaginal muayene ve vaginal sitoloji ile laboratuvar parametre bulguları sonucu pyometralı (n=30) ve sağlıklı (n= 20) tanısı konu-

lan iki grupta toplam 50 dişi köpekten elde edilen bazı kan parametre (alyuvar, akyuvar, hematokrit, band nötrofil, lenfosit, AST, ALP, BUN, kreatinin) değerleri kullanılmıştır. Köpeklerde pyometra hastalığının teşhisinde önemli olabilecek bu kan parametre değerlerine ait özgün oranların hesabı ve ROC eğrisi çözümlenmesi, SPSS ve NCSS istatistik paket programları ile yapılmıştır (19,25).

ROC eğrisi, tanı testlerinin tanımlanması, geçerliliğinin denetlenmesi ve performanslarının kıyaslanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Çoğu klinik problemin tanımlanması ve çözümlenmesi aşamasında kantitatif veriler sağlayan tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Kantitatif veriler içinden, her değer bir kesim noktası olarak alınarak özgün oranlar hesaplanır. Klinik amaca uygun olarak tercih edilen özgün oranlar temelinde oluşturulan ROC eğrilerinden yararlanılarak en başarılı yargıyı verecek olan optimal pozitiflik eşiği saptanabilir (22).

ROC eğrisinin oluşturulması için Hasta (H+) ve Sağlıklı (H-) bireylerin X veri setlerindeki değerleri büyüklük sırasına dizilir. Sıralı diziden her değer sıra ile kesim noktası ( $X_a$ ) olarak alınır ve  $X_a < X$  ve  $X_a \geq X$  kategorileri oluşturularak bu kategoride yer alan Hasta ve Sağlıklı bireylerin sayıları  $2 \times 2$  çapraz tablolarında gösterilir (Tablo 1).

Tablo 1. Gerçek Durum (Altın Standart) ile medikal test sonucu arasındaki ilişki.

Gerçek Durum (Altın Standart)				
Tanı Testi Sonucu		H+	H-	Toplam
	T+		Gerçek Pozitif (GP=A)	Yanlış Pozitif (YP=B)
T-		Yanlış Negatif (YN=C)	Gerçek Negatif (GN=D)	T(T-)=C+D
	Toplam	G(H+)=A+C	G(H-)=B+D	N

H+ : Gerçekte hasta olanlar

H- : Gerçekte sağlıklı olanlar

T+ : Tanı testinin sonucuna göre hasta olanlar

T- : Tanı testinin sonucuna göre sağlıklı olanlar

N : Toplam denek sayısı

Tablo 1' de verilen frekanslar ile aşağıdaki oranlar hesaplanır.

**Duyarlılık (Sensitivity) :** Gerçekten hasta olan (G (H+)) bireylerin test tarafından hangi oranda saptanabildiğini belirten bir orandır. Testin gerçek hastaları ortaya çıkarmakta ne kadar duyarlı olduğunu belirtir. Hastalık etkeni varken testin bu etkeni kesin olarak tanıyabilme yeteneğini ölçer.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{A}{A + C} = \frac{GP}{GP + YN}$$

**Özgüllük (Specificity) :** Bir testin gerçekten hasta olmayanları (G(H-)) ayırabilme yeteneğini belirten orandır. Bir birey değerlendirilen hastalığa yakalanmamış ise testin bunu kesin olarak ayırabilme yeteneğini gösterir.

$$\text{Özgüllük} = \frac{D}{B + D} = \frac{GN}{GN + YP}$$

**Yalancı negatif oranı (1-Duyarlılık) :** Gerçekte hasta olduğu halde testin hatalı olarak sağlam bulunduğu olguların oranıdır.

$$\text{YalancıNegatifOranı} = \frac{C}{A + C} = \frac{YN}{GP + YN}$$

**Yalancı pozitif oranı (1-Özgüllük) :** Gerçekte sağlam olduğu halde testin hatalı olarak hasta bulunduğu olguların oranıdır.

$$\text{YalancıPozitifOranı} = \frac{B}{B + D} = \frac{YP}{YP + GN}$$

**Doğruluk (Accuracy):** Gerçekte testin hasta ve sağlam olarak toplam doğru tanı oranına "doğruluk" denir.

$$\text{Doğruluk} = \frac{A + D}{A + B + C + D} = \frac{GP + GN}{GP + YP + YN + GN}$$

Bir testin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değeri büyük önem taşır ve bu değerler hastalığın türüne ve kitledeki gözlenme sıklığına göre değerlendirilir. Eğer yanlış hastalık teşhisi daha ileri tekniklerle düzeltilemiyorsa testin özgüllük oranının yüksek olması, eğer test tarama amacı ile kullanılıyorsa duyarlılık oranının yüksek olması istenir. Doğruluk oranı yüksek testler hem klinikte tanı amacıyla hem de taramalarda güvenle kullanılabilir (22).

ROC eğrisinin oluşturacağı koordinat sisteminin ordinatında tanı testinin gerçek pozitif değeri

(duyarlılık), apsisinde ise yalancı pozitif değeri (1-özgüllük) yer alır. Tanı testi sonucu ölçülen her bir değer kesim noktası olarak seçilerek, hesaplanan "Duyarlılık" ve "1-Özgüllük" değerleri bu koordinat ekseninde gösterilir ve grafik üzerinde işaretlenir. Bu noktalar birleştirilerek içbükey olan ve tüm eşik değerleri için tanı testinin gerçek özelliklerini ortaya koyan bir eğri elde edilir. Bir tanı testinin ayırt etme yeteneği ROC eğrisi üzerinde çok iyi açıklanabilmektedir. Tanı testi ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya (yüksek duyarlılık bölgesi) ve sola (düşük yalancı pozitif oranı bölgesi) doğru kayar. Yalancı değerlere sahip olmayan ideal bir testte, ROC eğrisi (0,0)-(0,1)-(1,1) noktalarını birleştirmektedir. Eğri y=x fonksiyonuna yaklaştıkça testin başarısı azalır. Çünkü bu testte yalancı değerlerin oranı en yüksek düzeydedir. Bir tanı testi için ROC eğrisi altında kalan alan, etkinlik düzeyine bağlı olarak 0.50 ile 1.00 arasında değerler alabilir. Bu değer büyüdükçe tanı testinin ayırt etme yeteneği artar (Şekil 1.) (8, 22).

Teorik olarak çalışma grubundaki sağlıklı ve hasta olguların normal dağılıma uyduğu kabul edilirse, ordinatta frekans, apsisinde ise populasyon standart sapmaları olduğu halde gruplara ait normal dağılım eğrileri çizilerek, eşik seçimi ve ROC eğrisinin fonksiyonu daha basit bir şekilde açıklanabilir (Şekil 2.).

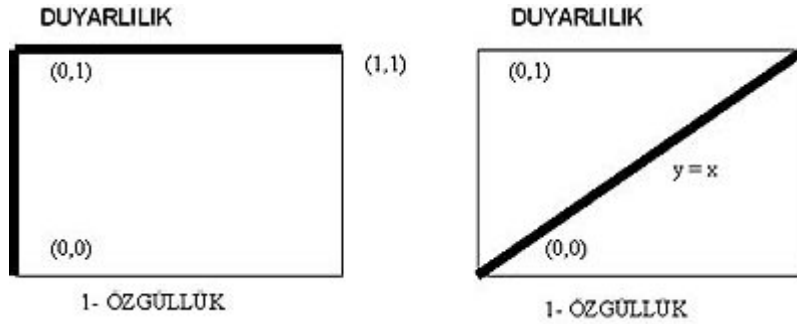
Şekil 2' deki görülen üç dikey çizgi (A,B,C) seçilen 3 farklı eşik düzeyini göstermektedir. Normal dağılım gösteren bu gruplarda, özellikle yanlış değerler olarak da adlandırılan, birbirine bir girişim bölgesi oluştururlar. Bu girişim bölgesinin en ideal yerinden bir ayırım sınırı seçilerek maksimum doğrulukta bir sonuç elde edilebilir.

Seçilen pozitiflik eşiklerinin düzeyini gösteren dikey çizgilerden "B" eşit duyarlılık ve özgüllük oranını; "A" artmış duyarlılık, azalmış özgüllük oranını; "C" azalmış duyarlılık, artmış özgüllük oranını göstermektedir. Değişkenleri hasta ve sağlıklı olarak ayıran eşik değeri, tercih edilen duyarlılık-özgüllük düzeylerine bağlı olarak tamamen uygulayıcı tarafından belirlenir (8).

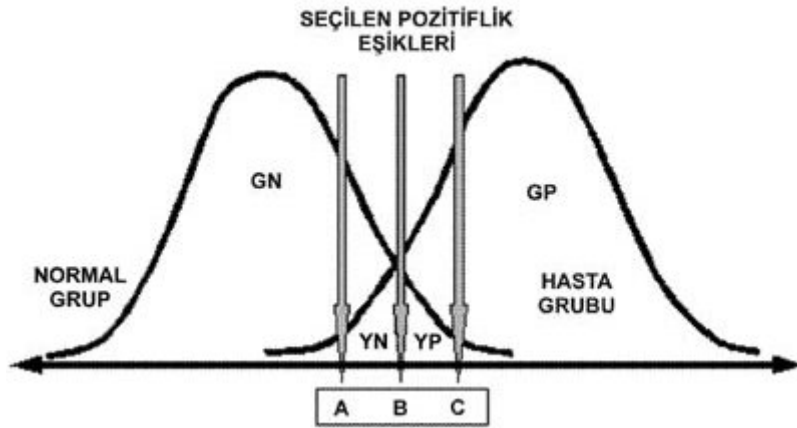
## Bulgular

Çalışma kapsamında değerlendirilen kan parametreleri için optimal pozitiflik eşiklerini belirlemek amacıyla, olası her değer kesim noktası (cut-off point) olarak alınarak her kesim noktası için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları hesaplandı ve ROC eğrileri oluşturuldu.

Hastalığa bağlı yükseliş gözlenen akyuvar, band nötrofil, AST, ALP, BUN ve kreatinin ile düşüş göz-



Şekil 1. İdeal ve başarısız ROC eğrileri



Şekil 2. Normal dağılım eğrileri, girişim bölgesi ve pozitiflik eşiği seçenekleri

lenen alyuvar, hematokrit ve lenfosit değerleri farklı kesim noktalarındaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları pyometra tanısı amacıyla incelendi. Hastalığa bağlı yükselen parametreler için hazırlanan tablolarda koyu karakterle yazılmış üst satırlar (\*) yüksek duyarlılık oranını, alt satırlar (\*\*) yüksek özgüllük oranını verirken (Tablo 2-7); düşen parametrelerde üst satırlar (\*) yüksek özgüllük oranını, alt satırlar (\*\*) yüksek duyarlılık oranını vermektedir (Tablo 8-10). Her iki grupta da iki satır arasında kalan satırlardaki kesim noktaları en iyi doğruluk oranını göstermektedir.

Değişkenleri hasta ve sağlıklı olarak ayıran kesim noktaları, tercih edilen duyarlılık ve özgüllük düzeylerine bağlı olarak tamamen uygulayıcı tarafından belirlenir. Araştırmada kitlede özellikle sağlıklıların belirlenmesi söz konusu olduğunda, testin duyarlılık oranının yüksek olması istenir ve dolayısıyla

optimal pozitiflik eşiğinin düşük seçilmesi gerekmektedir. Bunun sonucunda sağlıklı tanısı konulduğunda yüksek bir doğruluk düzeyine ulaşılmış olunur. Buna karşılık tanıda hastaların varlığının doğrulanması gerekirse, testin özgüllük oranının yüksek olması ve dolayısıyla da optimal pozitiflik eşiğinin de yüksek seçilmesi gerekir. Doğruluk oranı yüksek testler hem klinikte tanı amacıyla hem de taramalarda güvenle kullanılabilir.

ROC eğrisi çözümlenmesi sonucunda, eğri üzerindeki her nokta bir kesim noktasına göre o testin duyarlılık ve özgüllük çiftini temsil eder. Duyarlılıktaki herhangi bir artışa özgüllükteki azalmayla ulaşılır. ROC düzleminde eğri sol üst köşeye yaklaştıkça eğri altında kalan alan (AUC) ve dolayısıyla testin doğruluğu artacaktır. Pyometralı köpeklerde akyuvar, band nötrofil, AST, ALP, BUN ve kreatinin değerleri için ROC Eğrisi altında kalan

**Tablo 2.** Pyometralı köpeklerde kan Akyuvar sayısı için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

Akyuvar ( $10^3 \mu\text{m}^3$ )	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
10.02	26	5	4	15	0.86	0.75	0.82
10.50	26	4	4	16	0.86	0.80	0.84
11.20	26	3	4	17	0.86	0.85	0.86
<b>11.40*</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>18</b>	<b>0.86</b>	<b>0.90</b>	<b>0.88</b>
11.50	25	2	5	18	0.83	0.90	0.86
12.20	25	1	5	19	0.83	0.95	0.88
<b>13.00**</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>0.80</b>	<b>1.00</b>	<b>0.88</b>

**Tablo 3.** Pyometralı köpeklerde kan Bant Nötrofil sayısı için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

Bant Nötrofil (%)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
2.00	29	10	1	10	0.96	0.50	0.78
3.00	29	8	1	12	0.96	0.60	0.82
<b>4.00*</b>	<b>29</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>0.96</b>	<b>0.85</b>	<b>0.92</b>
5.00	27	2	3	18	0.90	0.90	0.90
6.00	26	1	4	19	0.86	0.95	0.90
<b>7.00**</b>	<b>26</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>0.86</b>	<b>1.00</b>	<b>0.92</b>
8.00	25	0	5	20	0.83	1.00	0.90

**Tablo 4.** Pyometralı köpeklerde kan AST düzeyi için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

AST (U/L)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
425.00	16	3	14	17	0.53	0.85	0.66
428.00	16	2	14	18	0.53	0.90	0.68
<b>456.00*</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>19</b>	<b>0.53</b>	<b>0.95</b>	<b>0.70</b>
459.00	15	1	15	19	0.50	0.95	0.68
462.00	14	1	16	19	0.46	0.95	0.66
489.00	13	1	17	19	0.43	0.95	0.64
<b>525.00**</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>20</b>	<b>0.43</b>	<b>1.00</b>	<b>0.66</b>

**Tablo 5.** Pyometralı köpeklerde kan ALP düzeyi için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

ALP (U/L)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
<b>90.00*</b>	<b>28</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>0.93</b>	<b>0.60</b>	<b>0.80</b>
92.00	27	8	3	12	0.90	0.60	0.78
95.00	27	5	3	15	0.90	0.75	0.84
96.00	26	5	4	15	0.86	0.75	0.82
97.00	25	4	5	16	0.83	0.80	0.82
98.00	24	4	6	16	0.80	0.80	0.80
<b>102.00**</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>0.80</b>	<b>0.85</b>	<b>0.82</b>

**Tablo 6.** Pyometralı köpeklerde kan BUN düzeyi için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

BUN (mg/dl)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
<b>149.00*</b>	<b>27</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>0.90</b>	<b>0.50</b>	<b>0.74</b>
214.00	26	9	4	11	0.86	0.55	0.74
412.00	25	9	5	11	0.83	0.55	0.72
981.00	24	8	6	12	0.80	0.60	0.72
1443.00	22	5	8	15	0.73	0.75	0.74
1696.00	21	5	9	15	0.70	0.75	0.72
1775.00	20	4	10	16	0.66	0.80	0.72
<b>1859.00**</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>17</b>	<b>0.66</b>	<b>0.85</b>	<b>0.74</b>

**Tablo 7.** Pyometralı köpeklerde kan Kreatinin düzeyi için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

Kreatinin (mg/dl)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
<b>11.00*</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>1.00</b>	<b>0.50</b>	<b>0.80</b>
18.00	28	5	2	15	0.93	0.75	0.86
33.00	25	5	5	15	0.83	0.75	0.80
81.00	24	5	6	15	0.80	0.75	0.78
85.00	23	5	7	15	0.76	0.75	0.76
89.00	21	5	9	15	0.70	0.75	0.72
104.00	21	4	9	16	0.70	0.80	0.74
<b>109.00**</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>17</b>	<b>0.66</b>	<b>0.85</b>	<b>0.74</b>

**Tablo 8.** Pyometralı köpeklerde kan Alyuvar sayısı için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

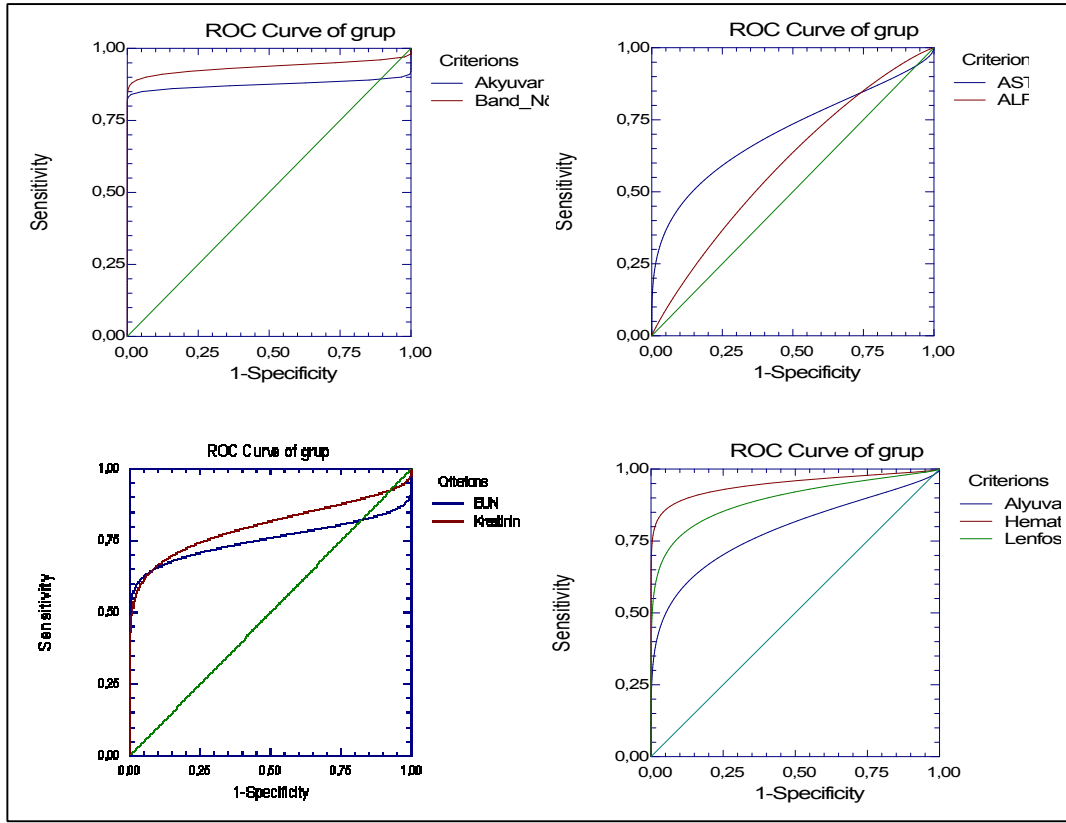
Alyuvar (10 <sup>6</sup> µl)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
<b>5.64*</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>20</b>	<b>0.56</b>	<b>1.00</b>	<b>0.74</b>
5.92	19	3	11	17	0.63	0.85	0.72
6.10	20	4	10	16	0.66	0.80	0.72
6.21	21	7	9	13	0.70	0.65	0.68
6.30	22	7	8	13	0.73	0.65	0.70
6.50	23	9	7	11	0.76	0.55	0.68
6.64	24	9	6	11	0.80	0.55	0.70
<b>6.71**</b>	<b>25</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>0.83</b>	<b>0.45</b>	<b>0.68</b>

**Tablo 9.** Pyometralı köpeklerde Lenfosit sayısı için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

Lenfosit (%)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
<b>10.00*</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>20</b>	<b>0.63</b>	<b>1.00</b>	<b>0.78</b>
12.00	20	1	10	19	0.66	0.95	0.78
13.00	22	1	8	19	0.73	0.95	0.82
14.00	22	2	8	18	0.73	0.90	0.80
15.00	23	2	7	18	0.76	0.90	0.82
17.00	26	5	4	15	0.86	0.75	0.82
18.00	27	6	3	14	0.90	0.70	0.82
<b>19.00**</b>	<b>28</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>0.93</b>	<b>0.70</b>	<b>0.84</b>

**Tablo 10.** Pyometralı köpeklerde kan Hematokrit değeri için olası optimal pozitiflik değerlerine ait özgün oranlar

Hematokrit (%)	A	B	C	D	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
					A(A+C)	D(B+D)	(A+D)/ (A+B+C+D)
35.00	22	0	8	20	0.73	1.00	0.84
36.00	24	0	6	20	0.80	1.00	0.88
<b>37.00*</b>	<b>26</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>0.86</b>	<b>1.00</b>	<b>0.92</b>
<b>40.00**</b>	<b>29</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>0.96</b>	<b>0.55</b>	<b>0.80</b>
42.00	29	13	1	7	0.96	0.35	0.72
43.00	29	14	1	6	0.96	0.30	0.70



Şekil 3. Seçilen kan parametreleri için oluşturulan ROC Eğrileri

**Tablo 11.** Akyuvar, Band Nötrofil, AST, ALP, BUN ve Kreatinin için ROC Eğrisi altında kalan alanlar ve önem kontrolleri

	Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	AUC'nın Standart Hatası	AUC'nın %95 Güven Aralığı		Z Testi Değeri AUC > 0.5	Önem Düzeyi
			Min	Max		
Akyuvar	0.89	0.049	0.74	0.96	8.08	P<0.001
Band Nötrofil	0.96	0.028	0.84	0.99	16.07	P<0.001
AST	0.71	0.073	0.53	0.83	2.90	P<0.001
ALP	0.80	0.076	0.59	0.91	4.00	P<0.001
BUN	0.81	0.06	0.65	0.89	5.13	P<0.001
Kreatinin	0.89	0.047	0.75	0.95	8.32	P<0.001



**Tablo 12.** Alyuvar, Hematokrit ve Lenfosit için eğri altında kalan alanlar ve önem kontrolleri

	Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	AUC'nın Standart Hatası	AUC'nın %95 Güven Aralığı		Z Testi Değeri AUC > 0.5	Önem Düzeyi
			Min	Max		
Alyuvar	0.77	0.065	0.61	0.87	4.24	P<0.001
Hematokrit	0.95	0.03	0.84	0.98	14.81	P<0.001
Lenfosit	0.88	0.049	0.74	0.95	7.74	P<0.001

alanlar sırasıyla 0.89, 0.96, 0.86, 0.89, 0.84, 0.64, alyuvar, hematokrit ve lenfosit değerleri için eğri altında kalan alan sırasıyla 0.77, 0.95, 0.88 olarak hesaplandı (Şekil 3). Eğri altında kalan alanların 0.5'den farklılığının önem kontrolü Z istatistiği ile yapıldı (Tablo 11,12).

### Tartışma ve Sonuç

Köpeklerde pyometra olgularında bazı serum biyokimyasal (AST, ALP, BUN, kreatinin) ve hematolojik (alyuvar, akyuvar, hematokrit, band nötrofil, lenfosit) parametrelerin hastalık ile ilişkisinin temel olarak araştırıldığı bu çalışmada tartışma, bulgular bölümünde olduğu gibi her parametre için ayrı ayrı yapıldı.

Pyometranın sistemik etkileri birçok laboratuvar parametrelerine yansımaktadır. Toksemnin gelişimiyle birlikte karaciğer dolaşımının azalması ve hücrel hipoksi sonucu karaciğer hücrelerinde meydana gelen yıkımlanma ile serum biyokimyasal parametrelerde değişiklikler görülmektedir. Bu çalışmada belirtilen sonuçlar, yapılan çalışmalarla genelde paralellik göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, pyometralı köpeklerin AST düzeyinin yükseldiği, AST/ALT oranında bir artış olduğu bildirilmiştir (7,11). Bununla birlikte, ilerleyen olaylarda böbrek yetmezliği sonucu BUN ve kreatinin düzeyinde yükselme olduğu belirtilmiştir (3,11,20,23).

Pyometralı ve sağlıklı köpeklerin serum biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında Bigliardi ve ark. (2), AST ve kreatinin düzeylerinin referans aralığının oldukça üzerinde olduğunu ve AST düzeyindeki artışın sağlıklı köpeklere göre önemli olduğunu ( $p<0.01$ ) belirtirken, Heiene ve ark. (16) pyometralı köpeklerde üre ve kreatinin düzeyinde önemli ( $p<0.05$ ) bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bree ve ark. (4) ise pyometranın siddetine göre kreatinin seviyesinin 98-164  $\mu\text{mol/l}$  arasında değiştiğini belirlemiştir. Nak ve ark. (18) pyometralı köpeklerde AST, üre ve kreatinin seviyesinin sağlıklı köpeklere

göre orta düzeyde bir artış gösterdiğini, ancak farklılığın önemli olmadığını ( $p>0.05$ ) bildirmiştir. Bu çalışmada da, AST ve kreatinin düzeylerinin referans aralığının oldukça üzerinde olduğunu, AST'nin sağlıkları ayırmada (yüksek özgüllük değeri), kreatinin ise hastaları ayırmada (yüksek duyarlılık değeri) önemli tanısal güce sahip olduğu belirlenmiştir.

Hagman (14), pyometralı ve sağlıklı köpeklerin serum biyokimyasal parametrelerini karşılaştırdığı çalışmada; BUN ve kreatinin düzeylerinin pyometralı köpeklerde sağlıklı köpeklere göre düştüğünü belirtirken, bu çalışmada BUN ve kreatinin düzeyi, De Schepper ve ark. (7), Heiene ve ark. (16) ve Okano ve ark.'nın, (21) belirttiği gibi artış göstermiştir. Hagman (14), BUN seviyesindeki azalmanın poliüri sonucu atılımındaki artış ile protein alımındaki yetersizlik gibi birçok faktöre bağlı olduğunu savunmuştur.

Fransson (9), pyometralı köpeklerde akyuvar sayısını ( $10^3/\mu\text{l}$ )  $27\pm 17$ ; band nötrofil oranını (%)  $9.6\pm 12.5$  tespit etmiş ve sağlıklı köpekler ile arasındaki farklılığı önemli bulmuştur ( $p<0.05$ ). Daha sonra Fransson ve ark. (10), yaptıkları çalışmada ise pyometralı köpeklerin ayırıcı tanısında tek bir parametre olarak band nötrofilin önemli (duyarlılık %94.2; özgüllük %70) olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada band nötrofil için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük oranları (duyarlılık %96; özgüllük %85) ile Fransson ve ark. (10), sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Ayrıca bu çalışmada, hasta ve sağlıklı grupta alyuvar ve akyuvar sayıları, hematokrit, band nötrofil ve lenfosit değerleri karşılaştırıldığında daha önce diğer araştırmacılar tarafından belirtildiği gibi nötrofil bulgusu belirlenmiştir (2,9,15).

Sunulan çalışmada elde edilen sonuçların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin pyometranın tanısına ışık tutacağı, enfeksiyonun varlığı ve şiddetinin derecesinin tespitinde rol oynadığı için yar-

dımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı. Araştırmacı, bir tanı yöntemini başarılı bir şekilde kullanmak için en doğru pozitiflik eşliğini seçmelidir. Bu eşik değeri seçimi üzerinde çalışılan konunun klinik temellerine doğrudan dayanır. Eşik değerinin düşük olduğu durumda, testin duyarlılığı çok yüksek olacak, ancak çok sayıda yanlış pozitif elde edilecektir. Eşik değeri yükseldikçe özgüllük yükselecek yanlış pozitifler azalacak, buna karşılık yanlış negatifler artacak ve böylece tedaviye alınmamış hastalar ortaya çıkacaktır. Uygun bir tedavi yöntemi olan ve hasta olmayanlara da uygulandığında ağır sonuçlar getirmeyen hastalık tanısına yönelik testlerde duyarlılık olabildiğince yüksek tutulmalıdır. Buna karşın, hasta olmayanlara uygulandığında ağır sonuçlara neden olan hastalık tanısına yönelik testlerde, özgüllük yüksek tutulmalıdır.

Sonuç olarak; ROC eğrisi hesaplama teknikleri basit, görsel açıdan izlenmesi kolaydır. Tüm sınırlara ilişkin testin tanısıl yeterliliğini ve doğruluğunu göstermektedir. Tek bir tanısıl karar eşliğinin seçilmesini gerektirmez ve prevalanstan bağımsızdır. ROC eğrisi, araştırmacı-test ikilisinin performansını birlikte yansıtır. Eğer testin ayırt etme gücü veya araştırmacının hastanın göreceği zararı kestirme bilgisi zayıfsa, ROC eğrisi ile tanı koyma performansı düşük olacaktır. Çünkü eşik değer seçimi subjektif bir olaydır.

### Kaynaklar

1. Ayakta BK, 1999. Tanı Testleri ve Bu Testler Yardımıyla Mide Kanseri Hastalarda Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Programı, Bursa.
2. Bigliardi E, Parmigiani E, Cavirani S, Luppi A, Bonati L, Corradi A, 2004. Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Reprod Dom Anim*, 39: 136-140.
3. Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ, 2003. Creatinine in the dog: A Review. *Vet Clin Pathol*, 32: 162-179.
4. Bree HV, Schepper J D, Capiou E, 1988. The significance of radiology in the diagnosis of pyometra (endometritis post oestrus) in dogs: An evaluation of the correlation between radiographic and laboratory findings in 131 cases. *Zbl Vet-med A*, 35: 200-206.
5. Corrada Y, Arias D, Rodríguez R, Tortora M, Gobello C, 2006. Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66: 1557-1559.
6. Dabrowski R, Wawron W, Kostro K, 2007. Changes in CRP, SAA and haptoglobin produce in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra. *Theriogenology*, 67: 321-327.
7. De Scheppe J, Van Der Stock J, Capiou E, 1987. The characteristic pattern of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch the cystic hyperplasia-pyometra complex: Effect of medical or surgical treatment. *Vet Res Commun*, 11: 65-75.
8. Dirican A, Uysal Ö, Özcalay Ö, Yüceokur A, 2000. Pozitiflik eşliği seçiminde ROC eğrisi yönteminin kullanımı, Beşinci Ulusal Biyoistatistik Kongresi. Eylül 13-15, Eskişehir, Türkiye.
9. Fransson B, 2003. Systemic Inflammatory Response in Canine Pyometra. Doctoral Thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Small Animal Clinical Science, Uppsala.
10. Fransson B, Karlstam E, Bergstrom A, Lagerstedt AS, Park JS, Evans MA, Ragle CA, 2004. C-Reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40: 391-399.
11. Fransson B, Lagerstedt AS, Hellmen E, Jonsson P, 1997. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *Zentralbl Veterinarmed A*, 44: 417-426.
12. Fukuda S, 2001. Incidence of pyometra in colony-raised beagle dogs. *Exp Anim*, 50: 325-329.
13. Genç Y, 2003. Tanı testi çalışmalarında metodolojik standartların kullanılması. *Ankara Üniv Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56:259-264.
14. Hagman R, 2004. New Aspect of Canine Pyometra. Doctoral Thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Small Animal Clinical Science, Uppsala.
15. Hagman R, Kindahl H, Fransson BA, Bergström A, Ström Holst B, Lagerstedt A S, 2006. Differentiation between pyometra and

- cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2 alpha metabolite analysis. *Theriogenology*, 66: 198-206.
16. Heiene R, Moe L, Molmen G, 2001. Calculation of urinary enzyme excretion with renal structure and function in dogs with pyometra. *Res Vet Sci*, 70: 129-137.
  17. Kida K, Baba E, Torri R, Kawate N, Hatoya S, Wijewardana V, Sugiura K, Sawada T, Tamada H, Inaba T, 2006. Lactoferrin expression in the canine uterus during the estrous cycle and with pyometra. *Theriogenology*, 66: 1325-1333.
  18. Nak D, Mısırlıoğlu D, Nak Y, Kuzugüden F, Keskin A, 2001. Köpeklerde pyometranın tanısında laboratuvar, ultrasonografi ve vaginal sitoloji bulgularının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi üzerine çalışmalar. *J Fac Vet Med*, 20:1-7.
  19. NCSS, 2006. NCSS,PASS and GESS. NCSS Kaysville, Utah, USA
  20. Nelson RW, Feldman EC,1986. Pyometra in the bitch. Morrow AD. eds. Current Therapy in Theriogenology. Philadelphia: Saunders Company, pp.484-489.
  21. Okano S ,Tagawa M, Takase K, 1998. Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra. *J Vet Med Sci*, 60: 1265-1267.
  22. Özdamar K, 2003. SPSS ile Biyoistatistik. Beşinci baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi, pp.453-472.
  23. Piens K, De Schepper J, Depelsmaecker K, 1996. Bilirubinuria without hyperbilirubinaemia in bitches with pyometra. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 65: 31-33.
  24. Smith F, 2006. Canine pyometra. *Theriogenology*, 66: 610-612.
  25. SPSS, 2001. Statistical Package for Windows, Version 14.01 (Serial: 9869264) SPSS Inc. Chicago, USA.

**Yazışma Adresi :**

Öğr. Gör. Dr. Aytaç AKÇAY  
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Biyometri Anabilim Dalı, 38090, Kayseri, TÜRKİYE  
Tel: +90352 3380006/176  
Email: aytacakcay@gmail.com